

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 195**

51 Int. Cl.:

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02788015 .2**

96 Fecha de presentación: **20.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1455588**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54 Título: **COMPOSICIÓN QUE CONTIENE HIDROLIZADO DE PROTEINA Y ESTEROL VEGETAL PARA MEJORAR EL PERFIL LIPIDICO EN SUERO Y PARA PREVENIR LA ATEROESCLEROSIS.**

30 Prioridad:  
**21.12.2001 FI 20012553**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.03.2012**

73 Titular/es:  
**Raisio Nutrition Ltd.  
Raisionkaari 55  
21200 Raisio, FR**

72 Inventor/es:  
**WESTER, Ingmar y  
KUUSISTO, Päivi**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 376 195 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición que contiene hidrolizado de proteína y esteroles vegetal para mejorar el perfil lipídico en suero y para prevenir la aterosclerosis

### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al campo de la nutrición y la salud. Se refiere especialmente a composiciones mejoradas para su uso oral adecuadas para mejorar el perfil lipídico en suero incluyendo reducir los niveles en suero de colesterol total y/o LDL y/o apolipoproteína B.

### Antecedentes de la invención

- 10 La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte en el mundo occidental. Los niveles elevados en suero de colesterol total y/o LDL (lipoproteína de baja densidad) y triacilglicerol, así como la baja proporción de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) a colesterol LDL son algunos de los principales factores de riesgo para la ECV. Recientemente también se ha demostrado que los niveles en suero de apolipoproteína B 100 (apo B) son un marcador de riesgo fiable para ECV. En los países más desarrollados, una sustancial cantidad de la población tiene niveles de colesterol en suero que no están dentro de los niveles recomendados. Una de las primeras etapas en la mejora del perfil lipídico en suero son los cambios en el estilo de vida, que incluyen cambios en la alimentación y ejercicio. Sin embargo, parece difícil cambiar los hábitos nutritivos y seguir las recomendaciones nutritivas. Por tanto, existe una clara necesidad de soluciones más allá de la alimentación regular y los cambios en el estilo de vida mediante las que se pueda mejorar el perfil lipídico en suero.

- 20 Los productos alimenticios enriquecidos con componentes que tienen un efecto de disminución del colesterol más allá de la nutrición normal han estado disponibles en el mercado durante un tiempo. Son ejemplos representativos los productos alimenticios enriquecidos con ésteres de ácidos grasos de estanol o esteroles vegetal. Los ésteres de ácidos grasos de estanol y los efectos de disminución del colesterol de los mismos están desvelados en la patente de Estados Unidos Nº 5.502.045, así como un procedimiento adecuado para su preparación. Se describe que el aporte alimentario de 2 a 3 g/día de estanoles vegetales disminuye los niveles de colesterol LDL en suero en el ser humano hasta el 14% sin afectar a los niveles de colesterol HDL. También disminuye la cantidad de partículas de apolipoproteína B aterógena en sangre, reduciendo de este modo el riesgo de ECV.

- 30 También se han usado algunas proteínas para mejorar el perfil lipídico en suero. Las proteínas que se ha demostrado que disminuyen el colesterol total y/o LDL en suero incluyen, por ejemplo, proteína de soja (Anderson J. W., y col, New Engl. J. Medicine 1995 333 (5) 276-282), proteína de suero (Nagaoka y col., Agric. Biol. Chem. 1991 (55) 813-818) y gluten de trigo (documento EP 0 790 060 A1). La FDA ha aprobado un mensaje de beneficio para la salud acerca del papel de la proteína de soja en la reducción del riesgo de ECV disminuyendo los niveles de colesterol en sangre. Para poder optar a este mensaje de beneficio para la salud, un alimento tiene que contener al menos 6,25 gramos de proteína de soja por ración, siendo la cantidad un cuarto del nivel eficaz de 25 gramos por día, e incluirse en una alimentación baja en grasa saturada y colesterol.

- 35 El documento EP 0 669 835 B1 describe una composición alimenticia hipocolesterolémica que contiene proteína de soja y sitoesteroles, siendo los sitoesteroles y la proteína de soja de origen natural y teniendo un efecto sinérgico de disminución del colesterol. La composición se usa, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas o jarabes. Los aportes diarios eficaces de la composición no están indicados. Además, el documento EP 1 046 396 A2 describe una composición que contiene proteína de soja, preferentemente aislado de proteína de soja o concentrado de proteína de soja, y esteroides vegetales que tienen un efecto sinérgico de disminución del colesterol. El efecto sinérgico se consigue cuando tanto la proteína de soja como los esteroides vegetales se administran en cantidades que serían suficientes para inducir la actividad de disminución del colesterol de cada uno de los compuestos administrados en solitario. El documento WO 01/37681 describe una composición que contiene fitoesteroides y una proteína soluble en agua aislada, tal como proteína de soja o caseinato, y opcionalmente también un emulsionante. La composición se puede usar en productos alimenticios, donde la composición mejora la sensación en la boca y la estabilidad de los alimentos que contienen esteroles. A esta composición no se atribuye ningún efecto de disminución del colesterol mejorado en comparación con el efecto conseguido con los fitoesteroides en solitario.

- 50 El documento US 6.113.972 describe un complejo de fitoesteroles-proteína, donde el complejo aumenta la biodisponibilidad de los fitoesteroides. No se atribuye ningún efecto de disminución del colesterol a la parte proteica de esta composición, sino que la proteína funciona solamente como un vehículo para los fitoesteroides. De hecho, se puede usar cualquier proteína de unión a grasa en este complejo y especialmente se prefieren las proteínas de huevo. En el documento WO 00/33669 se describe una composición que contiene esteroides/estanoles vegetales y un emulsionante, mezclados hasta dar un producto que contiene proteína. La proteína tampoco tiene ningún efecto de disminución del colesterol en esta composición, pero ayuda a la formación de la emulsión.

- 55 Se ha demostrado que los hidrolizados de proteína tienen un mayor efecto de disminución del colesterol en suero que las correspondientes proteínas no hidrolizadas (Sugano y col., J. Nutr. 1990 (120) 977-985). El efecto de disminución del colesterol de los hidrolizados de proteína puede atribuirse a ciertos péptidos, por ejemplo, tales como los encontrados en la  $\beta$ -lactoglobulina de leche bovina por Nagaoka y col. (Biochem. Biophys. Res. Commun.,

2001, 281(1), 11-17), pero esto todavía se tiene que demostrar mediante estudios clínicos y/o animales bien controlados. El documento EP 0 790 060 A1 desvela un complejo de hidrolizado de proteína/fosfolípido para mejorar el metabolismo de los lípidos, donde el complejo contiene el 10% o más de fosfolípidos unidos, especialmente lecitina o lecitina modificada con enzima. El efecto de mejora del perfil lipídico, especialmente el efecto de

5 disminución del colesterol LDL y de elevación del colesterol HDL de la lecitina se conoce bastante en la técnica anterior (por ejemplo, Childs y col., 1981, Atherosclerosis 38, 217). Se cree que en el complejo de acuerdo con el documento EP 0 790 060 A1 ciertos fosfolípidos unidos (lecitina o lecitina modificada con enzima) contribuyen increíblemente al efecto de mejora del metabolismo de los lípidos del complejo.

10 El documento WO 00/30665 desvela una composición que comprende una proteína y un fitoestrógeno, donde la composición disminuye los niveles de colesterol y triglicéridos, U. Kagawa y col., "GLOBIN DIGEST, ACIDIC PROTEASE HYDROLYSATE INHIBITS DIETARY HYPERTRIGLYCERIDEMIA AND VAL-VAL-TYR-PRO, ONE OF ITS CONSTITUENTS, POSSESSES MOST SUPERIOR EFFEKT," Life Sciences, vol. 58, N° 20, págs. 1745-1755 (1996) desvela que el producto de digestión de globina suprimió la elevación del nivel de triglicéridos en suero después del consumo de aceite de oliva.

15 La bibliografía actual y especialmente la aprobación provisional de la FDA de un mensaje de beneficio para la salud para esteroides vegetales han aumentado el interés de la industria alimentaria en la complementación de alimentos con esteroides vegetales. De hecho, muchos de tales artículos alimenticios se han introducido recientemente en el mercado. Se supone que aparecerán rápidamente nuevos alimentos que contienen esteroles vegetales en el mercado.

20 El lanzamiento activo de nuevos alimentos que contienen esteroles vegetales ha generado una preocupación respecto a que una parte de la población puede tener un mayor aporte diario de esteroides vegetales de lo que se necesita para obtener un efecto óptimo de disminución del colesterol. No se ha demostrado que el aporte elevado a corto plazo de esteroides vegetales sea dañino. Sin embargo, no existen datos acerca de los posibles efectos secundarios a largo plazo de la ingestión de altas cantidades diarias (>3 g/día o superior) de esteroides vegetales. Además, actualmente no existe una clara comprensión acerca del impacto biológico del aumento del nivel en suero y, por lo tanto, una

25 mayor disponibilidad sistémica de esteroides vegetales causada por el aporte aumentado de alimentos enriquecidos con esteroles, especialmente alimentos enriquecidos con esteroides vegetales insaturados.

30 Existe una clara necesidad de soluciones mejoradas por las que pueda mejorarse el perfil lipídico en suero, por ejemplo, reducirse los niveles de colesterol total y/o LDL en suero elevados y/o aumentarse los niveles de colesterol HDL y/o reducirse los niveles de triacilglicerol y/o reducirse los niveles de apolipoproteína B. Se necesitan composiciones basadas en combinaciones de principios activos que tienen efectos aumentados, aditivos o incluso sinérgicos en comparación con los principios activos en solitario. También sería deseable obtener mejoras significativas y sostenibles en el perfil lipídico en suero con un menor aporte diario de los principios activos individuales de lo que se puede obtener con los aportes usados actualmente. De este modo se podrían reducir los posibles efectos adversos de los principios activos, tales como el posible impacto sobre antioxidantes solubles en grasa y otras molestias digestivas. También se necesita la incorporación de los principios activos en una mayor

35 diversidad de productos alimenticios sin efectos adversos sobre las propiedades organolépticas. La presente invención proporciona composiciones que cumplen estos requisitos.

### **Sumario de la invención**

40 La presente invención proporciona composiciones mejoradas para mejorar el perfil lipídico en suero en seres humanos y/o animales y un procedimiento para mejorar el perfil lipídico en suero en seres humanos y/o animales administrando por vía oral la composición. En un aspecto, las composiciones comprenden combinaciones de hidrolizados de proteína y esteroides vegetales. Las composiciones pueden comprender opcionalmente también un emulsionante o emulsionantes y/o grasa y/o sal mineral. Las composiciones comprenden uno o más hidrolizados de

45 proteína en combinación con uno o más esteroides (esteroides y/o estanoles) vegetales en sus formas libres y/o esterificadas, opcionalmente en combinación con uno o más emulsionantes y/o grasa y/o sal mineral. Preferentemente, el emulsionante se usa para producir un complejo con hidrolizados de proteína y/o esteroides. En un segundo aspecto, las composiciones comprenden combinaciones de hidrolizados de proteína y emulsionante o emulsionantes sintéticos. Las composiciones pueden comprender opcionalmente también grasa y/o sal mineral. En un tercer aspecto de la invención, las composiciones comprenden combinaciones de hidrolizados de proteína y

50 fracciones de grano basadas en lípidos que tienen propiedades emulsionantes. Las composiciones pueden comprender opcionalmente también grasa y/o sal mineral.

55 Las composiciones se pueden usar como tales o como productos farmacéuticos o nutracéuticos o, más ventajosamente, en productos alimenticios. Típicamente, tal composición mejorada es un complejo que contiene hidrolizado de proteína de soja, emulsionante y esteroides vegetales, usados ventajosamente en productos alimenticios para mejorar el perfil lipídico en suero.

Se observó que la combinación de hidrolizados de proteína y esteroides vegetales, opcionalmente con emulsionantes y/o grasa y/o sal mineral, aumenta adicionalmente el efecto de mejora del perfil lipídico en suero que se obtiene usando los principios activos individuales e incluso trabaja de forma sinérgica mejorando el perfil lipídico total en suero global, por ejemplo, reduciendo los niveles de colesterol total y/o LDL en suero de sangre, y tienen un mayor

efecto que el efecto aditivo que se esperaba. Además, algunas de las combinaciones, especialmente las que contienen hidrolizado de proteína de soja, mostraron un efecto beneficioso sobre los niveles de colesterol HDL. También se demostró que la disminución de los niveles de triglicérido en suero era sorprendentemente eficaz.

5 La presente invención también proporciona medios para mejorar adicionalmente el perfil lipídico en suero usando combinaciones de los principios activos en comparación con los efectos obtenidos cuando se usa uno de los ingredientes en solitario. Por ejemplo, el uso de las composiciones de la presente invención en combinación con una alimentación recomendada sana proporciona medios por los que se puede reducir el nivel de colesterol LDL en suero incluso el 25% o más. Por tanto, la presente invención proporciona un enfoque no farmacéutico versátil para mejorar el perfil lipídico en suero, por ejemplo, para disminuir el colesterol total y/o LDL en suero, especialmente en  
10 sujetos que tienen niveles lipídicos en suero que no están dentro de los límites recomendados. La presente invención también proporciona combinaciones de los principios activos, especialmente los que contienen sal mineral y/o hidrolizados de proteína específicos, que tienen un efecto beneficioso sobre la presión sanguínea. La combinación de los principios activos de acuerdo con la presente invención reduce por tanto el riesgo de ECV más allá de lo que se puede obtener usando solamente uno de los principios activos.

15 La presente invención proporciona además medios para minimizar el aporte diario de esteroides vegetales en seres humanos y conseguir todavía un efecto de mejora del perfil lipídico en suero similar al obtenido con el aporte diario recomendado de esteroides vegetales de productos enriquecidos con esteroles vegetal comerciales. Esto es especialmente importante, ya que la cantidad diaria de esteroides vegetales necesaria para obtener una reducción del colesterol total y/o LDL en suero se puede reducir, evitando de este modo un potencial consumo excesivo de  
20 esteroides vegetales. Además, la disponibilidad en el mercado de los esteroides vegetales está limitada. Adicionalmente, los esteroides vegetales sin procesar comerciales son caros debido a su disponibilidad limitada, mientras que la disponibilidad de materias primas para hidrolizados de proteína o complejos de hidrolizado de proteína que se pueden usar de acuerdo con la presente invención no está restringida.

25 Mediante el uso de las composiciones de acuerdo con la presente invención, el suministro de esteroles vegetal se puede usar más eficazmente con el objetivo de reducir el riesgo de ECV en sujetos así como en toda la población. La presente invención proporciona un modo de obtención de una mejora del perfil lipídico en suero aumentada o una mejora del perfil lipídico similar a la obtenida con ingredientes basados en esteroides vegetales o hidrolizado de proteína en solitario, pero especialmente con un menor aporte diario de esteroides vegetales y/o hidrolizado de proteína. Ya que los principios activos basados en hidrolizados de proteínas son más baratos que los esteroides  
30 vegetales, la presente invención también proporciona un modo de obtener un efecto de mejora del perfil lipídico óptimo más económico.

En comparación con combinaciones de esteroides vegetales y proteínas no hidrolizadas conocidas previamente en la técnica, las composiciones de la presente invención que comprenden la combinación de esteroides vegetales e hidrolizados de proteína, opcionalmente con emulsionantes y/o grasa y/o sal mineral, han aumentado el efecto de  
35 mejora del perfil lipídico en suero y también se pueden usar en una mayor diversidad de productos alimenticios y por una mayor diversidad de consumidores. Adicionalmente a un mayor efecto de disminución del colesterol en comparación con proteínas no hidrolizadas, los hidrolizados de proteína también son menos alergénicos que las proteínas no hidrolizadas, permitiendo de este modo que una mayor diversidad de consumidores sea capaz de beneficiarse del efecto de mejora del perfil lipídico en suero. Las composiciones de la presente invención se pueden  
40 incorporar también de forma más sencilla en productos alimenticios, tales como bebidas, sin efectos adversos sobre la textura debido a la viscosidad reducida de algunos de los hidrolizados de proteína en comparación con proteínas no hidrolizadas.

Un problema con el que se tropieza con los hidrolizados de proteína y su incorporación en productos alimenticios es con frecuencia un pronunciado sabor amargo del hidrolizado. El sabor amargo es el resultado de la escisión de las  
45 proteínas en aminoácidos con cadenas laterales hidrófobas, lo que da como resultado la formación de péptidos con restos de aminoácidos hidrófobos expuestos. Los hidrolizados pueden tener por tanto un efecto adverso sobre el sabor del producto alimenticio en el que se incorporan. Adicionalmente a los hidrolizados de proteína, también algunos complejos de hidrolizado de proteína/fosfolípido tienen un sabor amargo y pueden afectar de forma adversa al sabor de los productos que contienen los mismos. Adicionalmente a los aromas extraños, algunos complejos de  
50 hidrolizado de proteína/fosfolípidos, especialmente los complejos que contienen hidrolizado de proteína de soja y lecitina o lecitina modificada, también tienen un intenso color amarillento o marrón y su uso en productos ligeramente coloreados, tales como algunos productos lácteos, por tanto puede causar colores extraños en el producto.

La presente invención, mediante la combinación de esteroides vegetales e hidrolizados de proteína, opcionalmente con emulsionantes y/o grasa y/o sal mineral, en productos de mejora del perfil lipídico, tales como alimentos,  
55 proporciona un modo de obtención de un efecto de mejora del perfil lipídico, especialmente un efecto de disminución del colesterol, al menos similar al que se puede obtener con hidrolizados de proteína en solitario, pero con un menor contenido de hidrolizado de proteína y, por tanto, con un menor efecto adverso sobre el sabor de los productos alimenticios. La formación de complejos de hidrolizados de proteína con emulsionantes sintéticos o con esteroides vegetales o ventajosamente tanto con emulsionantes como con esteroides vegetales también disminuye el sabor desagradable de los hidrolizados de proteína. Las composiciones de acuerdo con la presente invención amplían por  
60 tanto la diversidad de productos alimenticios en los que se pueden incorporar los hidrolizados de proteína para

incluir también los de sabor suave y conseguir todavía un efecto de mejora del perfil lipídico en suero al menos similar. Las composiciones de la presente invención también amplían la diversidad de productos alimenticios en los que se pueden incorporar complejos de hidrolizado de proteína/emulsionante para incluir también productos ligeramente coloreados. Por tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para mejorar las propiedades sensoriales de los alimentos de mejora del perfil lipídico que contienen hidrolizados de proteína o complejos de hidrolizado de proteína/emulsionante.

### **Descripción detallada de la invención**

En un aspecto de la presente invención se proporciona una composición terapéutica para su uso en la disminución del nivel de triglicéridos en suero que comprende un hidrolizado de proteína y un esteroles vegetal, en la que la proporción en peso del esteroles vegetal al hidrolizado de proteína es de 1:0,02 a 1:150 y en la que el hidrolizado de proteína proviene de un origen vegetal.

La composición de la presente invención puede comprender adicionalmente un emulsionante y/o una grasa. Además, la composición puede comprender una sal mineral.

La proporción en peso del esteroles vegetal al hidrolizado de proteína en las composiciones es preferentemente de 1:0,2 a 1:30, más preferentemente de 1:0,4 a 1:12,5 y aún más preferentemente de 1:1 a 1:5.

Como se usa en el presente documento, la expresión "hidrolizado de proteína" incluye todos los productos hidrolizados de proteínas preparados mediante el uso de una preparación enzimática proteolítica, un microorganismo que contiene una actividad proteolítica adecuada o hidrólisis ácida o cualquier combinación de los mismos y que tiene un efecto de mejora del perfil lipídico en suero. Se pueden usar hidrolizados disponibles en el mercado o se pueden preparar hidrolizados. Los hidrolizados preferentes tienen un peso molecular de 300 - 100 000 D, más preferentemente 500 - 50 000 D, aún más preferentemente 500 - 30 000 D y/o son sólo ligeramente solubles en agua.

Se pueden usar proteínas vegetales, animales o microbianas y/o sus mezclas como fuentes de proteína para los hidrolizados. Se prefieren las proteínas de origen vegetal. Son más preferentes las proteínas de origen en grano o leguminosa. Las fuentes de proteína vegetal adecuadas son, por ejemplo, proteína de semilla de soja, proteína de trigo, especialmente gluten de trigo, proteína de cereales, proteína de avena, proteína de centeno, proteína de colza o canola, proteína de cebada, proteína de arroz, proteína de linaza, proteína de patata, proteína de guisante, proteína de altramuz, proteína de maíz y proteína de trigo sarraceno. De origen animal, los ejemplos adecuados incluyen proteínas de la leche, tales como proteína del suero y sus fracciones. Todas estas proteínas se pueden usar en diferentes formas purificadas o no purificadas disponibles en el mercado como fuente para los hidrolizados. También se pueden usar materiales que contengan estas proteínas y otros constituyentes importantes, tales como hidratos de carbono, como fuente para los hidrolizados.

Los hidrolizados de proteína se preparan preferentemente mediante hidrólisis enzimática por procedimientos y procesos bien conocidos en la técnica, pero también se pueden preparar usando otras técnicas hidrolíticas, tales como hidrólisis ácida. Por ejemplo, el documento EP 0 790 060 A 1 desvela un procedimiento para preparar hidrolizados de proteína adecuados. Los procedimientos de preparación típicos incluyen el tratamiento del resto de proteína con una enzima proteolítica en medio acuoso, donde la proteína o el material que contiene proteína se dispersa en agua y se ajusta el pH con un ácido o una base al intervalo de pH óptimo de la enzima a usarse. La enzima se añade preferentemente en una cantidad del 0,2-5%, más preferentemente del 0,5-2% basándose en la proteína de sustrato y la reacción se realiza a una temperatura y pH óptimos durante el tiempo necesario dependiendo de la enzima y del grado de hidrólisis deseado. La reacción se termina típicamente calentando la mezcla a una temperatura lo suficientemente elevada para inactivar la enzima. La mezcla de reacción se puede neutralizar opcionalmente antes o después de la etapa de calentamiento usando un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico, o una base, por ejemplo, hidróxido sódico. Preferentemente se separa entonces la fracción que tiene el efecto de mejora del perfil lipídico en suero de la mezcla de reacción. En caso de que se desee la fracción insoluble en agua o ligeramente soluble en agua de la mezcla de reacción, se puede separar, por ejemplo, mediante centrifugación o técnicas de filtración para obtener lo que se denomina en el presente documento una suspensión de hidrolizado de proteína. La suspensión de hidrolizado de proteína se puede usar como tal o lavada con agua y/o secada. El procedimiento usado para el secado no es crítico, por ejemplo, se puede usar liofilización, secado por pulverización o cualquier otro procedimiento conocido en la técnica que produzca un polvo directamente o a través de una etapa de trituración. Se prefiere especialmente el hidrolizado de proteína secado y pulverulento ya que atrapa de forma eficaz los lípidos. Las enzimas proteolíticas que se pueden usar en la preparación de los hidrolizados de la presente invención incluyen enzimas de origen vegetal, microbiano y animal, incluyendo también enzimas de organismos modificados genéticamente, que en condiciones de reacción adecuadas hidrolizan proteínas hasta dar hidrolizados que tienen un efecto de mejora del perfil lipídico en suero. Son enzimas proteolíticas adecuadas, por ejemplo, pepsina, tripsina, pancreatina y papaína. También es posible usar diferentes enzimas secuencialmente, por ejemplo, pepsina y tripsina o pepsina y pancreatina. Son especialmente preferentes las enzimas o combinaciones de enzimas que producen hidrolizados de proteína que solamente son poco digestibles o ya no son digestibles en el intestino humano y, por tanto, se pueden denominar "proteínas resistentes".

Como se usa en el presente documento, la expresión "esterol vegetal" se refiere a cualquier esteroles como se define a continuación y que tenga un efecto de mejora del perfil lipídico. Los esteroides vegetales incluyen tanto esteroides saturados, es decir, estanoles en su forma libre o esterificados, por ejemplo, con ácidos grasos (2-24 átomos de carbono, saturados, monoinsaturados o poliinsaturados, incluyendo también ácidos grasos especiales, tales como ácidos grasos conjugados, por ejemplo, CLA y EPA y DHA), ácidos hidroxibenzoicos o ácidos hidroxicinámicos (ácidos ferrúlico o cumarínico) o cualquier otro ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácidos di- o tricarbónicos y/o hidroxácidos o con cualquier combinación de dichos ácidos. Además, la definición de esteroides vegetales también incluye esteroides glucosídicos y sus derivados. También está incluida cualquier combinación de las formas libres y diversas formas esterificadas y glucosiladas.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "esterol vegetal en forma esterificada" o "éster de esteroles vegetal" se refiere a esteroides vegetales que tienen al menos el 60%, preferentemente al menos el 85%, más preferentemente al menos el 95% de los esteroides vegetales en forma esterificada.

15 En la presente memoria descriptiva, los esteroides incluyen 4-desmetil esteroides, 4-monometil esteroides y 4,4-dimetil esteroides (incluyendo alcoholes de triterpeno) y los estanoles incluyen 4-desmetil estanoles, 4-monometil estanoles y 4,4-dimetil estanoles. Son 4-desmetil esteroides típicos el sitoesteroles, campeesteroles, estigmaesteroles, brasicasteroles, 22-deshidrobrasicasteroles,  $\Delta^5$ -avenasteroles. Son 4,4-dimetil esteroides típicos el cicloartenol, 24-metilenocicloartenol y ciclobranol. Son estanoles típicos el sitoestanol, campeestanol y sus epímeros de 24, cicloartanol y formas saturadas obtenidas mediante saturación, por ejemplo, de alcoholes de triterpeno (cicloartenol, 24-metilenocicloartenol y ciclobranol). La definición "esterol vegetal" incluye todas las combinaciones naturales posibles o cualquier mezcla de los esteroides y/o estanoles mencionados así como cualquier esteroles o estanol individual.

Las cantidades de esteroides vegetales en la presente memoria descriptiva se calculan como equivalentes de esteroles vegetal, es decir, como la cantidad del esteroles vegetal libre.

25 Los esteroides vegetales disponibles en el mercado en su forma libre o esterificada se pueden usar como tales. Cuando se usan esteroides vegetales en su forma libre, el tamaño de partícula de los esteroides vegetales se reduce preferentemente para aumentar la dispersabilidad, disolubilidad y solubilidad de los esteroides vegetales. La reducción del tamaño de partícula se puede llevar a cabo mediante muchas técnicas conocidas en la materia, por ejemplo, mediante diferentes técnicas de trituración o micromolienda en seco o húmedo descritas, por ejemplo, en los documentos US 6 129 944, WO 98/58554 y EP 1 142 494 A1. Otros componentes, tales como una mezcla adecuada, se pueden pulverizar junto con esteroides vegetales, dependiendo la selección de los otros componentes del material alimenticio, producto nutricional o farmacéutico al que se tienen que añadir los principios activos. Los ejemplos de la mezcla incluyen diversos mejoradores de la estructura y el aroma así como harinas, especialmente en el caso de que los principios activos se tengan que añadir a productos de panadería.

35 Los esteroides vegetales en su forma libre también se pueden usar fundidos, especialmente en composiciones que contienen un emulsionante y/o una grasa. Preferentemente, una mezcla homogénea que se usa de forma sencilla en las composiciones de la presente invención se forma a partir de esteroides vegetales y un emulsionante y/o una grasa calentando los esteroides vegetales hasta su punto de fusión, a 60-150 °C, típicamente a 130-150 °C y añadiendo el emulsionante y/o grasa a los esteroides, antes o después del calentamiento. Están descritas técnicas adecuadas que se pueden usar, por ejemplo, en el documento US 6.190.720 B1. Aún más preferentemente se calienta una combinación de esteroides vegetales y emulsionante o emulsionantes y/o grasa hasta que se disuelvan los componentes. La mezcla se enfría con agitación antes de añadir la misma a las composiciones de la presente invención.

45 Preferentemente, el esteroles vegetal se esterifica y más preferentemente es un éster de ácido graso de esteroles vegetal. El éster de ácido graso es técnicamente muy adecuado para la incorporación en una amplia diversidad de diferentes productos y es especialmente preferente ya que tiene muy buenas propiedades organolépticas que permiten la producción de las composiciones de la presente invención con buenas propiedades organolépticas.

Preferentemente, el esteroles vegetal es un estanol debido a que su absorción es insignificante y, por tanto, el uso de estanol es más seguro. Además, el efecto de disminución del colesterol parece ser más intenso con estanoles. Por lo tanto, son más preferentes los ésteres de ácido graso de estanol para su uso en las composiciones de acuerdo con la invención.

50 Como se usa en el presente documento, el término "emulsionante" se refiere a una sustancia que promueve la formación y mejora la estabilidad de emulsiones. Los emulsionantes se producen sintéticamente, se obtienen mediante modificación química de materiales de origen natural o productos naturales. El rasgo caracterizante de los emulsionantes es una estructura en la que una parte de la molécula es polar (hidrófila) y la otra, no polar (hidrófoba), lo que permite que el emulsionante se alinee y estabilice las superficies de contacto de las dos fases inmiscibles de la emulsión. El tamaño relativo y el carácter de las partes polar y no polar de la molécula, entre otros factores, afectan al tipo y la calidad de las emulsiones producidas. Generalmente se usa de forma común la escala de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) para describir de forma general las propiedades emulsionantes de los emulsionantes. Un emulsionante con un bajo valor de HLB (hasta aproximadamente 6) tiende a promover las emulsiones W/O, un emulsionante con un valor de HLB intermedio, emulsiones W/O u O/W y un emulsionante con un valor de HLB alto

(de aproximadamente 8), emulsiones O/W.

Preferentemente, el emulsionante o una mezcla de emulsionantes se usa para producir un complejo con esteroides vegetales y/o hidrolizados de proteína. Los ejemplos típicos, pero no limitantes, de emulsionantes adecuados incluyen monoglicéridos, tales como monoglicéridos destilados, diglicéridos, derivados de monoglicéridos, tales como ésteres de ácido acético, láctico, succínico o cítrico de monoglicéridos, lecitinas, lecitinas modificadas, tales como lecitina modificada con enzima, por ejemplo, lisolecitina, ésteres de poliglicerol, polirricinooleato de poliglicerol, ésteres de sorbitano, polisorbatos, ésteres de propilenglicol, lactilatos de estearoilo, tales como lactilato de estearoilo sódico y lactilato de estearoilo cálcico, ésteres de ácido diacetil tartárico, ésteres de ácido diacetil láctico, ésteres de azúcar y mezclas de los mismos. También se pueden usar como emulsionantes fracciones de grano basadas en lípidos que tengan propiedades emulsionantes. Estas incluyen fracciones lipídicas, por ejemplo, de avena.

Son emulsionantes o mezclas de emulsionantes preferentes los que tienen un valor de HLB o propiedades emulsionantes equivalentes a un valor de HLB superior a 4, más preferentemente superior a 6. Los ejemplos de emulsionantes preferentes incluyen ésteres de ácido acético, succínico, láctico y cítrico de monoglicéridos, lecitinas, lecitinas modificadas, ésteres de poliglicerol, polisorbatos, ésteres de ácido diacetil tartárico, monoglicéridos, lactilatos de estearoilo y mezclas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, con "emulsionante sintético" se quiere decir emulsionantes que se producen sintéticamente o se obtienen mediante modificación química de materiales de origen natural. Estos emulsionantes sintéticos no tienen un color intenso, a diferencia de algunos emulsionantes de origen natural, tales como lecitina y lecitina modificada enzimáticamente. Por tanto, los emulsionantes sintéticos se pueden usar como parte de complejos de hidrolizado de proteína/emulsionante añadidos también a productos ligeramente coloreados. Los emulsionantes sintéticos con frecuencia también son más puros que los emulsionantes de origen natural. Los ejemplos adecuados, pero no limitantes, de los emulsionantes sintéticos son derivados de monoglicéridos, ésteres de poliglicerol, ésteres de propilenglicol, polisorbatos, ésteres de sorbitano, lactulatos de estearoilo, ésteres de ácido diacetil tartárico, ésteres de azúcar y mezclas de los mismos. Los emulsionantes sintéticos o mezclas de emulsionantes sintéticos preferentes son los que tienen un valor de HLB o propiedades emulsionantes equivalentes a un valor de HLB superior a 4, más preferentemente superior a 6.

Como se usa en el presente documento, el término "complejo" es una composición en la que solamente una parte del emulsionante o los emulsionantes y/o grasa y/o esteroides vegetales se puede extraer usando disolventes no polares usados de forma común para extraer "lípidos libres". Estos disolventes no polares incluyen, por ejemplo, éter de petróleo y hexano. El resto del emulsionante o emulsionantes y/o grasas y/o esteroides vegetales se puede extraer solamente después de la hidrólisis, por ejemplo, usando procedimientos que incluyen hidrólisis ácida, tales como AOAC 922.06.

Como se usa en el presente documento, con "grasa" se quiere decir grasas sólidas, grasas semisólidas, aceites líquidos comestibles y cualquier mezcla de los mismos. También están incluidos sustitutos de grasa, tales como poliésteres de azúcar. Los ejemplos de grasas sólidas y semisólidas que se pueden usar incluyen sebo, manteca de cerdo, mantequilla, margarina y mantecas así como aceites tropicales semisólidos, tales como aceite de coco y aceite de almendra de palma. Los ejemplos típicos de aceites líquidos incluyen aceite de canola/colza, aceite de semilla de soja, aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de cereal, aceite de semilla de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de germen de trigo, aceite de cacahuete y aceites de pescado. Se prefieren especialmente los aceites vegetales líquidos. La grasa puede ser de origen natural o estar modificada, por ejemplo, hidrogenada, transesterificada, contener triacilglicerol estructurado o una cantidad aumentada de diacilglicerol.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal mineral" incluye sales minerales nutricionalmente beneficiosas que tienen un contenido de K y/o Mg y/o Ca elevado y/o un contenido de Na reducido en comparación con la sal común. En la patente de Estados Unidos 6 136 349 se sugiere que este tipo de sal mineral, especialmente cuando se administra junto con esteroides vegetales y/o se usa para sustituir la sal común en artículos alimenticios, conlleva efectos beneficiosos para la salud, tales como la disminución de la presión sanguínea elevada. Los ejemplos de composiciones de sal mineral adecuadas incluyen sal mineral comercializada con el nombre comercial sal Pansalt® o Cardia®. La sal mineral se añade preferentemente al hidrolizado de proteína, más preferentemente a la suspensión de hidrolizado de proteína o al hidrolizado de proteína lavado.

A continuación se explicarán con más detalle algunas composiciones típicas de la presente invención y la preparación de las mismas.

La composición de la presente invención que comprende uno o más hidrolizados de proteína y uno o más esteroides vegetales se puede usar como tal o como un producto farmacéutico o un producto nutricional o más ventajosamente en productos alimenticios para mejorar el perfil lipídico en suero en el ser humano. El hidrolizado o hidrolizados de proteína y el esteroil o esteroides vegetales se puede añadir de cualquier modo adecuado a productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutricionales por separado como ingredientes o se pueden combinar de forma adecuada para formar composiciones o complejos antes de formar la composición de acuerdo con la invención. La preparación de las composiciones y la incorporación en productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutricionales se pueden facilitar reduciendo el tamaño de partícula de dichas composiciones o

componentes de las mismas, por ejemplo, mediante trituración o micromolienda. También se pueden añadir otros componentes, tales como agua o sal mineral. En las siguientes realizaciones se describen ejemplos típicos, pero no limitantes, de la preparación de las composiciones y complejos.

5 En una realización de la presente invención, el hidrolizado o hidrolizados de proteína y el esteroles vegetales se añaden a productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutricoséuticos por separado como ingredientes. Los principios activos se añaden al material alimenticio, productos farmacéuticos o nutricoséuticos mediante procedimientos convencionales para producir estos productos.

10 Los esteroides vegetales disponibles en el mercado en su forma libre se pueden usar como tales o, más preferentemente, el tamaño de partícula de los esteroides vegetales se reduce para aumentar la dispersabilidad y solubilidad de los esteroides vegetales como se ha descrito anteriormente. También se pueden usar esteroides vegetales fundidos en su forma libre. Ventajosamente, la parte principal de los esteroides vegetales está en forma esterificada y preferentemente fundida, si es necesario, antes de la adición a productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutricoséuticos. Los hidrolizados de proteína se pueden usar en cualquier forma adecuada, que incluye suspensión de hidrolizado de proteína, hidrolizado de proteína lavado y/o secado, hidrolizado de proteína en una solución acuosa o hidrolizado de proteína con tamaño de partícula reducido.

15 En otra realización de la presente invención, el hidrolizado o hidrolizados de proteína y el esteroles vegetales se combinan en una composición que se puede usar como tal o añadirse a productos farmacéuticos o nutricoséuticos o productos alimenticios. Cuando se usan los esteroides vegetales en su forma libre, se mezclan con hidrolizados de proteína secos para formar una composición homogénea o, más preferentemente, se homogenizan con la suspensión de hidrolizado de proteína o hidrolizado de proteína lavado con agua para formar un complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal. La mezcla se puede usar como tal o se puede secar preferentemente mediante procedimientos usados de forma común en la técnica, por ejemplo, mediante liofilización o secado por pulverización, para formar polvo directamente o a través de una etapa de trituración. Se pueden usar esteroides vegetales disponibles en el mercado como tales o preferentemente con un tamaño de partícula reducido. En una realización preferente, la parte principal de los esteroides vegetales está en forma esterificada. Los esteroides vegetales esterificados se mezclan preferentemente con un hidrolizado de proteína secado y pulverulento para formar un complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal.

20 En otra realización más de la presente invención, el hidrolizado o hidrolizados de proteína, la sal mineral y el esteroles o los esteroides vegetales se combinan en una composición que se puede usar como tal o añadirse a productos farmacéuticos o nutricoséuticos o productos alimenticios. La sal mineral se añade preferentemente al hidrolizado de proteína, más preferentemente a la suspensión de hidrolizado de proteína o al hidrolizado de proteína lavado y la mezcla se combina con esteroides vegetales.

25 Como alternativa, las composiciones que comprenden el hidrolizado o los hidrolizados de proteína y el esteroles o los esteroides vegetales se pueden preparar exponiendo una mezcla de la proteína o proteínas no hidrolizadas y esteroles o esteroides vegetales a hidrólisis, preferentemente a hidrólisis enzimática mediante procedimientos y procesos conocidos en la técnica.

30 La composición de la presente invención que comprende uno o más hidrolizados de proteína, uno o más emulsionantes y/o grasas y uno o más esteroides vegetales se puede usar como tal o como productos farmacéuticos o nutricoséuticos o, más ventajosamente, en productos alimenticios para mejorar el perfil lipídico en suero del ser humano. El hidrolizado o hidrolizados de proteína, esteroles o esteroides vegetales y emulsionante o emulsionantes y/o grasa o grasas se pueden añadir de cualquier modo adecuado a productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutricoséuticos por separado como ingredientes o se pueden combinar de forma adecuada para formar composiciones o complejos antes de formar la composición de acuerdo con la invención, que se incorpora en los productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutricoséuticos. La preparación de las composiciones y la incorporación en productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutricoséuticos se pueden facilitar reduciendo el tamaño de partícula de dichas composiciones o componentes de las mismas, por ejemplo, mediante trituración o micromolienda. También se pueden añadir otros componentes, tales como agua o sal mineral. Los ejemplos típicos, pero no limitantes, de la preparación de las composiciones y complejos se describen en las siguientes realizaciones.

35 Preferentemente, el emulsionante se usa para producir un complejo con hidrolizado o hidrolizados de proteína y/o esteroles o esteroides vegetales.

40 En una realización de la presente invención, el hidrolizado o hidrolizados de proteína y el emulsionante o emulsionantes se usan para formar un complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante y el complejo y los esteroides vegetales se añaden a productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutricoséuticos por separado como ingredientes. Los principios activos se añaden al material alimenticio, productos farmacéuticos o nutricoséuticos mediante procedimientos convencionales para producir estos productos.

45 El complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante se puede preparar mezclando el emulsionante y el hidrolizado de proteína, por ejemplo, mediante una mezcladora de alta velocidad, o, más preferentemente, formando un complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante mezclando los ingredientes en presencia de agua.



Preferentemente, el emulsionante se dispersa en agua, se añade el hidrolizado de proteína, seguido de mezcla minuciosa a temperatura ambiente. Opcionalmente, el complejo se seca mediante técnicas de secado convencionales, tales como, por ejemplo, liofilización o secado por pulverización, para formar un producto pulverulento directamente o a través de una etapa de trituración. El complejo también se puede preparar a partir del hidrolizado de proteína y una mezcla de emulsionante y grasa, con o sin presencia de agua. El complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante contiene preferentemente al menos el 5%, más preferentemente al menos el 10% y aún más preferentemente al menos el 20% de emulsionante basado en peso seco. También se puede usar cualquier complejo disponible en el mercado de hidrolizado de proteína/fosfolípido como complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante.

La técnica anterior desvela complejos de proteína/fosfolípido e hidrolizado de proteína/fosfolípido que contienen el 10% o más de fosfolípido unido (documento EP 0 790 060 A1), especialmente lecitina o lecitina modificada con enzima, donde tanto la proteína o el hidrolizado de proteína como los fosfolípidos tienen un efecto de mejora del metabolismo de los lípidos. En la presente invención se puede usar una mayor diversidad de emulsionantes o sus combinaciones. Esto es particularmente beneficioso cuando se añade el complejo a productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutricoséuticos, donde los emulsionantes se pueden seleccionar para producir efectos ventajosos en las propiedades, por ejemplo, textura o sabor, del producto final y no meramente basándose en el aumento del efecto de mejora del perfil lipídico del hidrolizado de proteína.

Los esteroides vegetales disponibles en el mercado en su forma libre se pueden usar como tales o, más preferentemente, el tamaño de partícula de los esteroides vegetales se reduce para aumentar la dispersabilidad y solubilidad de los esteroides vegetales. La reducción del tamaño de partícula se puede llevar a cabo mediante muchas técnicas conocidas en la materia, por ejemplo, mediante trituración. Ventajosamente, la parte principal de los esteroides vegetales está en una forma esterificada y preferentemente se funde, si es necesario, antes de la adición a los productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutricoséuticos.

En otra realización de la presente invención, los esteroides vegetales en forma de un complejo de esteroide vegetal/emulsionante o esteroides vegetales disueltos o suspendidos en una grasa e hidrolizado de proteína se añaden a productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutricoséuticos por separado como ingredientes. Los principios activos se añaden al material alimenticio, productos farmacéuticos o nutricoséuticos mediante procedimientos convencionales para producir estos productos. El complejo de esteroide vegetal/emulsionante o la suspensión o solución que contiene esteroides vegetales y grasa se prepara disolviendo o suspendiendo esteroides vegetales en su forma libre, preferentemente con tamaño de partícula reducido, en una fusión de un emulsionante, una grasa o una mezcla de emulsionante y grasa a temperaturas elevadas, preferentemente a  $>60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , más preferentemente a  $>80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , mezclando para formar una dispersión o solución homogénea y enfriando con agitación. También se pueden usar esteroides vegetales fundidos. La proporción en peso de esteroides vegetales a emulsionante puede ser de 1:0,01 a 1:5, preferentemente de 1:0,05 a 1:2, más preferentemente de 1:0,1 a 1:2. El contenido de grasa bruto, excluyendo los esteroides vegetales y emulsionantes, es preferentemente menor del 80%, más preferentemente menor del 60%, aún más preferentemente menor del 20% del peso del complejo o dispersión o solución. También se pueden usar esteroides vegetales principalmente en su forma esterificada en lugar de esteroides vegetales en su forma libre. Se pueden usar hidrolizados de proteína en cualquier forma adecuada, incluyendo suspensión de hidrolizado de proteína, hidrolizado de proteína lavado y/o secado, hidrolizado de proteína en una solución acuosa, hidrolizado de proteína con tamaño de partícula reducido y complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante.

En una realización preferente de la presente invención, el esteroide o esteroides vegetales, el emulsionante o emulsionantes y el hidrolizado o los hidrolizados de proteína se combinan en un complejo de hidrolizado de proteína/esteroide vegetal/emulsionante que se puede usar como tal o añadirse a productos farmacéuticos o nutricoséuticos o productos alimenticios.

El complejo se prepara preferentemente disolviendo o suspendiendo en primer lugar esteroides vegetales en una fusión de un emulsionante, una grasa o una mezcla de emulsionante y grasa a temperaturas elevadas, preferentemente a  $>60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , más preferentemente a  $>80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se mezcla para formar una dispersión o solución homogénea y se enfría con agitación. La proporción en peso de esteroides vegetales a emulsionante puede ser de 1:0,01 a 1:5, preferentemente de 1:0,05 a 1:2, más preferentemente de 1:0,1 a 1:2. El contenido de grasa, excluyendo los esteroides vegetales y emulsionantes, es preferentemente del 0-80%, más preferentemente del 0-60%, aún más preferentemente del 0-20% del peso del complejo o suspensión o solución. Después, el hidrolizado de proteína en una forma seca, como una suspensión o un hidrolizado de proteína lavado con agua o una suspensión o solución de hidrolizado de proteína acuosa se mezcla y homogeniza con la mezcla enfriada de esteroide vegetal/emulsionante o esteroide vegetal/grasa o esteroide vegetal/emulsionante/grasa para formar un complejo de hidrolizado de proteína/esteroide vegetal/emulsionante o, si no hay presente emulsionante, un complejo de hidrolizado de proteína/esteroide vegetal. La mezcla homogeneizada puede secarse opcionalmente y/o reducirse su tamaño de partícula antes del uso. Se usan preferentemente esteroides vegetales en su forma libre. Son especialmente preferentes los esteroides vegetales en su forma libre con tamaño de partícula reducido. También se pueden usar esteroides vegetales fundidos. También se pueden usar esteroides vegetales principalmente en su forma esterificada. El complejo también se puede preparar combinando un complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante y esteroides vegetales.

5 Como alternativa, las composiciones que consisten en el hidrolizado o hidrolizados de proteína, el emulsionante o emulsionantes y/o la grasa o grasas y el esteroles o los esteroles vegetales se pueden preparar exponiendo en primer lugar un complejo de proteína no hidrolizada/emulsionante o proteína no hidrolizada/esteroles vegetales o proteína no hidrolizada/esteroles vegetales/emulsionante o emulsionantes a hidrólisis, preferentemente a hidrólisis enzimática mediante procedimientos y procesos conocidos en la técnica como se han descrito anteriormente, y combinando después el complejo hidrolizado con otros componentes de acuerdo con la presente invención.

10 En un segundo aspecto de la presente invención se proporciona una composición que comprende un hidrolizado de proteína y emulsionante o emulsionantes o una mezcla de emulsionante-grasa para mejorar el perfil lipídico en suero en el ser humano, en la que se usa el emulsionante o los emulsionantes sintéticos. Mediante el uso de emulsionantes sintéticos se puede evitar el sabor, color y los problemas de impureza atribuidos comúnmente a las composiciones que contienen emulsionantes naturales. También se puede usar la fracción o las fracciones de grano basadas en lípidos que tengan propiedades emulsionantes como emulsionantes en una composición que comprende un hidrolizado de proteína y emulsionante o emulsionantes o una mezcla de emulsionante-grasa. En este tercer aspecto de la invención, el hidrolizado de proteína y el emulsionante se obtienen preferentemente de la misma fuente. Por ejemplo, se fracciona avena y una fracción rica en proteína se hidroliza y combina con una fracción rica en lípidos hasta dar una mezcla o un complejo. Un beneficio con esta combinación es que está hecha de materiales no alergénicos.

20 La composición de la presente invención que comprende uno o más hidrolizados de proteína y uno o más emulsionantes sintéticos y opcionalmente grasa o grasas y/o una o más fracciones de grano basadas en lípidos que tienen propiedades emulsionantes se puede usar como tal o como productos farmacéuticos o nutracéuticos o, más ventajosamente, en productos alimenticios para mejorar el perfil lipídico en suero en el ser humano. El hidrolizado o hidrolizados de proteína y el emulsionante o emulsionantes sintéticos y opcionalmente grasa o grasas o el hidrolizado o hidrolizados de proteína y fracciones de grano basadas en lípidos que tienen propiedades emulsionantes se pueden añadir de cualquier modo adecuado a productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutracéuticos por separado como ingredientes o se pueden combinar de forma adecuada para formar composiciones o complejos antes de formar la composición de acuerdo con la invención, que se incorpora en los productos alimenticios, productos farmacéuticos o nutracéuticos. Preferentemente, el emulsionante sintético o la fracción de grano basada en lípidos se usa para producir un complejo con hidrolizado o hidrolizados de proteína mediante procedimientos que se han descrito anteriormente.

30 En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un producto alimenticio que comprende al menos un ingrediente nutricional básico y al menos una de las composiciones de la presente invención como se ha definido anteriormente.

El constituyente de esteroles vegetal de la composición está presente en una mayor cantidad que de forma natural en el ingrediente o los ingredientes nutricionales básicos.

35 El producto alimenticio de la presente invención se puede preparar añadiendo dicha composición a material o materiales alimenticios mediante los procedimientos convencionales para producir productos alimenticios. La composición se puede añadir como tal (en forma líquida, semisólida o seca) o los constituyentes de la composición se pueden añadir por separado como ingredientes.

40 El producto alimenticio de la presente invención puede estar en forma de diversas composiciones alimenticias, incluyendo, pero sin limitación

- productos de panadería y pasteles (productos de panadería frescos y secos, por ejemplo, pan fresco, otros productos de pan, tartas, magdalenas, gofres, galletas, galletas saladas, productos de panadería enriquecidos con proteína, etc.)
- 45 - productos de cereales y aperitivos (cereales de desayuno, muesli, barras, tales como barras basadas en cereales y de muesli, conteniendo tales barras posiblemente chocolate, productos de pasta, harinas, etc.)
- bebidas (bebidas alcohólicas y no alcohólicas, incluyendo, por ejemplo, refrescos, zumos y bebidas mixtas de tipo zumo, bebidas enriquecidas, tales como, por ejemplo, bebidas enriquecidas con proteína o calcio, bebidas probióticas, bebidas deportivas y energéticas, bebidas de complemento alimenticio y sustitución de comidas, concentrados o premezclas para bebidas y bebidas en polvo en las que el contenido de las composiciones de la presente invención se calcula para la forma preparada para su uso, etc.)
- 50 - productos lácteos (leche, productos basados en leche, por ejemplo, queso, queso en crema y similares, yogur, yogur congelado, otros alimentos lácteos congelados, yogur bebible, otros productos de leche fermentada, bebidas lácteas, helado, postres, untables, etc.)
- productos de cereales fermentados
- 55 - salsas, sopas

- productos de carne, pescado, aves y huevos (por ejemplo, salchichas, albóndigas, etc.)
  - análogos para, por ejemplo, productos lácteos o cárnicos (por ejemplo, imitaciones de queso, yogur, helado, postres, sustitutos de carne, alternativas a la leche, etc.), postres congelados no lácteos
  - productos basados en soja
- 5
- productos basados en aceite vegetal (por ejemplo, margarinas, untables, aliños, mayonesa, etc.)
  - mezclas preparadas (para cocer, por ejemplo, panes, tartas, magdalenas, gofres, pizzas, tortitas; o para cocinar, por ejemplo, sopas, salsas, postres, pudins) a usarse en la preparación o fabricación de alimentos.

10 El producto alimenticio de la presente invención también puede contener otros componentes nutricionalmente beneficiosos, algunos de los cuales pueden aumentar adicionalmente los efectos de las composiciones de la presente invención. El alimento puede estar enriquecido con estos componentes o los componentes pueden ser una parte intrínseca de los demás ingredientes alimenticios.

15 Los ejemplos de los componentes nutricionalmente beneficiosos incluyen diacilglicerol y ácidos grasos n-3, por ejemplo, de aceite de pescado, que tienen efectos ventajosos sobre el metabolismo de los lípidos y, por tanto, pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los ácidos grasos n-3 actúan favorablemente sobre las características de la sangre, por ejemplo, son hipotrigliceridémicos y reducen la agregación plaquetaria. El diacilglicerol reduce los niveles de triacilglicerol en suero y, por tanto, puede tener un efecto favorable sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. Tanto los ácidos grasos n-3 como los diacilgliceroles pueden disminuir el riesgo de aterosclerosis y la mortalidad por ECV también mediante otros mecanismos.

20 Otros ejemplos no limitantes de los componentes nutricionales beneficiosos incluyen fibra alimenticia y componentes menores beneficiosos, por ejemplo, tales como isoflavonas, tocoferoles, tocotrienoles, carotenoides, vitamina C, folato y flavonoides. También se pueden añadir o incluir otras vitaminas y minerales en los productos alimenticios de la presente invención.

25 Especialmente el uso de fibra alimenticia puede aumentar adicionalmente los efectos de las presentes composiciones. Con fibra alimenticia se quiere decir componentes alimenticios obtenidos de material vegetal o hidratos de carbono análogos de otras fuentes que son resistentes a digestión y absorción por enzimas digestivas humanas. Esto incluye diversos polisacáridos, oligosacáridos, ligninas y sustancias asociadas que son resistentes a digestión. La fibra alimenticia puede clasificarse adicionalmente en fracciones solubles en agua e insolubles en agua. Son ejemplos de la fracción soluble en agua, por ejemplo, pectina, gomas vegetales,  $\beta$ -glucanos y almidón resistente y de la fracción insoluble, por ejemplo, celulosa y hemicelulosa. Se piensa que un aporte adecuado de fibra tiene muchos efectos beneficiosos, por ejemplo, se sabe que la fibra soluble viscosa reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular disminuyendo los niveles de colesterol en plasma. En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un producto farmacéutico o nutricional para mejorar el perfil lipídico en suero que comprende una composición de la presente invención como se ha definido anteriormente. Dicho producto puede contener adicionalmente al menos un agente de formación de compuestos. El agente de formación de compuestos puede ser cualquier aglutinante, vehículo, diluyente, excipiente o agente de revestimiento farmacéuticamente aceptable. El producto puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo, comprimidos, gránulos, polvo, cápsulas, jarabes, dispersiones u otras preparaciones líquidas para la administración oral.

30 Los productos y las composiciones de la presente invención contienen preferentemente al menos dos principios activos, es decir, hidrolizado o hidrolizados de proteína y esteroles vegetales, en cantidades suficientes para proporcionar una mejora en el perfil lipídico en suero, por ejemplo, reducción de los niveles de colesterol total y/o LDL en suero. La invención se refiere especialmente a la combinación sinérgica de al menos dos principios activos, es decir, hidrolizado o hidrolizados de proteína y esteroles vegetales, cuyo uso conduce a mejoras aumentadas en el perfil lipídico en suero en comparación con los efectos obtenidos cuando se usa en solitario uno de los ingredientes. Ciertos complejos de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal/emulsionante de acuerdo con la presente invención son especialmente beneficiosos ya que se optimiza el efecto de mejora del perfil lipídico garantizando la disponibilidad óptima de los principios activos en los lugares de acción críticos. Además de la reducción de los niveles de colesterol total y LDL en suero, algunas composiciones de la presente invención también proporcionan un aumento deseado de los niveles de colesterol HDL en suero. Algunas de las composiciones también tienen un efecto beneficioso sobre la presión sanguínea. La invención también se refiere a combinaciones de principio o principios activos e ingrediente o ingredientes que garantizan la disponibilidad óptima del principio activo en el lugar de acción, es decir, hidrolizado o hidrolizados de proteína y emulsionante o emulsionantes sintéticos.

55 La presente invención también hace posible reducir el aporte diario de esteroles vegetales en el ser humano y conseguir todavía efectos de disminución del colesterol similares a los obtenidos con el aporte diario recomendado generalmente de esteroles vegetales (2-3 g), que se puede conseguir, por ejemplo, consumiendo productos comerciales enriquecidos con esteroles vegetales. El aporte diario óptimo de las composiciones de la presente invención como tales o cuando se usan en alimentos, productos nutricionales o farmacéuticos es tal, que se suministra un aporte diario de esteroles vegetales (calculado como equivalentes de esteroles) de 0,4-5 g,

preferentemente 0,5-2,5 g, más preferentemente 0,8-2 g.

5 De acuerdo con la presente invención también es posible disminuir el contenido de hidrolizado de proteína de productos alimenticios que contienen hidrolizados de proteína propuestos especialmente para mejorar el perfil lipídico en suero, mejorando de este modo las propiedades organolépticas de tales alimentos. El aporte diario óptimo de las composiciones de la presente invención como tales o cuando se usan en alimentos, productos nutricéuticos o farmacéuticos es tal, que se suministra un aporte diario de hidrolizado de proteína de 0,1-60 g, preferentemente 0,5-15 g, más preferentemente 0,8-10 g.

10 La invención también se refiere a productos alimenticios que contienen al menos el 10% del aporte diario de los esteroides vegetales e hidrolizados de proteína por ración. Preferentemente, los productos alimenticios contienen del 10% al 200% del aporte diario óptimo de esteroides vegetales e hidrolizados de proteína por ración.

15 Típicamente, el contenido de esteroles vegetales de los productos alimenticios está entre 0,05-20 g por 100 g de producto alimenticio, preferentemente 0,1-15 g/100 g, más preferentemente 0,1-10 g/100 g y aún más preferentemente 0,5-5 g/100 g y el contenido de hidrolizado de proteína está entre 0,0002-20 g por 100 g de producto alimenticio, preferentemente 0,0005-15 g/100 g, más preferentemente 0,001-10 g/100 g y aún más preferentemente 0,1-10 g/100 g.

20 En otro aspecto adicional de la presente invención se proporciona un procedimiento para mejorar el perfil lipídico en suero, por ejemplo, para disminuir el colesterol total y/o LDL, aumentar el colesterol HDL, reducir triacilglicerol, reducir apolipoproteína B y/o aumentar la proporción de colesterol HDL a colesterol LDL en un sujeto, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición de acuerdo con la presente invención en una cantidad eficaz para mejorar el perfil lipídico en suero.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para reducir o prevenir el desarrollo de aterosclerosis en seres humanos mediante medios alimentarios que incluye administrar por vía oral al sujeto una composición de acuerdo con la presente invención en una cantidad eficaz para mejorar el perfil lipídico en suero.

Las principales ventajas de la presente invención obtenidas combinando el aporte de los dos principios activos son:

- 25 - efecto sinérgico de mejora del perfil lipídico en suero de esteroides vegetales e hidrolizados de proteína
- efecto de mejora del perfil lipídico en suero aumentado en comparación con lo que se puede conseguir usando esteroides vegetales o hidrolizados de proteína en solitario
- se necesita un menor aporte diario de esteroides vegetales para conseguir el mismo efecto de mejora del perfil lipídico en suero de lo que se consigue usando esteroides vegetales en solitario
- 30 - se necesita un menor aporte diario de hidrolizados de proteína para conseguir el mismo efecto de mejora del perfil lipídico en suero de lo que se consigue usando los hidrolizados de proteína en solitario
- disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular mediante la mejora del perfil lipídico en suero.

35 La presente invención se refiere especialmente a un efecto de mejora del perfil lipídico en suero aumentado usando la combinación sinérgica de esteroides vegetales e hidrolizados de proteína, opcionalmente con emulsionantes y/o grasa y/o sal mineral. La presente invención también se refiere a garantizar una disponibilidad óptima de los principios activos, especialmente hidrolizados de proteína, en el lugar de acción. Ciertas composiciones que contienen hidrolizados de proteína y emulsionantes o hidrolizados de proteína, emulsionantes y esteroides vegetales de acuerdo con la presente invención son especialmente beneficiosas ya que se optimiza el efecto de mejora del perfil lipídico garantizando la disponibilidad óptima de los principios activos.

40 La presente invención también se refiere especialmente a un aporte diario optimizado de esteroles vegetales e hidrolizado de proteína para conseguir un efecto de mejora del perfil lipídico en suero significativo en forma de un producto alimenticio como parte de la alimentación diaria. Se puede disminuir el aporte diario de esteroides vegetales combinando el efecto beneficioso de esteroides vegetales y otros componentes alimenticios de mejora del perfil lipídico para conseguir un efecto de mejora del perfil lipídico similar al obtenido con el aporte diario recomendado actualmente (2-3 g/d) de esteroides vegetales. Este enfoque reduce ventajosamente el aporte diario de esteroides vegetales, conduciendo a un uso más equilibrado de esteroides vegetales. El efecto sinérgico es especialmente profundo con aportes diarios de como mucho 2 g de esteroles vegetales.

45

50 En una realización preferente de la invención, las composiciones contienen esteroides vegetales e hidrolizado de proteína de soja, opcionalmente con emulsionante o emulsionantes. Preferentemente, el esteroles vegetal usado es un éster de ácido graso de esteroles vegetal e incluso más preferentemente es un éster de ácido graso de esteroles vegetal que contiene una cantidad sustancial de éster de ácido graso de estanol, preferentemente al menos el 30% de éster de ácido graso de estanol.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se incorporan más preferentemente en alimentos diseñados para ser parte de una alimentación sana.

Son aspectos adicionales de la invención:

5 Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un producto farmacéutico, nutricional o alimenticio para mejorar el perfil lipídico en suero, especialmente para disminuir el colesterol total y/o LDL en suero y/o para aumentar la proporción de colesterol HDL a colesterol LDL y/o para disminuir el nivel de apolipoproteína B en suero.

Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un producto farmacéutico, nutricional o alimenticio para reducir o prevenir el desarrollo de aterosclerosis.

10 Los anteriores usos en los que el hidrolizado de proteína se administra a razón de 0,1 a 60 g, preferentemente de 0,5 a 15 g y más preferentemente de 0,8 a 10 g por día y el esteroles vegetal se administra a razón de 0,4 a 5 g, preferentemente de 0,5 a 2,5 g y más preferentemente de 0,8 a 2 g por día calculado como equivalentes de esteroles.

15 Un procedimiento para mejorar el perfil lipídico en suero, especialmente para disminuir el colesterol total y/o LDL en suero y/o para aumentar la proporción de colesterol HDL a colesterol LDL y/o para disminuir el nivel de apolipoproteína B en suero en un sujeto, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en una cantidad eficaz para mejorar el perfil lipídico en suero.

Un procedimiento para reducir o prevenir el desarrollo de aterosclerosis en un sujeto mediante medios alimentarios que incluye administrar por vía oral al sujeto una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en una cantidad eficaz para mejorar el perfil lipídico en suero.

20 Los anteriores procedimientos, en los que se administra el hidrolizado de proteína a razón de 0,1 a 60 g, preferentemente de 0,5 a 15 g y más preferentemente de 0,8 a 10 g por día y el esteroles vegetal se administra a razón de 0,4 a 5 g, preferentemente de 0,5 a 2,5 g y más preferentemente de 0,8 a 2 g por día calculado como equivalentes de esteroles.

25 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos 1-4 ilustran la preparación de los constituyentes de las composiciones, los ejemplos 5-8 ilustran la preparación de las composiciones de acuerdo con la invención, los ejemplos 9-16 ilustran el uso de las composiciones en productos alimenticios y el ejemplo 17 ilustra el efecto de una composición de la presente invención en la disminución del colesterol en suero. En esta memoria descriptiva, los porcentajes significan % en peso a menos que se especifique de otro modo.

### Ejemplo 1

Preparación de hidrolizado de proteína.

30 Se dispersaron 1500 g de proteína de soja aislada (Proteína de Soja Aislada de Marca SUPRO<sup>®</sup>, Protein Technologies International) en 15 l de agua, se ajustó el pH a 2 con HCl y se añadió pepsina (P7000, Sigma Aldrich, actividad 1:10.000) a la solución (1% de la cantidad de proteína de soja aislada). La reacción se realizó a 37 °C, durante 24 horas y se detuvo calentando la mezcla de reacción a 85 °C durante una hora. La mezcla se neutralizó con hidróxido sódico (2 mol/l) y se centrifugó. El precipitado se lavó dos veces con agua, después de lo cual se liofilizó y trituró el hidrolizado de proteína. Se obtuvieron 300 g de hidrolizado de proteína seco. El peso molecular de los péptidos obtenidos en la hidrólisis se determinó mediante el procedimiento de electroforesis de gel de SDS-poliacrilamida (SDS-page). El intervalo de peso molecular de los péptidos en el hidrolizado era de 3000 a 30000 D.

### Ejemplo 2

Preparación de complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante.

40 Se dispersaron 62 g de emulsionante (lisolecitina, Precept 8160, Central Soya) en agua (2500 ml) a temperatura ambiente y se añadieron 500 g de hidrolizado de proteína de soja preparados como en el ejemplo 1. La solución se mezcló mediante una mezcladora de alta velocidad (10 000 rpm), la mezcla se liofilizó y se trituró para obtener complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante.

45 Se determinó el contenido total de lípidos del complejo mediante un procedimiento de hidrólisis ácida (AOAC 922.06). Se determinaron los lípidos que no estaban unidos o unidos solamente de forma suelta al complejo mediante extracción directa con éter de petróleo (lípidos libres). El contenido de lípidos unidos se calculó como la diferencia de lípidos totales y "libres". El contenido de lípidos total era del 11,0% del complejo, el contenido de lípidos libres el 7,9% del complejo y, por lo tanto, el contenido de lípidos "unidos" era del 3,1% del complejo.

### Ejemplo 3

50 Preparación de complejo de esteroles vegetal/emulsionante usando esteroides vegetales en su forma libre.

Se preparó complejo de esteroles vegetal/emulsionante a partir de esteroides vegetales en su forma libre (Fitoesteroides, Archer Daniels Midland Company), lactilato de esteroles sódico (Grindsted SSL P 55, Danisco Cultor) y éster de

ácido cítrico de monoglicéridos (Grindsted™ Citrem P 70, Danisco Cultor). El lactilato de estearoilo sódico (30 g, perlas) y ésteres de ácido cítrico de monoglicéridos (70 g, pasta) se fundieron a 60 °C y se mezclaron de forma homogénea. Se añadieron esteroides vegetales (100 g) a la mezcla de emulsionante, los ingredientes se mezclaron entre sí y se calentaron con agitación a aproximadamente 145 °C. El líquido claro obtenido se enfrió después con remoción a 70 °C y se usó para la preparación de un aliño de ensalada (en el ejemplo 11).

#### Ejemplo 4

Preparación de complejo de esteroles vegetal/emulsionante usando esteroides vegetales en sus formas tanto libre como esterificada.

Se preparó complejo de esteroles vegetal/emulsionante a partir de una mezcla de esteroides vegetales en sus formas libre y esterificada y lecitina. Se fundió éster de esteroles vegetal (150 g, Sterol ester-115, Raisio Benecol) a 80 °C. Se mezclaron esteroides vegetales (100 g, Fitoesteroides, Archer Daniels Midland Company), con tamaño de partícula reducido, y lecitina (100 g, Adlec, Archer Daniels Midland Company) hasta dar éster de esteroles fundido y la mezcla se calentó con agitación para fundir los esteroides vegetales cristalinos. El producto se homogeneizó con una mezcladora de alta velocidad (25 000 rpm) y se enfrió con remoción a 60 °C.

#### Ejemplo 5

Preparación de complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante usando un emulsionante sintético.

Se dispersaron 35 g de emulsionante (éster de ácido cítrico de monoglicéridos, Grindsted™ Citrem P 70, Danisco Cultor) en agua (1500 ml) a 50 °C y se añadieron 150 g del hidrolizado de proteína de soja preparado en el ejemplo 1. La solución se mezcló con una mezcladora de alta velocidad (25 000 rpm), la mezcla se liofilizó y se trituró para obtener complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante.

#### Ejemplo 6

Preparación de complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal usando esteroides vegetales en su forma libre.

Se hidrolizó proteína de soja aislada (500 g, Proteína de Soja Aislada de Marca SUPRO®, Protein Technologies International) como en el ejemplo 1 y se lavó dos veces con agua después de la hidrolización. Se añadieron esteroides vegetales en su forma libre (40 g, Fitoesteroides, Archer Daniels Midland Company) y se homogeneizaron con el hidrolizado de proteína lavado con una mezcladora de alta velocidad (25 000 rpm). La composición se liofilizó y trituró.

#### Ejemplo 7

Preparación de complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal que contiene sal mineral usando esteroides vegetales en su forma esterificada.

Se hidrolizó proteína de soja aislada (500 g, Proteína de Soja Aislada de Marca SUPRO®, Protein Technologies International) como en el ejemplo 1 y se lavó dos veces con agua después de la hidrolización. Se añadió sal mineral (5 g, Pansalt®) a la suspensión de hidrolizado lavado y la suspensión se liofilizó y trituró. Se añadieron 34,4 g de éster de esteroles vegetal (Sterol ester-115, Raisio Benecol) a 65,6 g del hidrolizado seco. La mezcla se homogeneizó con una mezcladora de alta velocidad (25 000 rpm).

#### Ejemplo 8

Preparación de complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal/emulsionante.

Se preparó hidrolizado de proteína de soja como en el ejemplo 1. Se fundieron lecitina modificada con enzima (20 g, Precept 8160, Central Soy Company) y ésteres de ácido cítrico de monoglicéridos (50 g de Grindsted™ Citrem P 70, -Danisco Cultor) a 60 °C y se mezclaron de forma homogénea. Se añadieron esteroides vegetales (50 g, Fitoesteroides, Archer Daniels Midland Company) con tamaño de partícula reducido a la mezcla de emulsionante, los ingredientes se mezclaron entre sí y se calentaron con agitación a 100 °C. El líquido claro obtenido se enfrió después con remoción hasta que la temperatura alcanzó 90 °C. Se añadió hidrolizado de proteína de soja seco y triturado (90 g) y se homogeneizó hasta dar la combinación de esteroles vegetal-emulsionante a 90 °C. La mezcla se enfrió a 70 °C y se usó para la preparación de una alternativa a la leche (en el ejemplo 15) y una bebida de frutas (en el ejemplo 16).

La proporción en peso de esteroles vegetal a hidrolizado de proteína en el complejo era 1:1,8 y el complejo contenía esteroides vegetales al 23,8% e hidrolizado de proteína de soja al 42,9%.

#### Ejemplo 9

Barra alimenticia con complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal.

Se preparó una barra alimenticia a partir de los siguientes ingredientes:

- 300 g copos de avena
- 95 g salvado de avena rico en fibra
- 140 g jarabe de cereales
- 50 g azúcar moreno
- 40 g zumo de manzana concentrado
- 20 g manzana
- 30 g pasas
- 100 g aceite vegetal
- 3 g sal
- 8 g saporífero
- 110 g complejo del ejemplo 6
- 4 g lecitina
- 45 g de barra alimenticia contenían 1,6 g de esteroides vegetales y 3,9 g de hidrolizado de proteína de soja.

#### Ejemplo 10

Yogur con complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante y esteroides vegetales.

- 5 Se usaron éster de estanol vegetal (STAEST-115, Raisio Benecol) y complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante del ejemplo 5 por separado como ingredientes en la preparación de yogur. El éster de estanol vegetal (STAEST-115) se fundió a 70 °C. El éster de estanol fundido (110 g) y 140 g de complejo de hidrolizado de proteína de soja/emulsionante del ejemplo 5 se añadieron a 5,75 l de leche desnatada a 70 °C, se mezclaron con una mezcladora de alta velocidad y la mezcla se pasteurizó. Los cultivos de yogur normales y *Bifidobacteria* se añadieron con remoción a la mezcla y la mezcla se mantuvo a 42 °C durante 7 horas.
- 10

Una ración de 150 g del producto contenía 1,7 g de estanoles vegetales y 3,0 g de hidrolizado de proteína.

#### Ejemplo 11

Aliño para ensalada bajo en grasa con complejo de esteroles vegetal/emulsionante e hidrolizado de proteína.

- 15 Se usaron el complejo de esteroles vegetal/emulsionante del ejemplo 3 y el hidrolizado de proteína de soja del ejemplo 1 por separado como ingredientes en una preparación de aliño para ensalada bajo en grasa.

Los ingredientes del aliño para ensalada fueron:

- 7,5 g complejo de esteroles vegetal/emulsionante del ejemplo 3
- 7 g hidrolizado de proteína de soja del ejemplo 1
- 16 g aceite de semilla de soja
- 56 g agua
- 6 g vinagre
- 4,5 g azúcar
- 1,5 g sal
- 0,1 g goma de xantano
- 0,4 g zumo de limón

(continuación)

1 g especias

30 g de ración del aliño para ensalada contenían 1,1 g de esteroides vegetales y 2,1 g de hidrolizado de proteína de soja.

### Ejemplo 12

Producto de cereales de tipo yogur con complejo de esteroles vegetal/emulsionante e hidrolizado de proteína.

5 Se preparó hidrolizado de proteína a partir de gluten de trigo (Raisio) de un modo similar al hidrolizado de proteína de soja en el ejemplo 1, excepto porque el hidrolizado no se secó. Se añadió agua al hidrolizado de gluten lavado para obtener un producto que tenía un contenido de sólidos del 20%.

El complejo de esteroles vegetal/emulsionante del ejemplo 4 y el hidrolizado de gluten de trigo se usaron en una preparación de producto de cereales de tipo yogur fermentado.

### 10 Ingredientes

45% agua

16,5% mezcla preparada de hidrolizado de gluten y agua

8,9% salvado de avena

28% mermelada de bayas (contiene fructosa, arándano, fresa, frambuesa, pectina, aromas)

1,6% complejo de esteroles vegetal/emulsionante del ejemplo 4

La mezcla de agua y salvado de avena se fermentó usando cultivo de *Bifidobacteria*. La mermelada de bayas, complejos de esteroles/emulsionante y mezcla de hidrolizado de gluten y agua se añadieron y todos los ingredientes se mezclaron entre sí.

15 Una ración de 150 g del producto contenía 1,3 g de esteroides vegetales y 5,0 g de hidrolizado de proteína.

### Ejemplo 13

Panecillos con complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal que contiene sal mineral.

Se prepararon panecillos que contenían el complejo del ejemplo 7 de un modo convencional a partir de los siguientes ingredientes:

800 g harina de trigo

20 g azúcar

20 g sal

10 g margarina (80% de contenido de grasa)

94 g complejo del ejemplo 7

500 g agua

11 g levadura seca

24 g panecillos se obtuvieron a partir de la masa. Dos panecillos de 50 g contenían dosis diarias adecuadas de esteroides vegetales (1,3 g) e hidrolizado de proteína (4,0 g).

20

### Ejemplo 14

Queso estilo crema para untar con esteroides vegetales e hidrolizado de proteína con sal mineral.

Se usaron el éster de estanol vegetal (STAEST-115, Raisio Benecol) e hidrolizado de proteína de soja con sal mineral por separado como ingredientes en una preparación de queso estilo crema para untar. El hidrolizado de



proteína de soja que contenía sal mineral se preparó de un modo similar al complejo en el ejemplo 7, excepto porque no se añadió éster de esteroles vegetal al hidrolizado de proteína seco y triturado. El hidrolizado de proteína de soja seco contenía el 4,8% de sal mineral.

- 5 El éster de estanol vegetal se incorporó en primer lugar en una combinación de grasa, cuya composición era el 59,7% de aceite de colza, el 7% de combinación interesterificada de estearina de palma y aceite de coco y el 33,3% de éster de estanol vegetal (STAEST-115, Raisio Benecol). La combinación se preparó combinando el éster de estanol fundido con aceite de colza y el componente de espesante.

El queso estilo crema para untar se produjo de acuerdo con la siguiente receta:

- 51,3% cuajada
- 24,6% combinación de grasa incluyendo el éster de estanol
- 12,0% condensado
- 1,0% estabilizante
- 1,0% proteínas de leche
- 7,9% hidrolizado de proteína de soja que contiene el 4,8% de sal mineral
- 0,3% sal
- 0,1% sorbato de potasio
- 1,7% preparación de aroma de ajo
- 0,05% ácido láctico como agente regulador del pH
- aromas

- 10 Una ración de 20 g del queso estilo crema para untar contenía 1 g de esteroides vegetales (como estanoles vegetales) y 1,5 g de hidrolizado de proteína (como hidrolizado de proteína de soja).

**Ejemplo 15**

Alternativa a la leche con complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal/emulsionante.

- 15 Se usó el complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal/emulsionante del ejemplo 8 en la producción de alternativa a la leche aromatizada con vainilla.

Ingredientes

- 5 l leche de soja (grasa al 2%)
- 94,5 g complejo del ejemplo 8
- saporífero de vainilla

- 20 Se añadió el complejo de hidrolizado de proteína de soja/esteroles vegetal/emulsionante del ejemplo 8 con remoción vigorosa a leche de soja que tenía una temperatura de 70 °C y se homogeneizó. Una ración de 2 dl de la leche de soja contenía 0,9 g de esteroides vegetales y 1,6 g de hidrolizado de proteína de soja.

**Ejemplo 16**

Bebida de frutas con complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal/emulsionante.

Se usó el complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal/emulsionante del ejemplo 8 en la preparación de una bebida de frutas a partir de los siguientes ingredientes:

- 200 g concentrado de zumo de frutas (naranja, piña, fruta de la pasión, guayaba, mango)
- 776 g agua

(continuación)

- 8,5 g fructosa
- 1,5 g lactato cálcico
- 14 g complejo del ejemplo 8

5 El concentrado de zumo de frutas, agua, fructosa y lactato cálcico se mezclaron entre sí y se calentaron a 70 °C. El complejo de hidrolizado de proteína de soja/esterol vegetal/emulsionante del ejemplo 8 se añadió con remoción vigorosa a la bebida y se homogeneizó.

Dos vasos (2 dl cada uno) de la bebida contenían 1,3 g de esteroides vegetales y 2,4 g de hidrolizado de proteína.

**Ejemplo 17**

Mejora del perfil lipídico obtenida usando una composición de la presente invención.

10 El efecto de mejora del perfil lipídico de una composición que contiene esteroides vegetales (como éster de ácido graso de estanol vegetal) y complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante (como complejo de hidrolizado de proteína de soja/lisolecitina del ejemplo 2) se estudió usando ratones hembra deficientes en el receptor de LDL como animales de ensayo.

15 El objetivo del ensayo era estudiar el efecto de disminución del colesterol total y triglicéridos en suero que se podría obtener usando solamente una pequeña cantidad de esteroides vegetales (0,5%, como equivalentes de estanol) como parte de una alimentación aterógena que contiene hidrolizado de proteína. El hidrolizado de proteína se administró en una cantidad para conseguir el máximo efecto de disminución del colesterol que se podría obtener usando el hidrolizado en este modelo animal y que todavía no compromete las necesidades nutricionales y el desarrollo de los ratones. Se observó que la cantidad adecuada del hidrolizado era 1/2 (como N equivalentes) del contenido de proteína total de la dieta.

20 Los animales se asignaron a 4 grupos (n=8-10 en cada grupo) y se alimentaron con dietas experimentales durante 8 semanas.

25 Todas las dietas experimentales se formularon para contener proteína al 20%. En el grupo de control y en el grupo de ensayo 2, la única fuente de proteína era caseína (pureza del 88%). En los grupos de ensayo 3 y 4, la fuente de proteína era la mitad caseína y la mitad (como N equivalentes) el complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante. Los grupos de ensayo 2 y 4 contenían éster de ácido graso de estanol vegetal al 0,84% (0,5% como equivalentes de estanol). El grupo de control y el grupo de ensayo 3 contenían aceite de colza al 0,35% para aportar la misma cantidad de calorías y la misma composición de ácidos grasos en comparación con los grupos de ensayo que obtienen éster de estanol vegetal.

Dietas experimentales y resultados:

Ingredientes	Grupo 1 (control)	Grupo 2 (éster de estanol vegetal)	Grupo 3 (complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante)	Grupo 4 (complejo de éster de estanol vegetal + hidrolizado de proteína/emulsionante)
	% del total	% del total	% del total	% del total
Premezcla de dieta *	58,72	58,22	55,44	54,95
Manteca de cacao	17,96	17,96	17,97	17,97
Aceite de colza	0,35	0,00	0,35	0,00

30

(continuación)

Ingredientes	Grupo 1 (control)	Grupo 2 (éster de estanol vegetal)	Grupo 3 (complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante)	Grupo 4 (complejo de éster de estanol vegetal + hidrolizado de proteína/emulsionante)
Éster de estanol vegetal	0,00	0,84	0,00	0,84
Polvo de caseína	22,72	22,73	11,36	11,37
Complejo de hidrolizado de proteína de soja/lisolecitina, del ejemplo 2	0,00	0,00	14,62	14,62
Colesterol	0,250	0,250	0,250	0,250
<b>Resultados</b>				
Colesterol total en suero (mmol/l), media	20,6	14,7	15,5	11,4
Cambio (%) en comparación con el grupo de control	-	-28,5	-25,0	-44,5
Triglicéridos en suero (mmol/l), media	2,2	2,4	1,9	1,3
Cambio (%) en comparación con el grupo de control		+8,8	-10,9	-39,1
*Clinton/Cybulsky (D12106px, sin proteína), de Research Diets Inc.				

5 Como se muestra en la tabla, tanto el éster de estanol vegetal como el complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante tenían un efecto de disminución del colesterol en suero (grupos 2 y 3, respectivamente). Una composición de la presente invención (grupo 4), la combinación de esteroides vegetales y complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante, tenían un efecto de disminución del colesterol incluso aumentado en comparación con los esteroides vegetales (grupo 2) o el complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante (grupo 3) en solitario y en comparación con lo que se esperaba para la combinación. Por tanto, incluso cuando se usó la máxima cantidad de hidrolizado de proteína en el pienso, la adición de esteroides vegetales redujo de forma eficaz adicionalmente los niveles de colesterol total en suero.

10 El complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante (grupo 3) tenía un efecto de reducción de triglicéridos en suero, mientras que el nivel de triglicéridos en suero estaba ligeramente elevado en el grupo 2 que recibió esteroides vegetales. Sorprendentemente, la combinación de esteroides vegetales y complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante tuvo un intenso efecto sinérgico de disminución de triglicéridos.

15 Combinando esteroides vegetales e hidrolizado de proteína de acuerdo con la presente invención se pudieron observar notables mejoras sinérgicas en el perfil lipídico.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición terapéutica para su uso en la disminución del nivel de triglicéridos en suero, comprendiendo dicha composición un hidrolizado de proteína y un esteroles vegetal, en la que la proporción en peso del esteroles vegetal al hidrolizado de proteína es de 1:0,02 a 1:150 y en la que el hidrolizado de proteína proviene de origen vegetal.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un componente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en emulsionantes, grasas, sales minerales y mezclas de los mismos.
- 10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el esteroles vegetal se selecciona entre el grupo que consiste en esteroides libres, estanoles libres, esteroides en forma esterificada, estanoles en forma esterificada y mezclas de los mismos.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el hidrolizado de proteína incluye proteína de semilla de soja, proteína de trigo, proteína de maíz, proteína de avena, proteína de centeno, proteína de colza; proteína de cebada y mezclas de los mismos.
- 15 5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que el emulsionante se selecciona entre el grupo que consiste en monoglicéridos, diglicéridos, derivados de monoglicéridos, lecitinas, lecitinas modificadas, ésteres de poliglicerol, polirricinoleato de poliglicerol, ésteres de sorbitano, polisorbatos, ésteres de propilenglicol, lactilatos de estearoilo, ésteres de ácido diacetil tartárico, ésteres de ácido diacetil láctico, ésteres de sacarosa y mezclas de los mismos.
- 20 6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que el emulsionante tiene un equilibrio hidrófilo lipófilo (HLB) de al menos 4, preferentemente de al menos 6.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la proporción en peso del esteroles vegetal al hidrolizado de proteína es de 1:0,2 a 1:30, preferentemente de 1:0,4 a 1:12,5 y más preferentemente de 1:1 a 1:5.
- 25 8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que el hidrolizado de proteína está en forma de un complejo de hidrolizado de proteína/emulsionante.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el complejo comprende al menos el 5%, preferentemente al menos el 10%, más preferentemente al menos el 20% de emulsionante en base al peso seco.
- 30 10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que el esteroles vegetal está en forma de un complejo de esteroles vegetal/emulsionante o disuelto o suspendido en grasa o una mezcla de grasa y un emulsionante.
11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que el hidrolizado de proteína y el esteroles vegetal están en forma de un complejo de hidrolizado de proteína/esteroles vegetal/emulsionante.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en la que la proporción en peso del esteroles vegetal a emulsionante es de 1:0,01 a 1:5, preferentemente de 1:0,05 a 1:2, más preferentemente de 1:0,1 a 1:2.
- 35 13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en la que el contenido de grasa es del 0 al 80%, preferentemente del 0 al 60%, más preferentemente del 0 al 20% del peso del complejo o la suspensión o la solución.
14. Un producto alimenticio que comprende al menos un ingrediente nutricional básico y una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso para la disminución del nivel de triglicéridos en suero.
- 40 15. El producto alimenticio de acuerdo con la reivindicación 14, que está en forma de un producto seleccionado entre el grupo que consiste en productos de panadería, pasteles, cereal, cereal fermentado, aperitivos, bebida, lácteos, salsa, sopa, carne, pescado, aves, huevo, basados en soja, basados en aceite vegetal y de mezcla preparada.
- 45 16. El producto alimenticio de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en el que el contenido de esteroles vegetal calculado como equivalentes de esteroles es de 0,05 a 20 g por 100 g de producto alimenticio y el contenido de hidrolizado de proteína es de 0,0002 a 20 g por 100 g de producto alimenticio.
17. Un producto farmacéutico o nutricional que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 50 18. El producto alimenticio, producto farmacéutico o nutricional o composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en el que las cantidades del hidrolizado de proteína y el esteroles vegetal son tales, que el hidrolizado de proteína se consume a razón de 0,1 a 60 g, preferentemente de 0,5 a 15 g y más preferentemente de

## ES 2 376 195 T3

0,8 a 10 g por día y el esteroi vegetal se consume a razón de 0,4 a 5 g, preferentemente de 0,5 a 2,5 g y más preferentemente de 0,8 a 2 g por día calculado como equivalentes de esteroi.