

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 351**

51 Int. Cl.:

A61K 38/01	(2006.01)
A61K 35/60	(2006.01)
A61K 35/612	(2015.01)
A61K 36/02	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)
A61P 3/08	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
A23L 33/13	(2006.01)
A23L 33/18	(2006.01)
A23L 17/20	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2015 PCT/EP2015/067451**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16016350**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2015 E 15745185 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3174548**

54 Título: **Péptidos marinos y nucleótidos de pescado, composiciones y sus usos para reducir la glucosa en sangre**

30 Prioridad:

31.07.2014 US 201462031855 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2021

73 Titular/es:

**FIRMENICH SA (100.0%)
7, Rue de la Bergère
1242 Satigny, CH**

72 Inventor/es:

**BJORGE, ODDVAR y
LIED, EINAR**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 815 351 T3

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

DESCRIPCIÓN

Péptidos marinos y nucleótidos de pescado, composiciones y sus usos para reducir la glucosa en sangre

Campo de la invención

5 En el presente documento se proporcionan productos y subproductos de pescado y su uso en la salud, alimentación, nutrición y tratamiento médico.

Antecedentes

10 La glucosa en la sangre postprandial (o glucemia), junto con la hiperinsulinemia y la lipidemia asociadas, se ha implicado en el desarrollo de enfermedades metabólicas crónicas tales como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. Existen pruebas que vinculan la glucemia posprandial o la variabilidad glucémica con el desarrollo de estas afecciones o con el deterioro del rendimiento cognitivo y en el ejercicio.

15 Los datos muestran que la ingesta de proteínas antes de una comida, cuando se consumen con carbohidratos, reducen la glucosa en sangre postprandial; los efectos de la disminución del azúcar en la sangre se han relacionado en particular con las proteínas lácteas tales como las proteínas del suero. Un estudio reciente que compara la proteína del suero con el hidrolizado de la proteína del suero demostró que la proteína del suero consumida antes de una comida reduce la ingesta del alimento, la glucosa en sangre postprandial y la insulina, y la proporción de la glucosa en la sangre con respecto a la insulina de las áreas acumulativas bajo la curva (ABC) de una manera dependiente de la dosis. En contraste, el hidrolizado de la proteína del suero no contribuyó al control de la glucosa en sangre por los mecanismos dependientes de la insulina ni por los mecanismos independientes de la insulina.

20 Los datos científicos también indican que las proteínas marinas tienen potencial como ingredientes alimenticios funcionales que se dirigen a varios de los problemas de salud actuales relacionados con el síndrome metabólico incluyendo el azúcar en la sangre persistente elevado y diabetes del tipo 2, el anabolismo y catabolismo de las grasas y proteínas en relación con el manejo de la composición corporal y con la pérdida muscular natural dependiente de la edad (sarcopenia).

25 Los estudios también han demostrado que el péptido marino en combinación con nucleótidos marinos puede disminuir la inflamación y estimular la función gastrointestinal.

Además, L. A. Vikøren y col. describe un estudio en adultos con sobrepeso, en el que se examinaron los efectos del suplemento de la proteína del pescado sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos (L. A. Vikøren y col., "A randomised study on the effects of fish protein supplement on glucose tolerance, lipids and body composition in overweight adults", British Journal of Nutrition, 2013, vol. 109, p. 648-657).

30 El documento US 2011/039768 A1 describe un hidrolizado de proteína de pescado que contiene moléculas capaces de ejercer una actividad satietogénica y de regulación de ingesta de alimento en seres humanos y animales.

El documento NO 320667 B1 desvela el uso de hidrolizado de proteína de pescado para reducir el nivel de glucosa en sangre, y mejorar la salud general.

35 El documento WO 03/026682 A1 describe una composición a base de huevos blandas de pescado frescas o conservadas útiles en la fabricación una preparación que mejora el nivel de inmunoglobulina sérica, especialmente el nivel de IgG, y por lo tanto fortalece el sistema inmunológico, estimula el crecimiento y mejora el estado general de salud de un individuo.

40 Además, I. Abete y col. se refiere al tratamiento del síndrome metabólico y por lo tanto revisa algunas terapias conocidas en la técnica. I. Abete y col. afirma que el consumo de algunos alimentos específicos (legumbres, pescados grasos, verduras y frutas, etc.) con componentes bioactivos dentro de una dieta con restricción energética es un enfoque prometedor para controlar las manifestaciones del síndrome metabólico (I. Abete y col., "Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components", Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2011, vol 21, p. B1-B15).

Sumario

45 La presente invención proporciona una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en prediabetes y diabetes, reduciendo las concentraciones postprandiales de glucosa en la sangre de un sujeto. Además, se administra la combinación al sujeto antes de o durante una comida y el péptido marino es un hidrolizado de proteína de pescado. Además, se proporciona el uso de una combinación de un péptido marino, que es un hidrolizado de proteína de pescado y un nucleótido de
50 pescado para reducir la concentración postprandial de glucosa en la sangre de un sujeto que comprende administrar al sujeto antes de o durante una comida una cantidad eficaz de la combinación.

Otro aspecto de la invención es una composición que comprende una combinación del péptido marino aislado y de los nucleótidos de pescado aislados en una proporción de aproximadamente 10:1 en peso con respecto al peso total

de la combinación. Además, la combinación se proporciona en una cantidad eficaz para reducir los niveles de glucosa en sangre en un sujeto y en el que el péptido marino es un hidrolizado de proteína de pescado.

5 En un aspecto adicional, la invención proporciona un péptido marino en una cantidad de 20 mg a 25 mg por kg del peso corporal del sujeto para su uso en el tratamiento de la obesidad. Además, el péptido marino se administra con menos del 10 % de un nucleótido marino, y además, el péptido marino es un hidrolizado de proteína de pescado.

En realizaciones adicionales de la invención, el tratamiento de la obesidad puede ser aumentando la concentración postprandial de los niveles de GLP-1 en la sangre de un sujeto, o mediante la reducción postprandial de concentraciones de los niveles de grelina en la sangre de un sujeto, o proporcionando una sensación de saciedad a un sujeto.

10 El péptido marino para su uso en el tratamiento de la obesidad mediante el aumento del nivel de proteína 1 semejante al glucagón (GLP-1) en la sangre de un sujeto, puede comprender administrar al sujeto que necesita que sus niveles de GLP-1 se reduzcan una cantidad eficaz de un péptido marino en el que el péptido marino es administrado en la ausencia sustancial de un nucleótido marino. Particularmente, el péptido marino se administra al sujeto antes o durante una comida.

15 Adicionalmente, en el presente documento se proporciona un procedimiento para reducir las concentraciones postprandiales de los niveles de grelina en la sangre de un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesite tener sus niveles de grelina reducidos, una cantidad eficaz de un péptido marino en la que el péptido marino se administra en ausencia sustancial de un nucleótido marino. Particularmente, el péptido marino se administra al sujeto antes o durante una comida.

20 Además, un péptido marino para su uso en el tratamiento de la obesidad proporcionando una sensación de saciedad a un sujeto puede comprender administrar al sujeto que lo necesite 20 a 25 mg por kg de peso corporal del sujeto, de un péptido marino en el que el péptido marino se proporciona en ausencia sustancial de un nucleótido marino.

Descripción Detallada

25 Para las descripciones en el presente documento y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" se refiere a más de un compuesto. También, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique de otra manera. De forma similar, "comprende", "contiene", "comprendiendo", "incluye", "abarca" y "incluyendo" son intercambiables y no pretenden ser limitantes.

30 También se proporciona en el presente documento una realización que comprende una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en prediabetes y diabetes, reduciendo las concentraciones postprandiales de glucosa en la sangre de un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado suficiente para reducir la concentración de glucosa en la sangre del sujeto, en la que la combinación es administrada al sujeto antes o durante una comida. Además, el péptido marino es un hidrolizado de proteína de pescado.

35 En una realización, el sujeto es un animal, más particularmente un mamífero.

En una realización, el sujeto es un ser humano.

En una realización, el sujeto necesita una reducción de la glucosa.

40 En una realización, los niveles de GLP-1 en la sangre de un sujeto son elevados, particularmente en donde el sujeto necesita tal aumento.

45 En una realización, se proporciona una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en prediabetes y diabetes que comprende administrar una cantidad eficaz de una combinación de péptido marino y nucleótido de pescado a un sujeto que tiene un nivel de HbA1C (hemoglobina glicada) igual o mayor que 6 durante un periodo de tiempo suficiente para reducir el nivel de HbA1C, particularmente en el que el nivel de HbA1C es mayor que 6,5, más particularmente en el que el nivel de HbA1C es mayor que 7.

50 En una realización, se proporciona una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en prediabetes y diabetes que comprende administrar una cantidad eficaz de una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado a un sujeto durante un periodo de tiempo suficiente para reducir la resistencia a la insulina del sujeto, particularmente en donde el sujeto necesita tal reducción.

En una realización, se proporciona en el presente documento una combinación de un péptido marino y nucleótido de pescado para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en prediabetes y diabetes para controlar los niveles de glucosa en un sujeto.

En una realización, se proporciona una preparación farmacéutica que comprende una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado en una cantidad suficiente para el tratamiento, a un sujeto que tenga la necesidad de tal tratamiento, de una afección seleccionada del grupo que consiste de la prediabetes, diabetes o la obesidad.

5 En una realización se proporciona un suplemento dietético que comprende una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado en una cantidad suficiente para el mantenimiento, en un sujeto, de niveles saludables del azúcar en la sangre y/o de un peso saludable.

En una realización, se proporciona un alimento, más particularmente un alimento funcional, que comprende una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado en una cantidad suficiente para el mantenimiento, en un sujeto, de niveles de azúcar en sangre.

10 En una realización, se proporciona un alimento, más particularmente un alimento funcional, que comprende una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado en una cantidad suficiente para el mantenimiento, en un sujeto, de los niveles de glucosa en la sangre.

15 En una realización se proporciona una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en prediabetes y diabetes que comprende administrar un alimento, más particularmente un alimento funcional, que comprende una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado en una cantidad eficaz para controlar los niveles de glucosa en un sujeto.

20 Adicionalmente se proporciona un péptido marino para su uso en el tratamiento de la obesidad mediante el aumento del nivel de la proteína 1 semejante al glucagón (GLP-1) en la sangre de un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesite reducir sus niveles de GLP-1 una cantidad eficaz de un péptido marino, en el que el péptido marino es administrado en la ausencia sustancial de un nucleótido marino. Particularmente, el péptido marino se administra al sujeto antes o durante una comida.

25 También se proporciona en el presente documento un péptido marino para su uso en el tratamiento de la obesidad mediante la reducción de las concentraciones postprandiales de los niveles de grelina en la sangre de un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita tener sus niveles de grelina reducidos, una cantidad eficaz de un péptido marino en el que el péptido marino se administra en ausencia sustancial de un nucleótido marino. Particularmente, el péptido marino se administra al sujeto antes o durante una comida.

30 En una realización, se proporciona un péptido marino para su uso en el tratamiento de la obesidad mediante el aumento de las concentraciones postprandiales de los niveles de GLP-1 en la sangre de un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite, una cantidad de 20 mg a 25 mg por kg del peso corporal del sujeto. Particularmente, el péptido marino se administra al sujeto antes o durante una comida.

35 En un aspecto de la invención presente documento se proporciona un péptido marino en una cantidad de 20 mg a 25 mg por kg de peso corporal del sujeto para su uso en el tratamiento de la obesidad mediante la reducción de las concentraciones postprandiales de los niveles de grelina en la sangre de un sujeto que comprende administrar al sujeto que necesite tener reducidos sus niveles de grelina. En particular, el péptido marino se administra al sujeto antes de o durante una comida. Además el péptido marino es un hidrolizado de proteína de pescado.

40 En una realización, en el presente documento se proporciona un péptido marino en una cantidad de 20 mg a 25 mg por kg de peso corporal del sujeto para su uso en el tratamiento de la obesidad proporcionando una sensación de saciedad a un sujeto que comprende administrarlo al sujeto que lo necesite. Particularmente, el péptido marino se administra durante un tiempo suficiente para proporcionar una sensación de saciedad al sujeto. En una realización adicional, el péptido marino para su uso en el tratamiento de la obesidad proporcionando una sensación de saciedad en un sujeto se proporciona en la ausencia sustancial de un nucleótido marino, particularmente menos del 10%, más particularmente menos del 5%, más particularmente menos del 1%, más particularmente menos del 0,1%, incluso más particularmente nada de nucleótido marino.

45 En una realización se proporciona un suplemento dietético que comprende un péptido marino en una cantidad suficiente para el mantenimiento, en un sujeto, de niveles de GLP-1 en el que el suplemento se proporciona en la ausencia sustancial de un nucleótido marino. En una realización, se proporciona un suplemento dietético que comprende un péptido marino en una cantidad suficiente para el mantenimiento, en un sujeto, de niveles de grelina, en el que el suplemento se proporciona en la ausencia sustancial de un nucleótido marino.

50 En una realización, se proporciona un alimento, más particularmente un alimento funcional, que comprende un péptido marino en una cantidad suficiente para el mantenimiento, en un sujeto, de niveles de GLP-1 en los que el alimento, más particularmente un alimento funcional, se proporciona en la ausencia sustancial de un nucleótido marino. En una realización, se proporciona un alimento, más particularmente un alimento funcional, que comprende un péptido marino en una cantidad suficiente para el mantenimiento, en un sujeto, de los niveles en la sangre de la grelina.

55 En una realización particular, el mantenimiento de los niveles de GLP-1 y/o los niveles de grelina incluye el manejo del hambre, la saciedad, el peso corporal y/o la obesidad en un sujeto. Además, se desvela que el control de los niveles de GLP-1 y/o los niveles de grelina proporciona el mantenimiento de un cuerpo saludable.

En una realización se proporciona una preparación farmacéutica que comprende un péptido marino en una cantidad suficiente para el tratamiento de la obesidad.

También se proporciona el uso de una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado como se describe en el presente documento.

- 5 En una realización, el péptido marino se proporciona, cuando se usa en combinación con un nucleótido marino, en una cantidad de 5 mg a 50 mg por 1 kg de peso corporal de un sujeto, particularmente de 5 mg a 40 mg por kg de peso corporal, más particularmente de 10 mg a 30 mg por kg de peso corporal e incluso más particularmente de 20 mg por kg de peso corporal del sujeto. En una realización más particular, el péptido marino, cuando se usa en combinación con un nucleótido marino, se proporciona en una cantidad de 10 mg por kg de peso corporal del sujeto.
- 10 En otra realización más, el péptido marino, cuando se proporciona en combinación con un nucleótido marino, se proporciona en una cantidad de aproximadamente 25 mg por kg de peso corporal del sujeto.

- 15 En una realización, el nucleótido marino se proporciona en una cantidad de 0,8 a 8 mg por kg de peso corporal de un sujeto, particularmente de aproximadamente 0,8 mg a 6 mg por kg de peso corporal, más particularmente de 2 a 6 por kg de peso corporal e incluso más particularmente de 4 mg por kg de peso corporal del sujeto. En una realización más particular, el nucleótido marino se proporciona en una cantidad de 2 mg por kg de peso corporal del sujeto. En una realización adicional, el nucleótido marino se proporciona en una cantidad de 3 mg por kg de peso corporal del sujeto.

- 20 En una realización, se proporciona un procedimiento que comprende administrar un péptido marino en una dosis unitaria, al menos en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg y 3000 mg. En una realización particular, la dosis unitaria comprende un nucleótido de pescado en una cantidad del 10% del peso del péptido marino, particularmente el 15% del peso del péptido marino, más particularmente el 20% del peso del péptido marino y aún más particularmente el 25% del peso del péptido marino.

- 25 En una realización, el péptido marino es parte de un alimento, más particularmente una formulación de alimento funcional, en la que la cantidad de péptidos marinos por porción es de 200 mg-2500 mg.

- 30 En una realización, el péptido marino y el nucleótido marino, particularmente el ADN sódico puede estar presente en una proporción de 1:4 a 1:10 por porción de alimento, más particularmente un alimento funcional. El nivel de nucleótidos marinos puede variar de 20 a 250 mg. En una realización, se proporciona un procedimiento que comprende administrar un nucleótido marino en una dosis unitaria, al menos una cantidad seleccionada del grupo que consiste en 3 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 13 mg, 15 mg, 18 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 28 mg, 30 mg, 33 mg, 35 mg, 40 mg, 44 mg, 45 mg, 48 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. En una realización particular, la dosis unitaria comprende un nucleótido de pescado en una cantidad de aproximadamente el 10% del peso del péptido marino, particularmente el 15% del peso del péptido marino, más particularmente el 20% del peso del péptido marino e incluso más particularmente el 25% del peso del péptido marino.

- 35 Una realización adicional proporcionada en el presente documento es una composición que comprende una combinación del péptido marino aislado y los nucleótidos de pescados aislados en una proporción de 10:1 a 2:1, particularmente de 6,4:1 a 4:1, más particularmente a 4:1 (la proporción de los péptidos marinos con respecto a los nucleótidos de pescado) en peso con respecto al peso total de la combinación.

- 40 También se proporciona en el presente documento un uso de un péptido marino y un nucleótido de pescado para reducir las concentraciones postprandiales de glucosa en la sangre de un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado suficiente para reducir la concentración de glucosa en la sangre del sujeto.

- 45 En el presente documento se desvelan péptidos marinos, que se pueden obtener de, por ejemplo, pero sin limitación, las algas marinas, los crustáceos y los mariscos. El péptido marino de la invención se obtiene del pescado. Además, el péptido marino de la invención es un hidrolizado de proteína de pescado. En el presente documento se proporciona un péptido marino seleccionado del grupo que consiste de peces, algas marinas, crustáceos y mariscos. En una realización particular, el péptido marino es un péptido de pescado. Aislado significa en el presente documento, hidrolizados de péptidos marinos, de proteínas marinas, generalmente procesados a partir de la fuente marina más particularmente a partir del pescado. Aislado significa en el presente documento, para los nucleótidos del pescado, el ADN del pescado o fragmentos del mismo y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, particularmente una sal de sodio. En una realización particular, los nucleótidos de pescado aislados comprenden el ADN extraído de huevos blandas de peces. Véase por ejemplo la patente noruega número 20014670. En una realización particular, los nucleótidos de pescado comprenden el ADN esencialmente puro o fragmentos de los mismos, particularmente nucleótidos de pescado que tienen menos del 2% de proteína. Aislado no pretende limitar la capacidad en la práctica
- 50 de las realizaciones de la presente invención para combinar los ingredientes aislados, por ejemplo, con pescado o productos del pescado en la preparación de un producto farmacéutico, un suplemento dietético o un alimento, más particularmente un alimento funcional.
- 55

En una realización, se proporciona en el presente documento un proceso para fabricar péptidos marinos que

comprende:

- 5 a) mezclar materias primas marinas con agua y una enzima para formar una mezcla de material marino; particularmente una enzima seleccionada de las endopeptidasas;
 b) homogeneizar la mezcla de material marino para formar un homogeneizado;
 c) calentar el homogeneizado durante un período de tiempo de hasta aproximadamente 45 minutos para formar un material incubado;
 d) desactivar la enzima para formar un material incubado con enzimas desactivadas;
 e) opcionalmente separar los huesos del material incubado para formar un material incubado que tiene una fracción rica en proteína soluble en agua;
 10 f) separar la fracción rica en péptido y soluble en agua del material incubado para obtener un producto peptídico hidrolizado;
 g) opcionalmente filtrar o ultrafiltrar el hidrolizado para eliminar las micropartículas; y
 h) opcionalmente secar por pulverización el hidrolizado para formar un polvo que fluye libremente.

15 En una realización, el péptido marino aislado significa en el presente documento los péptidos marinos en los que al menos el 70%, particularmente, al menos el 75% y más particularmente al menos el 85% de los péptidos tienen un peso molecular de menos de 5000 Dalton (Da). En otra realización, el 90% de los péptidos tienen un peso molecular de menos de 10000 (2) Da. En una realización, el péptido marino comprende un contenido de proteína libre de agua de aproximadamente 95%. En una realización particular, el péptido marino tiene el perfil de peso molecular del péptido como se expone en el (Perfil I):

Péptido (Peso Molecular (Da))	Cantidad (Base en Peso Seco)
> 20KDa	0-5%.
15KDa-20KDa	0-5%
10KDa-15KDa	0-5%
8KDa-10KDa	0-5%
6KDa-8KDa	0-5%
4KDa-6KDa	0-10%
2KDa-4KDa	0-15%
1KDa -2KDa	0-50%
0.5KDa-1KDa	0-50%
0.2KDa-0.5KDa	0-75%
<0.2KDa	0-75%.

20 La cantidad total de los péptidos es del 100% (base en peso seco).

En una realización, el intervalo de pesos moleculares de los péptidos (KDa) - están, cada uno independientemente, en una base en peso seco como sigue (Perfil 2):

Péptido (peso molecular)	Cantidad (base en peso seco)
> 20KDa	a aproximadamente <0,1%
15KDa-20KDa	a aproximadamente <0,1
10KDa-15KDa	a aproximadamente <0,1
8 KDa-10KDa	a aproximadamente 0,1
6KDa-8KDa	a aproximadamente 0,5%
4KDa-6KDa	a aproximadamente 1,9
2KDa-4KDa	a aproximadamente 6,3
1KDa-2KDa	a aproximadamente 13,0
0.5KDa-1KDa	a aproximadamente 18,5
0.2KDa-0.5KDa	a aproximadamente 23,8
<0.2KDa	a aproximadamente 24,0
AA libre	0-20%, particularmente a alrededor de 3,5
Proporción de AAE/AANE	0,4-0,9, particularmente a alrededor de 0,7

En una realización, la suma del aminoácido de cadena ramificada es mayor o igual a aproximadamente el 15,31% sobre la base de los aminoácidos totales.

25 En una realización, los aminoácidos indispensables o los aminoácidos esenciales son aproximadamente el 36,70% de los aminoácidos totales.

En una realización, el péptido marino es como se describe en la patente noruega número 20040450.

5 El proceso para fabricar péptidos marinos comienza típicamente con un tejido muscular de pescado fresco o congelado fresco que se tritura y se mezcla con agua a una proporción de 1:1 en una incubadora (por ejemplo, pero no se limita a una incubadora de 1-20 m³ de volumen). La temperatura se eleva a 50-55 °C mientras que la mezcla se agita preferentemente a 50-80 rpm. Se añade un cóctel enzimático que consiste de una mezcla de proteasas y peptidasas (por ejemplo, Protamex® de NOVOZYMES, Dinamarca) a la mezcla y la temperatura se lleva a 50 a 55°C y el

10 homogeneizado formado se incuba durante 45 min a 50°C-55°C a pH 6-8, preferentemente a 6-7. A continuación, la temperatura se eleva a 85-90°C y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 10-15 minutos para inactivar las enzimas. El material incubado se hace pasar a través de un tamiz para eliminar huesos y desechos, luego la fracción soluble se separa del material indigestible/insoluble usando centrifugación, después de lo cual la fracción soluble rica en péptidos se deshidrata en un concentrado, que se usa para el secado por pulverización hasta un polvo.

El perfil de aminoácidos de los péptidos marinos fabricados como se ha expuesto anteriormente se proporciona en la tabla 1.

Tabla 1

Perfil de aminoácidos en términos de materia seca			
Aminoácidos	Aminoácidos totales (mg/g)	Aminoácidos libres (mg/g)	Porcentaje (%) de los aminoácidos totales
<u>IDAA Indispensable</u>			
Histidina	13,5	0,26	1,93
Treonina	30,9	1,20	3,88
Metionina	22,1	2,30	10,41
Fenilalanina	23,2	2,75	11,85
Valina	36,9	1,94	5,26
Isoleucina	30,1	1,91	6,35
Leucina	60,3	6,35	10,53
Lisina	71,3	1,36	1,91
Triptófano	6,0	0,48	8,00
IDAA Total	367,0	18,55	5,05
Suma BCAA	153,1	10,21	6,66
<u>DAA Desechable</u>			
Ácido aspártico	73,32	1,18	1,49
Asparagina	-	0,38	-
Ácido glutámico	125,0	5,30	4,24
Glutamina	-	0,78	-
Hidroxiprolina	1,0	0,08	8,00
Serina	36,0	1,11	3,08
Glicina	50,9	1,22	2,40
Alanina	47,8	3,26	6,82
Prolina	29,7	0,49	1,65
Tirosina	22,7	1,43	6,30
Arginina	51,1	1,47	2,88
Cistina	na	0,01	-

(continuación)

Perfil de aminoácidos en términos de materia seca			
Aminoácidos	Aminoácidos totales (mg/g)	Aminoácidos libres (mg/g)	Porcentaje (%) de los aminoácidos totales
<u>IDAA Indispensable</u>			
DAA Total	521	16,96	3,25
Taurina	6,6	6,60	100
Suma de aminoácidos	737,8	35,26	4,77
	0,70	1,09	

La composición química de los péptidos marinos fabricados como se describió anteriormente se proporciona en la tabla 2.

Tabla 2

Composición química	
<u>Comp. Proximal (%)</u>	
Proteína (Nx6.25)	> 88,0
Grasa total	< 0,2
Carbohidratos	0
Agua	< 3,0
Ceniza	10,0
<u>Minerales (%)</u>	
Sal (NaCl)	0,1
Sodio	1,7
Cloruro	0,07
<u>Metales pesados (ppm)</u>	
Plomo	0,1
Cadmio	0,03
Mercurio	0,11
Arsénico	49,0

- 5 El arsénico está presente como unión a materia orgánica y no es tóxico.

El perfil microbiológico de los péptidos marinos preparados como se ha descrito anteriormente se proporciona en la Tabla 3.

Tabla 3

Microbiología	
<u>Microbiología (por gramo de polvo)</u>	
Conteo total (30 grados C)	100
Enterobacterias (37 grados C)	0
E. coli (44.5 grados C)	0
Estafilococos, coagulasa pos	0
ASR-Clostridium (37 grados C)	50
ASR-Clostridium (37 grados C) – 2 días	50

(continuación)

Microbiología	
<u>Microbiología (por gramo de polvo)</u>	
Salmonela spp	Neg/25 g
Listeria monocytogenes	0
Mohos	< 10
Levadura	< 10

La distribución del peso molecular del hidrolizado peptídico marino de los péptidos marinos preparados como se ha indicado anteriormente se proporciona en la Tabla 4.

Tabla 4

Distribución del peso molecular del hidrolizado de proteínas marinas			
Distribución del peso molecular	Porciones de aminoácidos	g/100 g péptidos solubles	g/100 g de materia seca
Cromatografía			
> 20.000 Da		< 0,1	0
20.000-15.000 Da		< 0,1	0
15.000-10.000 Da		< 0,1	0
10.000-8.000 Da	88-71	0,1	0,09
8.000-6.000 Da	70-53	0,6	0,54
6.000-4.000 Da	52-36	2,1	1,89
4.000-2.000 Da	35-18	7,2	6,48
2.000-1.000 Da	17-10	14,8	13,32
1.000-500 Da	9-5	21,0	18,90
500-200 Da	4-2	27,0	24,30
< 200 Da	< 2	27,2	24,48
Valores calculados			
Amoniácidos libres		5,1	4,59
Dipéptidos			19,89
Distribución del peso molecular	Porciones de aminoácidos	g/100 g péptidos solubles	g/100 g de materia seca
> 10.000 Da	> 88	0,1	0
< 10.000 Da	< 88	99,9	90,0
< 2.000 Da	< 17	90,0	81,0
< 1.000 Da	< 9	75,2	67,7

Lo siguiente fue utilizado para los cálculos para los resultados descritos en:

PM promedio del aminoácido = 132

PM promedio del aminoácido cuando está presente en un péptido = 113,5

Dipéptido más pequeño posible presente = Glicil-Glicina = PM 132

Dipéptido más grande posible presente = Triptilo-Triptófano = PM 390

- 5 Todavía en una realización adicional, en el presente documento se proporciona una dosis unitaria que tiene una cantidad eficaz de un péptido marino y un nucleótido de pescado.

En algunas realizaciones, el péptido marino y/o el nucleótido de pescado se administran en una forma de dosificación única, es decir, en una forma de dosificación o en dos o más formas de dosificación. La expresión "forma de dosificación" se puede referir a cualquiera forma de administración tradicionalmente usada o médicamente aceptada, tal como las formas de administración orales, formas de administración intravenosas, o formas de administración intraperitoneales. En algunas realizaciones, el péptido marino y/o el nucleótido de pescado se administran en una dosis única, es decir, una dosis unitaria. Tal como se utiliza en el presente documento, una "dosis unitaria" se refiere a una cantidad de péptido marino y/o nucleótido de pescado administrado a un sujeto en una dosis única, por ejemplo, en una cápsula de gel. La expresión "dosis unitaria" también puede referirse a una forma de dosificación única de una sola unidad de un sólido, líquido, jarabe, bebida o alimento adecuado, más particularmente un alimento funcional, por ejemplo, pero no limitado a, aquellos usados para suministrar sustancias farmacéuticas, suplementos dietéticos y alimentos, más particularmente un alimento funcional, en donde la dosis total del péptido marino y/o nucleótido de pescado se administra dentro de un período corto de tiempo, por ejemplo, dentro de aproximadamente 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 20 minutos o 30 minutos de una primera porción de una dosis. Así, por ejemplo, si la forma de dosis es un alimento, más particularmente un alimento funcional, el mismo puede ser parte de cualquier producto alimenticio con 200-2000 mg por porción de alimento, más particularmente un alimento funcional, en donde la porción está definida por el fabricante/regulador basado en el tipo de alimento, más particularmente un alimento funcional; por ejemplo puede ser rociado sobre el alimento y comido con la comida con el nivel antes mencionado por porción.

- 25 En una realización, la dosis unitaria se administra a través de una forma de dosificación unitaria tal como los comprimidos, cápsulas, sellos, microsferas, píldoras, cápsulas de gelatina, polvos y gránulos. Una realización particularmente proporcionada en el presente documento es una cápsula y/o comprimido que comprende 500 mg de un péptido marino y aproximadamente 50 mg de un nucleótido marino.

30 En una realización, se proporcionan 1500 mg, más particularmente 2000 mg de un péptido marino en una unidad de dosificación única de una bebida. En una realización, se proporciona 150, más particularmente 200 mg de un nucleótido marino en una unidad de dosificación única de una bebida.

En algunas realizaciones, al sujeto a tratar se le puede administrar al menos una dosis unitaria por día. En algunas realizaciones, las formas de dosificación se pueden tomar en una sola aplicación o múltiples aplicaciones por día. Por ejemplo, si se toman cuatro cápsulas diariamente, cada cápsula que comprende aproximadamente 500 mg de péptido marino y/o nucleótido de pescado, entonces se pueden tomar las cuatro cápsulas una vez al día, o se pueden tomar 2 cápsulas dos veces al día o se puede tomar 1 cápsula cada 6 horas. Diversas cantidades del péptido marino y/o de nucleótido de pescado pueden estar en una dosis unitaria. En algunas realizaciones, la dosis unitaria comprende 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg y 3000 mg.

40 El término "administrar" o "administración" de una composición en el presente documento se refiere a la aplicación de la composición, por ejemplo, oral o parenteral (por ejemplo, transmucosal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, rectal, intravaginal o por inhalación) al sujeto. La administración también incluiría el acto de prescribir una composición descrita en el presente documento a un sujeto por un profesional médico. La administración también puede incluir el acto de etiquetar una composición, es decir, instruir a un sujeto para administrar una composición, de una manera tal como se proporciona en el presente documento para el tratamiento. A modo de ejemplo, la administración puede ser por las vías parenteral, subcutánea, intravenosa (en el bolo o infusión), intramuscular o intraperitoneal. Las formas de dosificación para estos modos de administración pueden incluir formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones.

50 En una realización particular, una vía de administración es la administración oral. En una realización particular, el péptido marino y/o el nucleótido de pescado se administran a los individuos en la forma de suplementos nutritivos, alimentos, formulaciones farmacéuticas o bebidas, particularmente alimentos, bebidas o suplementos nutritivos, más particularmente alimentos y bebidas, más particularmente alimentos. Un tipo particular de alimento es un alimento funcional o médico (por ejemplo, un alimento que está en una formulación para ser consumido o administrado externamente bajo la supervisión de un médico y que está propuesto para el manejo dietético específico de una enfermedad o afección para la cual los requisitos nutritivos, basados en principios científicos reconocidos, se establecen mediante una evaluación médica).

Los suplementos dietéticos son intercambiables con los suplementos nutritivos y pueden incluir una preparación de alimentos.

El péptido marino y/o el nucleótido de pescado se pueden formular en una forma de dosificación. Estas formas de dosificación pueden incluir, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, sellos, microesferas, píldoras, cápsulas de gelatina, polvos y gránulos. Las formas de dosificación parenteral que incluyen, pero no se limitan a, soluciones, suspensiones, emulsiones, partículas recubiertas y polvo seco que comprenden una cantidad eficaz del péptido marino y/o del nucleótido de pescado como se enseña en esta invención. En algunas realizaciones, la forma de dosificación se puede insertar o mezclar en una sustancia alimenticia. Ya se conocen en la técnica diversas sustancias para recubrir partículas, incluyendo derivados de celulosa, por ejemplo, celulosa microcristalina, metil celulosa, carboximetil celulosa; derivados de polialquilenglicol, por ejemplo, polietilenglicol; talco, almidón, metacrilatos, etc. En algunas realizaciones, la forma de dosificación es una cápsula, en la que la cápsula se rellena con una solución, suspensión o emulsión que comprende el péptido marino y/o el nucleótido de pescado. También ya se conoce en la técnica que los ingredientes activos pueden estar contenidos en tales formulaciones con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, rellenos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes tensioactivos, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, tampones, humectantes, humedecedores, solubilizantes, conservantes, aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, edulcorantes y similares. Los excipientes adecuados pueden incluir, por ejemplo, aceites vegetales (por ejemplo, de maíz, soja, cártamo, girasol o aceite de canola). En algunas realizaciones, el conservante puede ser un antioxidante, por ejemplo, sulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito, bisulfitos, tiosulfatos, tioglicerol, tiosorbitol, clorhidrato de cisteína, alfa-tocoferol y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos proporcionados a continuación no son limitativos y son solo con fines ilustrativos.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Se realizó un estudio tipo doble ciego que comprendió 12 personas masculinas sanas de prueba con cuatro (4) dietas diferentes según se describe a continuación:

- 25 1. Dieta A: (dieta control) caseína (30%) + más carbohidratos (55% maltodextrinas) + grasa (11% de triglicéridos de cadena media (MCT)); es decir, 30 g de proteína de caseína por 100 g de dieta.
- 30 2. Dieta B: dieta de control en la cual el 10% de la caseína se sustituye por el péptido marino (hidrolizado de proteínas marinas) en términos de la proteína sin refinar (N x 6,25); es decir, la fracción proteica en la dieta está compuesta de 3,2% de proteína de los péptidos marinos y 26,7% de proteína de caseína.
- 35 3. Dieta C: dieta de control en la cual el 10% de la caseína se sustituye por el péptido del suero (hidrolizado del péptido del suero) en términos de la proteína sin refinar (N x 6,25) es decir, 3,2 g de la proteína del péptido del suero y 26,8 g de proteína de la caseína.
- 40 4. Dieta D: dieta de control en la cual el 10% de la caseína se sustituye por el péptido marino (hidrolizado de proteína marina) en términos de proteína sin refinar (N x 6,25); es decir, la fracción proteica en la dieta está compuesta por 3,2% (3,2 g por 100 g de la dieta) de la proteína de los péptidos marinos y 26,7% de la proteína del caseína más suplementación de 0,5% (0,5 g por 100 g de la dieta) de los nucleótidos del ADN marino (de polvo de huevo blanda de pescado). No se hicieron ajustes en el nitrógeno de la dieta debido a la pequeña cantidad de ADN añadida.

Los sujetos de ensayo fueron instruidos para descansar en la cama después de ingerir la dieta de prueba; se extrajeron muestras de sangre a más tardar 5 minutos antes de ingerir las dietas y a intervalos de 20 minutos durante 120 minutos después de la ingestión de las dietas de ensayo. Las dietas se tomaron en un período de 5 min.

Los sujetos tomaron todas las dietas idealmente en un orden aleatorio. Las dietas B, C y D se dieron en cantidades equivalentes a 20 mg del péptido/kg de peso corporal/dosis y se comparó con la ingesta igual de control de la dieta A en términos de energía y proteínas.

Todas las muestras de la sangre se analizaron para verificar la glucosa y la insulina en la sangre. Las muestras recogidas a -5 min (es decir, tiempo 0), 60 y 100 min se analizaron para verificar las hormonas de GLP-1 y grelina. Las muestras para el análisis de GLP-1 se recogieron en tubos que contienen el inhibidor de la proteasa GLP-1 como un estabilizante.

Las dietas se tomaron como comidas fluidas. Un polvo compuesto de caseína, maltodextrinas (DE 20-21) a partir de maíz, grasa vegetal (polvo de grasa MCT) y suplementado con ya sea (1) hidrolizados de proteínas de pescado hechos de filete de pescado de bacalao del Atlántico, (2) hidrolizados de proteínas del suero o (3) hidrolizados de proteínas de pescado más nucleótidos marinos en la forma del ADN-sodio extraído de huevos blandas de bacalao del Atlántico (*Gadus morhua*) se disolvieron en agua para formar una bebida cremosa antes de la ingestión. Proporción de mezclado: 1 g de polvo más 4 ml de agua fría.

La distribución dietética de proteínas, grasas e hidratos de carbono es de 30, 11 y 55%, respectivamente; el contenido de energía fue 4,4 Kcal/gramo de materia seca. Las dietas fueron provistas con un sabor natural de fresa para

equilibrar cualquier diferencia del gusto entre las dietas.

Todas las dietas fueron dadas

- en cantidades equivalentes a 20 mg de péptido/kg de peso corporal, por consiguiente la cantidad dada se ajustó al peso corporal de la persona de prueba.

5 **Día 1**

Los sujetos estuvieron ayunando y no se les permitió comer el desayuno antes de esta visita y venir a la clínica por la mañana. Se tomaron signos vitales y una muestra de sangre antes de la ingestión. Después de la ingestión de la dieta, se tomaron muestras de sangre en los siguientes puntos del tiempo: 20 min, 40 min, 60 min, 80 min, 100 min y 120 min.

10 **Día 3**

Los sujetos estuvieron ayunando y se les instruyó para no desayunar antes de esta visita. Se tomó una muestra de sangre antes de la ingestión. Después de la ingestión de la dieta se extrajo sangre en los siguientes puntos de tiempo: 20 min, 40 min, 60 min, 80 min, 100 min y 120 min.

Día 5

15 Los sujetos estuvieron ayunando y se les instruyó para no desayunar antes de esta visita. Se extrajo una muestra de sangre antes de la ingestión. Después de la ingestión de la dieta se extrajo sangre en los siguientes puntos del tiempo: 20 min, 40 min, 60 min, 80 min, 100 min y 120 min.

Día 7

20 Los sujetos estuvieron ayunando y se les instruyó para no desayunar antes de esta visita. Se extrajo una muestra de sangre antes de la ingestión. Después de la ingestión de la dieta se extrajo sangre en los siguientes puntos de tiempo: 20 min, 40 min, 60 min, 80 min, 100 min y 120 min.

Resultados

25 El área bajo la curva se calcula tomando la respuesta promedio de todos los 12 participantes y usando la suma de respuestas positivas en términos de mmol de glucosa por litro de sangre que excede la línea base (0 en el eje y en la figura) sin incluir los valores negativos (es decir, valores por debajo de la línea base que representan el efecto de rebote de la insulina) y se obtuvieron los siguientes resultados

1. *Dieta de control*: 5,2 mmol/l
2. *Dieta del péptido del suero*: 5,2 mmol/l
3. *Dieta del péptido marino*: 4,6 mmol/l
- 30 4. *Dieta de péptidos marinos + nucleótidos marinos*: 4,2 mmol/l

Comparación entre las dietas:

1. *Dieta de control frente a la dieta de los péptidos del suero*: No hay diferencia
2. *Dieta de control frente a la dieta de péptidos marinos*: 13% de reducción en la respuesta de glucosa en sangre postprandial a favor de los péptidos marinos
- 35 3. *Dieta de péptidos del suero frente a la dieta de péptidos marinos*: reducción del 13% en la respuesta de glucosa en sangre postprandial en favor de los péptidos marinos
4. *Dieta de control frente a la dieta del péptido marino + nucleótidos marinos*: 19% de reducción en la respuesta de glucosa en sangre postprandial a favor de los péptidos marinos + nucleótidos marinos.

También se descubrió que:

40 Los péptidos marinos redujeron el pico de glucosa en sangre postprandial en 0,7 y 0,8 mmol/l, respectivamente, en comparación con las dietas de control y de péptido del suero que corresponden a 33 y 35%, respectivamente.

GLP y Grelina

La concentración de grelina se midió 4 veces diferentes después de la ingestión de la dieta; suponiendo un pico negativo de grelina a 60 min postprandialmente, el análisis mostró:

- 45 1. Dieta de control: - 14,3 ng/l
2. Dieta del péptido del suero (WPH): - 21,2 ng/l
3. Dieta del péptido marino: - 26,6 ng/l
4. Dieta del péptido marino + nucleotidos marinos: - 3,5 ng/l

50 La concentración de grelina está relacionada inversamente con la sensación de hambre, por lo tanto, cuanto menor sea la concentración de grelina en sangre, más fuerte será la sensación de saciedad. Los datos muestran que los

péptidos marinos afectan fuertemente a la secreción de grelina, y se supone que también afectan a la sensación de saciedad. Se demostró que el resultado para el péptido marino solo fue más elevado que para el péptido del suero. La combinación de péptido marino y nucleótido marino no mostró una respuesta.

5 La concentración de GLP-1 se midió en cuatro momentos diferentes después de la ingestión de la dieta de prueba; suponiendo un pico de GLP-1 a los 60 minutos postprandialmente, el análisis mostró:

1. Dieta de control 0,76 ng/l
2. Dieta del péptido del suero (WPH): 0,28 ng/l
3. Dieta de péptido marino: 0,99 ng/l
4. Dieta del péptido marino + nucleótidos marinos: 0,61 ng/l

10 GLP-1 tiene una variedad de funciones en el cuerpo, entre ellas la participación en el control del hambre y la seguridad. El aumento de la concentración de GLP-1 en la sangre disminuye la sensación de hambre y prolonga la sensación de saciedad.

15 Los datos muestran que la suplementación de los péptidos marinos afecta a la secreción de GLP-1, y es superior a aquella del WPH. La respuesta más fuerte de los péptidos marinos en la secreción de GLP se supone que afectará la sensación de saciedad. La suplementación con una combinación de péptidos marinos y nucleótidos marinos no tuvo ningún efecto sobre la secreción de GLP-1.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación de un péptido marino y un nucleótido de pescado para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en prediabetes y diabetes, reduciendo las concentraciones postprandiales de glucosa en la sangre de un sujeto, en la que la combinación se administra al sujeto antes de o durante una comida y en la que el péptido marino es un hidrolizado de proteína de pescado.
2. La combinación para su uso tal como se indica en la reivindicación 1, en la que el sujeto es un ser humano.
3. La combinación para su uso tal como se indica en la reivindicación 1 o 2, en la que el sujeto necesita tal reducción.
- 10 4. La combinación para su uso tal como se indica en las reivindicaciones 1-3, en la que el péptido marino se proporciona en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por 1 kg de peso corporal del sujeto.
5. La combinación para su uso tal como se indica en la reivindicación 4, en la que el péptido marino se proporciona en una cantidad de aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal del sujeto.
6. La combinación para su uso tal como se indica en las reivindicaciones 1-5, en la que la combinación se administra al sujeto durante un periodo de tiempo suficiente para reducir la resistencia a la insulina del sujeto.
- 15 7. La combinación para su uso tal como se indica en las reivindicaciones 1-5, en la que la combinación se administra a un sujeto que tiene un nivel de HbA1C igual o mayor que 6 durante un periodo de tiempo para reducir el nivel de HbA1C.
8. La combinación para su uso tal como se indica en la reivindicación 7, en la que el nivel de HbA1C es superior a 6,5.
9. La combinación para su uso tal como se indica en la reivindicación 8, en la que el nivel de HbA1C es superior a 7.
- 20 10. La combinación para su uso tal como se indica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la combinación se proporciona como un alimento para el control de los niveles de glucosa en el sujeto.
11. La combinación para su uso tal como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la combinación se proporciona en un suplemento dietético para el mantenimiento de los niveles de azúcar en sangre.
- 25 12. La combinación para su uso tal como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que el nucleótido de pescado se proporciona en una cantidad igual al 25% del peso del péptido marino.
13. Un péptido marino en una cantidad de 20 mg a 25mg por kg del peso corporal del sujeto para su uso en el tratamiento de la obesidad en el que el péptido marino se administra con menos del 10 % de un nucleótido marino, y en el que el péptido marino es un hidrolizado de proteína de pescado.
- 30 14. El péptido marino para su uso tal como se indica en la reivindicación 13, aumentando la concentración postprandial de los niveles de GLP-1 en la sangre de un sujeto, en el que el péptido marino se administra al sujeto antes de o durante una comida.
15. El péptido marino para su uso tal como se indica en la reivindicación 13, reduciendo las concentraciones postprandiales de los niveles de grelina en la sangre de un sujeto.
- 35 16. El péptido marino para su uso tal como se indica en la reivindicación 13, proporcionando una sensación de saciedad a un sujeto.
17. El péptido marino para su uso tal como se indica en las reivindicaciones 13-16, en el que el sujeto es un ser humano.
18. El péptido marino para su uso tal como se indica de acuerdo con la reivindicación 14 en el que el péptido marino se proporciona como un suplemento dietético para el mantenimiento de los niveles de GLP en el sujeto.
- 40 19. El péptido marino para su uso tal como se indica de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el péptido marino se proporciona como un alimento para el control de los niveles de GLP-1 en el sujeto.
20. El péptido marino para su uso tal como se indica de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el péptido marino se proporciona como un suplemento dietético para el mantenimiento de los niveles de grelina en un sujeto.
- 45 21. El péptido marino para su uso tal como se indica de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el péptido marino se proporciona como un alimento para el control de los niveles de grelina en un sujeto.
22. El péptido marino para su uso tal como se indica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en el que se proporciona el péptido marino como una preparación farmacéutica para el tratamiento de la obesidad.

23. El péptido marino para su uso tal como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 13-16 en la que el péptido marino se proporciona en un suplemento dietético para el mantenimiento de un cuerpo saludable.

5 24. El péptido marino para su uso tal como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en el que el péptido se administra como al menos una dosis unitaria en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg y 3000 mg.

10 25. Una composición que comprende una combinación de péptido marino aislado y nucleótidos de pescado aislados en una proporción de 10:1 en peso del peso total de la combinación en la que la combinación se proporciona en una cantidad eficaz para reducir los niveles de glucosa en la sangre en un sujeto y en la que el péptido marino es un hidrolizado de proteína de pescado.