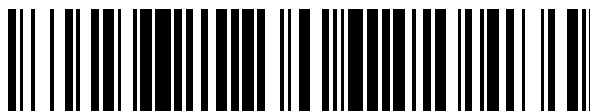


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 595**

51 Int. Cl.:

<b>A23L 1/30</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)
<b>A23L 1/302</b>	(2006.01)	<b>A61K 33/06</b>	(2006.01)
<b>A23L 1/304</b>	(2006.01)	<b>A61K 33/26</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 33/30</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/07</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/03</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/201</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/355</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/375</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/455</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/51</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08840654 .1**

96 Fecha de presentación: **16.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2219477**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2010**

54 Título: **Composición destinada a la regulación del metabolismo de los lípidos**

30 Prioridad:  
**16.10.2007 EP 07118598**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2012**

73 Titular/es:  
**Actigenomics S.A.  
Biopôle Route de la Corniche 4  
1066 Epalinges , CH**

72 Inventor/es:  
**BOURGEOIS-LUGAND, Marie, Françoise, Yvonne;  
WAHLI, Walter;  
EL KOCHAIRI, Ilhem;  
PRADERVAND, Sylvain y  
PARISOT, Gilles, Didier**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 378 595 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 destinada a la regulación del metabolismo de los lípidos

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a una composición destinada a la regulación del metabolismo de los lípidos y a los métodos utilizables en el campo de la alimentación así como en el campo nutracéutico y terapéutico. Se refiere especialmente a los aditivos o complementos alimenticios, una composición que los contiene y sus utilizaciones, especialmente para revitalizar el metabolismo de los individuos, especialmente seres humanos.

Estado de la técnica

10 La nutrición desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la buena salud o del buen estado general de los individuos. En particular, la nutrición permite reforzar el estado general de un individuo, reducir la fatiga, mejorar la memoria, dinamizar ciertas funciones necesarias para la vitalidad del organismo, especialmente tonificar el metabolismo general y el metabolismo energético (lípidos, azúcares, proteínas).

15 El FENOFIBRATE® (patente europea EP 0295637 WARNER LAMBERT) se utiliza para reducir el índice de colesterol y triglicéridos en la sangre, en asociación con una dieta. Actúa activando el Receptor Activado Proliferador de Peroxisoma de tipo alfa (PPAR alfa). Esta activación comporta un aumento de la lipólisis y eliminación del plasma de partículas aterógenas ricas

20 en triglicéridos (LDL y VLDL). Todo esto desemboca en la reducción de los índices de colesterol y triglicéridos sanguíneos. Se observan con el FENOFIBRATE® las siguientes manifestaciones secundarias: problemas digestivos, dolores musculares, elevación de las transaminasas sanguíneas, cefaleas (dolor de cabeza), diarrea y alergia cutánea. FENOFIBRATE® está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o renal grave o en caso de alergia.

25 Los fitoesteroles son compuestos naturales presentes en las plantas, en las plantas oleaginosas y los aceites que resultan así como en el aceite de la madera de pino. Los fitoesteroles utilizados para la reducción del índice de colesterol se extraen generalmente de aceites vegetales (soja, maíz, girasol, colza) y se presentan en forma de sustancia cerosa poco soluble. Para que se integren bien en los alimentos (margarinas, salsas para ensalada, etc.) y que sean mejor absorbidos, se combinan con ácidos grasos. Debido a su estructura química próxima, los fitoesteroles dificultan la absorción del colesterol ocupando sus sitios de absorción en el intestino. Aunque la descripción química de los fitoesteroles se remonta a 1.922, no es hasta durante los años 1.970 que se comienza a evocar seriamente su acción benéfica sobre los índices de colesterol. Los ensayos clínicos dirigidos después de mediados de los años 1.970 demuestran que los fitoesteroles permiten bajar de 8 % a 12 % el índice de colesterol LDL (Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad « también denominado colesterol malo »). El consumo de alimentos enriquecidos en fitoesteroles o suplementos de fitoesteroles puede reducir el índice sanguíneo de carotenoides (β-carotenoides, licopeno). Este efecto es atribuible a la disminución de la absorción intestinal de estas sustancias. Los fitoesteroles están contraindicados en caso de sitosterolemia y ciertas xantomatosis. Se ha demostrado que los fitoesteroles son ineficaces sobre los triglicéridos y que su eficacia sobre el LDL/colesterol es a pesar de todo muy limitada.

40 Es sabido que los nutrientes del género de los oligoelementos, plantas, principios alimenticios (aminoácidos) o vitaminas pueden activar o inhibir ciertas funciones del organismo o tener un efecto neutro puramente energético. La micronutrición consiste en aportar al organismo uno o varios nutrientes en cantidades reducidas para permitir la resolución parcial de los problemas planteados por la nutrición ponderal clásica. Estas cantidades reducidas permiten que los nutrientes sean asimilables directamente por el destinatario final que es la célula, lo que no permite la nutrición ponderal. Pero sobre todo la micronutrición ha permitido resolver el problema de la saturación de los sitios de absorción. Así, la micronutrición no satura los sitios de absorción intestinal.

45 La patente alemana DE 19930221 A1 (MARCINOWSKI PETER) (11-01-2.001) divulga un alimento de un valor nutricional mejorado, que comprende levaduras, vitaminas, aceites vegetales, en particular aceite de lino, algas marinas y una mezcla de minerales. Las levaduras comprenden trazas de metales y minerales, así como vitaminas del complejo B.

50 El documento DATABASE WPI Week 200316 Derwent Publications Ltd., Londres; AN 2003-160118 XP002477227 y la patente japonesa JP 2002 291419 A (FANKERU KK) (08-10-2.002) divulga una composición en forma de cápsula fácil de preparar, que comprende un aceite, vitamina B2, tiamina, vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico, una biotina, ácido pantoténico, vitaminas P, D, E, F y K, carotenoides, levadura que contiene metales, ácido ascórbico y nicotinamida. El aceite utilizado se puede seleccionar de aceite de perilla, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva, aceite de cártamo, DHA, EPA, aceite de onagra.

RU-C1-2 159 564 (ORLOVA RAISA PETROVNA ET AL) (27-11-2.000) divulga una composición que aumenta la resistencia contra la radiación y posee propiedades estimuladoras, que comprenden la levadura, aceites vegetales y sustancias activas, que son col marina, nueces y/o la miel. Las levaduras comprenden trazas de metales y minerales, así como vitaminas del complejo B.

5 El documento DATABASE FSTA [Online] INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANKFURT-MAIN, DE; KINSELLA J E: "Grapeseed oil: a rich source of linoleic acid" XP002477226 Adhesión base de datos nº 74-4-07-n0351 divulga que el aceite de pepitas de uvas se puede utilizar como ingrediente funcional en los alimentos para reducir el índice sanguíneo de colesterol.

10 La patente internacional WO 00/09141 A (WAKUNAGA OF AMERICA CO LTD ET AL) (24-02-2.000) divulga una composición para reducir el índice sanguíneo de homocisteína, que comprende un extracto de ajo, vitaminas B6 y B12 y ácido fólico. Así, se reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares como infartos de miocardio. Se divulga específicamente que las preparaciones a base de ajo reducen el índice sanguíneo de colesterol.

15 La patente de EE.UU. 2002/172729 AI (KENTON KALEVI JOHN ET AL) (21-11-2.002) describe una composición farmacéutica que comprende ácido ascórbico, vitamina E, magnesio, ácidos aminados, flavonoides y licopeno como principios activos, para la prevención de enfermedades cardiovasculares tales como placas de ateroma, infartos de miocardio. Puede estar presente polvo de ajo.

La patente internacional WO 2005/095427 A (TAKARA BIO INC ET AL) (13-10-2.005) divulga una composición que comprende un sulfato de polisacárido derivado de algas de tipo Fucus de peso molecular reducido, para la prevención o el tratamiento de trombosis.

20 DATABASE WPI Week 199610 Derwent Publications Ltd., Londres; AN 1996-091609 XP002256701 – y la patente japonesa JP 08 000219 A (NIPPON SYNTHETIC CHEM IND CO) (09-01-1.996) describen una composición para la prevención de la formación de colesterol y trombosis cerebrales, que comprenden como principio activo un polisacárido natural tal como carragenina y aceite de pescado, tal como aceite de atún o sardina

25 La patente japonesa JP 2002 275088 A (NAGAOKA HITOSHI) (25-09-2.002) divulga una composición para la inhibición de la arterioesclerosis, que comprende un extracto de micelio de shiitake (hongo Cortinellus shiitake).

30 La patente internacional WO 99/48386 A (STUECKLER FRANZ) (30-09-1.999) divulga una composición alimentaria basada en sustancias naturales, con actividad preventiva contra enfermedades cardiovasculares. Comprende lecitina, un extracto de vid roja y acetato de tocoferol, así como aceite de salmón, extracto de shiitake, vitaminas del complejo B (ácido fólico, vitaminas B1, B2, B6, B12, nicotinamida, pantotenol, biotina), extracto de ajo, ácido ascórbico. La matriz de la composición puede ser levadura medicinal o aceite de oliva. Se divulga que (1) el aceite de oliva reduce los índices sanguíneos de colesterol debido a su contenido elevado en ácido oleico; (2) los extractos de ajo tienen un efecto protector contra la arterioesclerosis y la formación de placas de ateroma; (3) las vitaminas del complejo B reducen el índice sanguíneo de homocisteína y así arterioesclerosis; (4) los extractos de shiitake reducen la formación de placas de ateroma, reducen el índice sanguíneo de colesterol y el riesgo de trombosis; (5) los aceites de pescado reducen el índice sanguíneo de triglicéridos y la agregación de trombocitos.

35 A pesar de las disoluciones propuestas por la técnica anterior, no existe sin embargo composición eficaz, no presentando efecto no deseado o secundario para el organismo y que permita tratar a la vez sobre:

- la bajada de lípidos circundantes
- la prevención de la esteatosis hepática
- 40 - el control del peso; prevención de la obesidad estabilizando la masa grasa corporal, con limitación del tamaño de los adipocitos
- el aumento del catabolismo oxidativo de los lípidos y del consumo de oxígeno
- y mejora de la realización física y la resistencia

Breve descripción de la invención

45 La presente invención, se propone responder a esta necesidad por elaboración de una composición innovadora destinada a la regulación del metabolismo de los lípidos en el hombre y en los animales. Entre otros, la composición según la invención permite tratar de manera significativa el metabolismo de las grasas y proporcionar los resultados particularmente ventajosos produciendo a la vez la disminución del colesterol total (pudiendo alcanzar -18%), LDL-C (pudiendo alcanzar -20%) y triglicéridos (pudiendo alcanzar -35%).

50 La presente invención se refiere más en particular a una composición destinada a la regulación del metabolismo de

los lípidos en el hombre y el animal. Esta composición comprende la combinación de:

- 7 µg a 700 µg (por 100 g/100 ml) de al menos dos aceites vegetales seleccionados entre: aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva y aceite de onagra,
- 10 µg a 1.000 µg (por 100 g/100 ml) de minerales cargados positivamente elegidos entre sodio, magnesio y calcio,
- 5 • 10 µg a 1.000 µg (por 100 g/100 ml) de metales elegidos entre cinc y hierro,
- 7 µg a 700 µg (por 100 g/100 ml) de levaduras o extractos de levadura que provienen del género *Saccharomyces cerevisiae*, caracterizado por que dichas levaduras o extractos de levadura están enriquecidos en Selenio,
- 7 µg a 700 µg (por 100 g/100 ml) de champiñones o extractos de champiñón Shiitake (micelio)
- 10 • 6 µg a 600 µg (por 100 g/100 ml) de al menos dos extractos vegetales de planta elegidos entre hinojo marino, ajo y Vid,
- 8 µg a 800 µg (por 100 g/100 ml) de al menos una vitamina elegida entre las vitaminas A, B1, B9, C, E, F y PP
- 7 µg a 700 µg (por 100 g/100 ml) de aceite animal y Copra (Cocos nucifera)
- 6 µg a 600 µg (por 100 g/100 ml) de al menos un alga elegida entre *Palmaria palmata* (Dulse), *Chondrus crispus* (Carragenina) y *Fucus vesiculosus* (Fuco),
- 15 así como un excipiente farmacéuticamente y/o alimentariamente autorizado. Dicho excipiente completará ventajosamente el volumen para obtener los 100 ml de la composición según la invención.  
  
Se ha demostrado en los ejemplos más adelante que la composición según la invención produce efectos sinérgicos inesperados y desde distancia superiores a esos ingredientes tomados aisladamente que no permiten obtener resultados sorprendentes asociados a la composición descrita.
- 20 La invención se refiere igualmente a la utilización de una composición tal como se define para la preparación de un aditivo alimentario.  
  
La utilización de dicha composición para la preparación de un medicamento o un producto nutricional destinado a la regulación del metabolismo de los lípidos en el hombre y el animal es igualmente uno de los objetos de la presente invención.
- 25 En particular, la regulación del metabolismo de los lípidos consiste en el cuidado y/o la regeneración del organismo humano o animal por la reequilibración y redinamización de funciones generales de dicho metabolismo que comprenden:  
  
la estimulación del consumo de los lípidos por el organismo y/o  
  
la disminución del índice plasmático del colesterol y/o triglicéridos,
- 30 El medicamento o el producto nutricional según la invención se puede utilizar para tratar o prevenir el síndrome metabólico, la formación de placas de ateroma, la esteatosis hepática y/o enfermedades cardiovasculares.  
  
Otras ventajas inesperadas de la composición según la invención aparecerán con la lectura de la descripción detallada y los ejemplos de realización de la invención.
- Breve descripción de las figuras
- 35 Figura 1 : Evolución de los índices de LDL plasmáticos de ratones ob/ob  
  
Figura 2 : Evolución de los índices de triglicéridos plasmáticos de ratones ob/ob  
  
Figura 3 : Número de placas aórticas de aterosclerosis en ratones machos APOE ko (de 12 meses de edad)  
  
Figura 4: Esteatosis hepática (hígado fijo en parafina, HE, aumento 10x)
- 40 Figura 5: Ganancia de peso de ratones OB/OB macho que reciben una nutrición enriquecida en grasa (semana 4 frente a semana 0)  
  
Figura 6a: Evolución del peso de ratones macho LDLr (ko)  
  
Figura 6b : Evolución del peso de ratones APOEko macho (tratados desde la edad de 10 semanas)

- Figura 6c : Porcentaje de masa grasa de los ratones macho LDLr (ko)
- Figura 6d : Evolución de la masa grasa corporal de ratones macho APOEko (tratados desde la edad de 10 semanas)
- Figura 6e : Tejido adiposo blanco epididimal de ratones macho LDLr ko (fijación en parafina, HE, aumento 5x)
- Figura 6f: Tamaño medio de los adipocitos de ratones macho LDLr ko
- 5 Figura 7a: Curva de consumo de oxígeno de ratones macho OB/OB (semana 0)
- Figura 7b: Curva de consumo de oxígeno de ratones macho OB/OB (semana 4)
- Figura 7c : Diferencia de área bajo la curva (ABC) de consumo de oxígeno de ratones macho OB/OB
- Figura 7d : Consumo de oxígeno a los 3 meses de ratones macho APOEko (tratados desde las 10 semanas de edad)
- 10 Figura 7e : Consumo de oxígeno a los 6 meses de ratones macho APOEko (tratados desde las 10 semanas de edad)
- Figura 7f: Consumo de oxígeno a los 9 meses de ratones macho APOEko (tratados desde las 10 semanas de edad)
- Figura 7g : Diferencia de área bajo la curva (ABC) del consumo de oxígeno de ratones macho APOE ko (tratados desde las 10 semanas de edad)
- 15 Figura 7h : Consumo acumulativo de oxígeno por ratones macho LDLr ko
- Figura 8a : Producción de calor a los 3 meses de ratones macho APOEko (tratados desde las 10 semanas de edad)
- Figura 8b : Producción de calor a los 6 meses de ratones macho APOEko (tratados desde las 10 semanas de edad)
- Figura 8c : Producción de calor a los 9 meses de ratones macho APOEko (tratados desde las 10 semanas de edad)
- Figura 8d : Diferencia de área bajo la curva (ABC) de la producción de calor de ratones macho APOE ko (tratados desde las 10 semanas de edad)
- 20 Figura 8e: Producción acumulativa de calor por ratones macho LDLr ko
- Figura 9 : Densidad de las crestas mitocondriales del músculo oxidativo de ratones OB/OB después de 4 semanas de tratamiento por la composición según la invención frente a control.
- Figura 10 : Ensayo de natación forzada de ratones OB/OB (con una carga de 7,5% del peso corporal)
- 25 Figura 11a: Evolución de los índices de triglicéridos plasmáticos de ratones macho LDLr ko
- Figura 11 b : Evolución de los índices de triglicéridos plasmáticos de ratones macho APOE ko (tratados desde las 10 semanas de edad)
- Figura 12a : Índices de triglicéridos plasmáticos en ayunas de ratones macho LDLr ko (10 meses de tratamiento)
- Figura 12b : Índices plasmáticos de triglicéridos postprandiales de ratones macho LDLr ko (10 meses de tratamiento)
- 30 Figura 13a : Evolución del peso corporal de ratones macho PPARa(ko)LDLr(ko)
- Figura 13b : Índice de triglicéridos plasmáticos NON en ayunas de ratones macho LDLrkoPPARa(ko) después de 10 meses de tratamiento
- Figura 13c : Consumo acumulativo de oxígeno en 24 h de ratones macho LDLr(ko)PPARalfa(ko)
- Figura 13d : Producción acumulativa de calor en 24 h de ratones macho LDLr(ko)PPARalfa(ko)
- 35 Figura 14 : Ensayo de transactivación de PPARalfa por la composición según la invención en células NIH3T3 transfectadas por 5UAS-LUC + Renilla + Gal4 o Gal4-alfaLBD
- Figura 15 : Genes regulados por PPAR alfa y sobreexpresados en el músculo de ratones OB/OB después de un mes de tratamiento
- 40 Figura 16 : Genes sobreexpresados en el músculo de ratones OB/OB después de un mes de tratamiento, implicados en la transmisión neuromuscular, la troficidad, la síntesis proteica y la contractilidad muscular.

Figura 17A : Diagrama de Venn que representa el número de genes afectados por el tratamiento de la composición según la invención en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. Las comparaciones se han realizado entre los animales controlados y los tratados por la composición según la invención (n=7 por grupo). Los genes expresados de manera diferencial tienen una probabilidad de ser un falso positivo inferior a 10%.

- 5 Figura 17B : Análisis por grupo de genes de los efectos de la composición según la invención en el músculo esquelético. Los grupos de genes que representan las vías de señalización y las rutas metabólicas han sido compilados por los expertos y están disponibles en la base de datos « Molecular Signatures Database » (MSigDB). Las rutas enriquecidas de manera significativa por la composición según la invención se indican en la tabla ( $P < 0,01$ , Índice de falsos positivos  $< 12\%$ ). Se indica el número del grupo de genes tal como se denomina en MSigDB, el resultado del enriquecimiento (positivo = enriquecido, negativo = empobrecido) y el valor de la probabilidad.

#### Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se refiere a realizar una composición utilizable como aditivos o complementos alimenticios o nutritivos y/o nutracéuticos y/o terapéuticos, con propiedades particularmente ventajosas sobre el metabolismo de los lípidos. Las composiciones de la invención son utilizables en el campo de la nutrición, en el ser humano o en los animales, incluso a título preventivo.

20 De manera sorprendente, la composición según la invención permite provocar en el ser humano una disminución simultánea y sustancial del colesterol total (pudiendo alcanzar  $-35\%$ ) y una disminución media de los índices de LDL (pudiendo alcanzar  $-20\%$ ). La composición de la invención presenta así la ventaja de tratar a la vez el colesterol y los triglicéridos y esto sin efecto secundario identificado. Estas propiedades confieren a la composición de la invención aplicaciones particularmente ventajosas en el campo de la revitalización del metabolismo de los lípidos, por ejemplo en los individuos alcanzan o son susceptibles de alcanzar el síndrome metabólico u otros trastornos asociados a una desregulación del metabolismo de los lípidos.

25 Por otro lado, los estudios efectuados muestran que los efectos de la composición de la invención resultan de un mecanismo de acción ventajoso y diferente de los medicamentos o preparaciones existentes. En efecto, la acción sobre la regulación del metabolismo de los lípidos deriva de una acción positiva (estimulante o revitalizante) sobre el consumo del colesterol, en vez de una acción inhibitoria sobre la síntesis o la adsorción del colesterol. Esta acción sobre el consumo del colesterol se ejerce especialmente al nivel del músculo esquelético.

30 Además, los datos obtenidos muestran que la acción de la composición de la invención se moviliza menos de las rutas metabólicas o genéticas que la de medicamentos disponibles tales como los fibratos. Así, se obtiene por modulación de la expresión del número limitado de genes, en comparación con los medicamentos utilizados hoy en día.

La preparación de la invención presenta una composición particular y una acción biológica importante, mediada por un mecanismo particularmente ventajoso.

35 Un primer objeto de la presente invención reside en una composición destinada a la regulación del metabolismo de los lípidos en el hombre y el animal. Esta composición comprende la combinación de:

- 7  $\mu\text{g}$  a 700  $\mu\text{g}$  (por 100 g/100 ml) de al menos dos aceites vegetales seleccionados entre: aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva y aceite de onagra,
- 10  $\mu\text{g}$  a 1.000  $\mu\text{g}$  (por 100 g/100 ml) de minerales cargados positivamente elegidos entre sodio, magnesio y calcio,
- 10  $\mu\text{g}$  a 1.000  $\mu\text{g}$  (por 100 g/100 ml) de metales elegidos entre cinc e hierro,
- 40 • 7  $\mu\text{g}$  a 700  $\mu\text{g}$  (por 100 g/100 ml) de levaduras o extractos de levadura procedentes del género *Saccharomyces cerevisiae*, caracterizado por que dichas levaduras o extractos de levadura están enriquecidos en Selenio,
- 7  $\mu\text{g}$  a 700  $\mu\text{g}$  (por 100 g/100 ml) de champiñones o extractos de champiñón Shiitaké (micelio)
- 6  $\mu\text{g}$  a 600  $\mu\text{g}$  (por 100 g/100 ml) de al menos dos extractos vegetales de planta elegidos entre: hinojo marino, ajo y Vid,
- 45 • 8  $\mu\text{g}$  a 800  $\mu\text{g}$  (por 100 g/100 ml) de al menos una vitamina elegida entre las vitaminas A, B1, B9, C, E, F y PP
- 7  $\mu\text{g}$  a 700  $\mu\text{g}$  (por 100 g/100 ml) de aceite animal y de Copra (Cocos nucifera)
- 6  $\mu\text{g}$  a 600  $\mu\text{g}$  (por 100 g/100 ml) de al menos un alga elegida entre *Palmaria palmata* (Dulse), *Chondrus crispus* (Carragenina) y *Fucus vesiculosus* (Fuco),

así como un excipiente farmacéutico y/o alimentario autorizado.

De manera preferida, la composición según la invención comprende aceite de pescado de mares fríos (Oleum Piscis mare fresca) como aceite animal.

Según un modo de realización preferido, la composición según la invención contiene al menos dos vitaminas elegidas entre las vitaminas A, B1, B9, C, E, F y PP.

5 Más particularmente, la composición según la invención comprende preferiblemente:

- 7 µg a 700 µg (por 100 g/100 ml) de aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva(s), aceite de onagra,
- 10 µg a 1.000 µg (por 100 g/100 ml) de sodio, magnesio y calcio,
- 10 µg a 1.000 µg (por 100 g/100 ml) de cinc e hierro,

10 • 7 µg a 700 µg (por 100 g/100 ml) de levaduras o extractos de levadura de *Saccharomyces cerevisiae*, enriquecidos en Selenio,

• 7 µg a 700 µg (por 100 g/100 ml) de micelio o extracto de micelio de Shiitake,

• 6 µg a 600 µg (por 100 g/100 ml) de hinojo marino, ajo y vid,

• 8 µg a 800 µg (por 100 g/100 ml) de vitaminas A, B1, B9, C, E, F y PP

• 7 µg a 700 µg (por 100 g/100 ml) de aceite de pescado de mares fríos y de Copra,

15 • 6 µg a 600 µg (por 100 g/100 ml) de *Palmaria palmata* (Dulse), *Chondrus crispus* (Carragenina) y *Fucus vesiculosus* (Fuco).

La composición de la invención puede comprender preferiblemente excipientes o aditivos, como por ejemplo: agua, aceite, lactosa-sacarosa o lactosa-almidón, fructo-oligosacáridos, sorbitol, fosfato dicálcico.

20 Entre los excipientes utilizados en alimentación (como aditivos alimentarios): colorantes, conservantes (sorbato de potasio, benzoato de sodio), aromas, anti-oxidantes (carotenoides, vitaminas C y E, flavonoides), emulsionantes (lecitina, mono y diglicéridos de ácidos grasos), estabilizantes y gelificantes (lecitina, lactato de potasio, agar agar, carragenanos, alginato de sodio), potenciadores de sabor (sales de ácido glutámico, inosinato de sodio), acidificantes (ácido cítrico, maltato de sodio), anti-aglomerantes (estearato de magnesio, dióxido de silicio), edulcorantes (sorbitol, sacarinato de sodio).

25 La composición de la invención se puede presentar bajo diferentes formas y especialmente como complemento o aditivo alimentario destinado a ser incorporable en todos los tipos de soporte alimenticio y/o bebidas en forma sólida, líquida, de gel, tiras, pasta, polvo, goma, etc. se puede envasar en cualquier tipo de soporte adaptado, como frascos, cajas, blísters, viales, ampollas, etc. se adapta típicamente a una administración oral.

30 Por otro lado, la composición de la invención se puede utilizar como complemento o aditivo alimentario, en forma mezclada con otros productos, bebidas, condimentos, etc. Por ejemplo, la composición según la invención se puede incorporar en los soportes alimentarios y/o bebidas, como margarinas, aceites, leches en polvo, productos lácteos (natillas, yogures, etc.), barras de cereales, bebidas (aguas minerales, zumo de frutas, etc.), sales, condimentos, salsas, etc.

35 Los inventores están relacionados con la realización de una composición utilizable como principio activo alimenticio o como complemento o aditivo alimentario, como nutracéutico y/o como medicamento, para mejorar el estado de los individuos. Más particularmente, los inventores han buscado realizar una composición dotada de una acción desintoxicante y antioxidante, una acción sobre la asimilación del colesterol circulante y su eliminación, sobre el aumento de la rotación de los lípidos, una acción estimuladora sobre el metabolismo basal que regula una parte de la combustión y la vitalidad de las células y del organismo y/o una acción sobre la transformación benéfica de los  
40 ácidos grasos poliinsaturados, por ejemplo su efecto antiinflamatorio.

Estas búsquedas se han determinado especialmente sobre la realización de una composición que presenta propiedades sobre:

45 ■ la función desintoxicación : estimulación y regulación de las células hepáticas, de la vesícula biliar y el intestino delgado. Esta función es la primera acción de prevención y regulación metabólica lipídica. Permite la evacuación de toxinas, la eliminación de desechos, procedentes de la alimentación, actividad celular, destrucción de microorganismos, utilización de medicamentos, del metabolismo de las grasas, contaminación medioambiental.

■ la defensa anti-radicales que actúa sobre la disminución de la oxidación de LDL y la neutralización de

derivados activos del oxígeno

- aumento de la permeabilidad de las membranas celulares
- el metabolismo basal que regula una parte de la combustión y la vitalidad celular
- la regulación del metabolismo de los lípidos

5 Estas investigaciones han conducido a seleccionar diferentes tipos de ingredientes y a realizar y ensayar diferentes combinaciones posibles de estos ingredientes y retener una composición tal como se definió anteriormente, que comprende:

- aceites vegetales,

- minerales,

10 - metales (oligoelementos),

- levaduras o extractos de levadura(s),

- champiñones o extractos de champiñones,

- algas marinas o sus extractos,

- extractos vegetales (plantas) y

15 - vitaminas.

Los oligoelementos son los elementos de la tabla de Mendeleiev, metales o metaloides que se encuentran en el organismo.

Las plantas o extractos vegetales son en general las plantas que tienen una acción fitoterapéutica aún denominadas simples. Son plantas o vegetales para los que los efectos son reconocidos científicamente o conocidos por tradición.

20 Las vitaminas pueden ser cualquier sustancia que tenga la función de vitamina para el organismo.

De manera preferida, los aceites vegetales comprenden al menos dos aceites elegidos entre aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva(s) y aceite de onagra. Ventajosamente, la composición comprende al menos tres aceites vegetales, más preferentemente comprende: aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva(s) y aceite de onagra.

25 El aceite de colza (*Oleum Brassica napus oleifera*) está constituido por 98% de triésteres de ácidos grasos; el 2% restante es rico en esteroides y tocoferoles (vitamina E). Es un aceite rico en ácido alfa-linolénico, ácidos grasos poliinsaturados Omega 3, ácidos grasos mono-insaturados Omega 6 (con una relación interesante Omega3:6 de 1:2,5); y sólo 6 a 8% de ácidos grasos saturados.

30 Aceite de oliva (*Oleum Olea europea*) es un aceite rico en ácido oleico : ácidos grasos mono-insaturados (>75%), Omega 6 (8%); el aceite de oliva contiene vitaminas A, E y K. La relación vitamina E / AGPI (Ácidos Grasos Poliinsaturados) es la más elevada de todos los aceites.

Aceite de pepitas de uva (*Oleum Vitis vinifera*) es un aceite equilibrado en ácido linoleico (alfa-linoleico y beta-linoleico), en ácidos oleico, palmítico y esteárico. Más de 70% de Omega 6. Fuertemente insaturado: poliinsaturados/saturados > 5.

35 Aceite de onagra (*Oleum Oenothera biennis*) es un aceite Omega 6 equilibrado en ácido linoleico, ácido gamma-linolénico, ácidos oleico y esteárico.

En un modo de realización particular, la composición comprende: aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva(s) y aceite de onagra.

40 De manera preferida, los minerales comprenden uno o varios minerales cargados positivamente, elegidos preferentemente entre sodio, magnesio y calcio.

El Sodio permite la regulación ácido-base del organismo y del metabolismo celular. Desempeña un papel determinante en la despolarización celular que está en el origen de la excitabilidad y la conducción de los flujos (en particular neuromuscular y cardíaco), en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico, de la presión osmótica, en el equilibrio de intercambios fluidos e iónicos del organismo.



El Magnesio es indispensable en el equilibrio de los canales iónicos. Actúa como cofactor enzimático y modula los sistemas de transporte del  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$  en todos los tejidos; es el regulador fisiológico del Calcio en el equilibrio de los cambios celulares. El Magnesio desempeña un papel de estabilizante de diferentes organitos intracelulares : estabiliza los ribosomas que producen las proteínas, mantienen la producción de energía por las mitocondrias ya que es indispensable en la síntesis de las moléculas de A.T.P. Esta producción de energía es la base de todos los mecanismos de vía celular y la vitalidad global del organismo. El Magnesio es indispensable en la síntesis de proteínas fundamentales en la construcción celular (ciertos aminoácidos, ADN y ARN).

El Calcio está implicado en numerosas reacciones enzimáticas. Permite la transmisión de informaciones a nivel celular como segundo mensajero lo que induce la transmisión de la transmisión nerviosa, la contracción muscular (por la formación de actinmiosina), la estimulación de células secretoras (hormonas como insulina) y la liberación de neuromediadores.

En un modo de realización particular, la composición comprende sodio, magnesio y calcio.

De manera preferida, los metales comprenden uno o varios metales elegidos entre cinc e hierro.

El Cinc interviene en la actividad de cerca de 200 enzimas (en particular en sistemas enzimáticos como las oxidoreductasas, alcohol deshidrogenasa, citocromo reductasa y la SOD o Superoxidismutasa). Las enzimas relativas al Cinc tienen una importancia metabólica considerable: la glicolisis, la vía de las pentosas, la neoglucogénesis, el metabolismo de los lípidos y los ácidos grasos. El Cinc es un metal activador de la mayoría de las coenzimas necesarias para el metabolismo energético. El Cinc desempeña un papel muy importante en el equilibrio ácido-base (anhidrasa carbónica), en la inflamación, la diferenciación celular, la defensa endógena antiradicalaria.

El Cinc es un cofactor hormonal (hormona de crecimiento, tiroides, corticosuprarrenales) y es indispensable para la transcripción de la cadena de ADN (ARN-polimerasa). El Cinc estabiliza las membranas celulares acoplándose con los grupos tiol evitándose así que reaccionen con el hierro evitándose así una producción de  $\text{H}_2\text{O}_2$  radical libre muy inestable. Interviene particularmente en el metabolismo de la vitamina A (movilización al nivel del hígado, formación de retinol). Estabiliza las estructuras proteicas y desempeña un papel en la expresión de los genes.

Componente de los citocromos, el hierro es indispensable en la desintoxicación y en la fabricación de hormonas tiroideas. Forma parte de sitios activos de las proteínas (denominadas "proteínas de hierro") que poseen un papel principal en el organismo; hemoglobina, mioglobina y citocromos.

En un modo de realización particular, la composición comprende cinc e hierro.

De manera preferida, las levaduras o extractos de levadura son levaduras del género *Saccharomyces*, o extractos de tales levaduras (por ejemplo preparaciones de membranas, vesiculares, proteicas, etc.). Se trata muy particularmente de levaduras (o extractos) del género *Saccharomyces cerevisiae*. En un modo particular de realización, se utilizan (extractos de) levaduras enriquecidas en Selenio, que poseen propiedades antioxidantes.

Otras levaduras del género *Saccharomyces* pueden utilizarse igualmente como por ejemplo las que se utilizan en:

- la industria agroalimentaria : *saccharomyces boulardii*

- la fermentación alcohólica:

- *saccharomyces cerevisiae* (« fermentación caliente » para el vino, cerveza)
- *saccharomyces uvarum* (« fermentación base » para cervezas tipo Lager)
- *schizosaccharomyces pombe* (cerveza de Africa)
- *aspergillus* (sake)

- o también *torulaspora delbrueckii* y *candida stellata* (inicialmente presentes en el mosto): aumento de los ésteres y reducción de la formación de acidez volátil. De manera preferida, los extractos vegetales comprenden uno o varios extractos de planta(s). Más preferentemente, la composición comprende, como extracto vegetal, al menos dos extractos vegetales elegidos entre hinojo marino, ajo y vid. Ventajosamente, la composición comprende hinojo marino, ajo y vid.

El término "extracto" vegetal designa en el contexto de la presente invención toda preparación obtenida a partir de todo o parte del vegetal considerado. Se puede tratar de triturado, filtrado, granos, hojas, tallos, corteza, etc., o combinaciones. El extracto se puede preparar por técnicas clásicas. Típicamente, el extracto comprende células vegetales, que pueden estar intactas o no.

El Hinojo marino (*Crithmum maritimum*) es muy rico en minerales: cinc, hierro, magnesio, cobre y manganeso, en vitaminas A, E, B1, B2. Presenta una acción desintoxicante.

5 El ajo (*Allium sativum*) es rico en vitamina C, cinc, manganeso y posee una acción hipocolesterolemiantes. El ajo se caracteriza por la presencia de sustancias azufradas originales (trisulfuro de alilo, ajoene E) que tienen efectos beneficiosos sobre la fluidez sanguínea (reducción de la agregación plaquetaria) y el índice de colesterol sanguíneo (disminución de la síntesis de los triglicéridos): interés sobre el plan cardiovascular.

La uva o vid (*Vitis vinifera*) es muy rica en vitaminas A y B y en sales minerales: manganeso, potasio, calcio. La uva drena la vesícula biliar y el hígado. Es muy rica en antirradicales libres.

10 La composición según la invención comprende al menos un alga o un extracto de alga elegido entre *Palmaria palmata* (Dulce), *Chondrus crispus* (Carragenina) y *Fucus vesiculosus* (Fuco).

La Dulce (*Palmaria palmata*) es muy rica en provitamina A, capital en el control hormonal y en vitamina C de acción antirradicales. Rica en aminoácidos esenciales.

El fuco (*Fucus vesiculosus*) es rico en fucoesterol: esteroles que presentan propiedades hipocolesterolemiantes, como el beta-sitosterol de los vegetales. Es igualmente muy rico en yodo y hierro.

15 La Carragenina (*Musgo de Irlanda- Chondrus Crispus*) es rica en ácidos grasos y se equilibra entre los ácidos grasos Omega 3 y Omega 6 así como en ácidos grasos insaturados que permiten la asimilación del colesterol. Es igualmente rica en aminoácidos y Oligometales (particularmente Yodo, Cinc y Hierro); contiene todas las vitaminas.

En un modo de realización particular, la composición comprende extractos de *Palmaria palmata* (Dulce), *Chondrus crispus* (Carragenina) y *Fucus vesiculosus* (Fuco).

20 La composición según la invención comprende al menos champiñón o extracto de champiñón Shiitake (micelio). El micelio de Shiitake (*Lentinus edodes*) es muy rico en aminoácidos, oligoelementos y vitaminas. Presenta propiedades hipocolesterolemiantes y pro-inmunitarias.

25 De manera preferida, las vitaminas comprenden una o varias vitaminas elegidas entre las vitaminas A, B1, B9, C, E, F y PP. En un modo preferido, la composición comprende al menos dos vitaminas diferentes, más preferentemente al menos tres, cuatro, cinco o seis vitaminas diferentes, elegidas entre las vitaminas indicadas anteriormente.

La vitamina A (retinol) se esterifica en el interior de la célula intestinal, se incorpora a los quilomicrones, es excretada en la linfa y se une a la circulación general por el canal linfático. La vitamina A estabiliza las membranas celulares, la biosíntesis y la regulación de las hormonas esteroideas. La síntesis de ciertas proteínas está igualmente bajo la dependencia de la vitamina A.

30 La vitamina B1 (tiamina) proporciona a la célula ácido NADPH<sub>2</sub>, que tiene una importancia primordial en la síntesis de los lípidos, esteroides y ácidos grasos. Es uno de los eslabones indispensables de la neolipidogénesis.

La vitamina B9 (ácido fólico) desempeña un papel importante en el metabolismo de la serina que se transforma en Acetil-coenzima A.

35 La vitamina C (ácido ascórbico) desempeña un papel bioquímico importante en los estadios iniciales del metabolismo de los lípidos, en asociación con diversas hidroxilasas. Las hidroxilasas dependientes del citocromo P 450 microsomal catalizan en presencia del ácido ascórbico la transformación del colesterol en ácidos biliares.

40 La vitamina E (alfa-tocoferol) acompaña los quilomicrones en los canales linfáticos hasta la circulación general. En el plasma el alfatocoferol está asociado a las diversas categorías de lipoproteínas: LDL que llevan 40 a 60% de tocoferoles y HDL que llevan 35 %. Su índice está estrechamente relacionado con el de lípidos totales y colesterol. Presenta un efecto antioxidante: tamponamiento de radicales libres. Participa en la formación y la estructura de los fosfolípidos membranares y posee una acción estabilizadora en las membranas celulares.

La vitamina F (ácido linoleico) es un ácido grasos insaturado indispensable para la síntesis y la protección de los lípidos.

45 La vitamina PP (niacina) presenta un efecto hipocolesterolemiantes (por estimulación de la proteína lipasa o por inhibición de la lipólisis mediada por el AMP cíclico en el tejido adiposo). Es por otro lado un protagonista crucial en el metabolismo energético celular por su intervención en todos los fenómenos de oxidoreducción del organismo.

En un modo de realización particular, la composición comprende vitamina A, vitamina B1, vitamina B9, vitamina C, vitamina E, vitamina F y vitamina PP.

Por otro lado, en un modo preferido de realización, la composición de la invención comprende además un aceite

5 animal, especialmente un aceite de pescado, en particular un aceite de pescado de mares fríos (*Oleum pisci mare fresca*). Este aceite es rico en ácido graso de la serie Omega 3. Los ácidos grasos Omega 3 disminuyen el índice sanguíneo de triglicéridos disminuyendo la síntesis hepática de los triglicéridos, disminuyendo las VLDL en la sangre y su riqueza en triglicéridos, lo que permite un metabolismo más rápido. Los Omega 3 permiten una buena fluidez membranaria.

Por otro lado, en un modo particularmente preferido de realización, la composición de la invención comprende además (*Cocos nucifera*). Copra es rica en ácido graso y representa un regulador intestinal.

10 Un objeto particular de la invención se refiere así a una composición que comprende aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva(s), aceite de onagra, aceite de pescado de mares fríos, Copra, sodio, magnesio, calcio, cinc, hierro, un (extracto de) levadura(s) *Saccharomyces cerevisiae*, preferentemente enriquecido en selenio, extractos vegetales de hinojo marino, ajo, *Palmaria palmata* (Dulse), *Chondrus crispus* (Carragenina), *Fucus vesiculosus* (Fuco), Shiitake (micelio) y vid, vitamina A, vitamina B1, vitamina B9, vitamina C, vitamina E, vitamina F y vitamina PP.

Según las familias de ingredientes, las cantidades preferentes se determinan para:

- 15 - aceites vegetales (aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva(s), aceite de onagra) : 28 µg a 280 µg/100 g o 100 ml
- oligoelementos : minerales (sodio, magnesio, calcio) y metales (cinc y hierro) : 40 µg a 400 µg/100 g o 100 ml
- 20 - levaduras o extractos de levadura(s) *Saccharomyces cerevisiae*, preferentemente enriquecidos en selenio : 28 µg a 280 µg/100 g o 100 ml
- champiñones o extractos de champiñones (*Shiitake* micelio): 28 µg a 280 µg/100 g o 100 ml
- algas marinas o sus extractos (*Palmaria palmata* (Dulse), *Chondrus crispus* (Carragenina) y *Fucus vesiculosus* (Fuco): 24 µg a 240 µg/100 g o 100 ml
- aceite de pescado de mares fríos y Copra : 28 µg a 280 µg/100 g o 100 ml
- 25 - extractos vegetales de plantas (hinojo marino, ajo y vid): 28 µg a 280 µg/100 g o 100 ml
- vitaminas (A, B1, B9, C, E, F y PP): 32 µg a 320 µg/100 g o 100 ml.

30 La composición según la invención se podrá preparar ventajosamente siguiendo por ejemplo el procedimiento de preparación descrito en el punto A de la parte experimental o por cualquier otra metodología o técnica conocida o desarrollada por el experto en la materia. La invención se puede realizar en cualquier mamífero, en particular en los seres humanos, adultos, personas mayores o niños. La composición de la invención es sin efecto secundario conocido y se puede administrar según regímenes variados, dependiendo del individuo. Se puede tomar como único tratamiento o acompañando a otro tratamiento, alimenticio o médico.

35 Preferiblemente, la dosis diaria de la composición que se tiene que administrar, ingerir o aplicar a un individuo está comprendida idealmente entre 4 y 40 µg. Por supuesto esta dosis se puede someter a variaciones según el individuo, su edad, sexo, estado de salud, etc.. Pertenece a los profesionales de la salud, dietistas y otros especialistas ajustar esta dosis en función de los parámetros individuales que se tienen que tener en cuenta.

La invención se refiere igualmente a la utilización de una composición tal como se define para la preparación de un complemento alimenticio o nutricional o igualmente aditivo alimentario.

40 Por « complemento alimentario o nutricional » se entiende siguiendo la Directiva europea 2002/46/CE de 10 de junio de 2.002 (completada por el Reglamento CE 1.925/2.006 de 20 de diciembre de 2.006) los « productos alimenticios cuyo objetivo es completar la dieta alimentaria normal y que constituyen una fuente concentrada de nutrientes u otras sustancias con un efecto nutricional o fisiológico, solas o combinadas, comercializadas en forma de dosis, es decir, formas de presentación tales como cápsulas, pastillas, comprimidos, píldoras y otras formas similares, así como bolsitas en polvo, ampollas de líquidos, frascos provistos de cuentagotas y otras formas análogas de preparación líquida o en polvo destinadas a tomarse en unidades medidas de poca cantidad ». Eso comprende especialmente, pero no exclusivamente, vitaminas y minerales, aminoácidos, ácidos grasos esenciales, fibras, diversas plantas y extractos vegetales.

50 Como se indicó anteriormente, la composición según la invención presenta propiedades ventajosas en la regulación del metabolismo de los lípidos. En particular un objeto de la invención se refiere a un método para regular el metabolismo de los lípidos en un individuo, comprendiendo la administración, aplicación o ingestión de una

composición tal como se define en la presente invención.

Así la composición según la invención se puede utilizar para la preparación de un medicamento o un producto nutricional destinado a la regulación del metabolismo de los lípidos en el hombre o el animal.

5 En particular, la regulación del metabolismo de los lípidos consiste en el cuidado y/o la regeneración del organismo humano o animal por el reequilibrado y la redinamización de funciones generales de dicho metabolismo comprendiendo:

la estimulación del consumo de los lípidos por el organismo y/o

la disminución del índice plasmático del colesterol y/o triglicéridos,

y por lo tanto, la composición según la invención favorece un retorno a las normas de salud.

10 El medicamento o el producto nutricional según la invención se destina igualmente al tratamiento o a la prevención del síndrome metabólico, la formación de placas de ateroma, esteatosa hepática y/o enfermedades cardiovasculares. La composición de la invención es particularmente eficaz para revitalizar el metabolismo de los lípidos y se utiliza pues en particular en los pacientes afectados por el síndrome metabólico o que presentan un riesgo de desarrollar un síndrome metabólico. El término "síndrome metabólico" designa un conjunto de  
15 perturbaciones metabólicas que predisponen enormemente a la progresión de las enfermedades cardiovasculares, de ellas la aterosclerosis y los accidentes vasculares cerebrales (ACV). El síndrome metabólico designa una serie de problemas asociados a un mal metabolismo corporal y de ellos ciertas perturbaciones están caracterizadas por obesidad abdominal, elevación de los triglicéridos y/o del colesterol y/o hipertensión arterial.

Más particularmente y siguiendo un modo de realización preferido de la invención, el síndrome metabólico  
20 comprende las enfermedades asociadas al control del peso tales como la obesidad, adelgazamiento o estabilización de la masa grasa corporal.

Un objeto de la presente invención es igualmente el hecho de poder estimular el consumo de los lípidos por el organismo favoreciendo el aumento del metabolismo oxidativo y el consumo de oxígeno. En particular, la  
25 composición tal como se define en la presente invención favorece una buena utilización de los lípidos por los músculos.

Otro objeto de la presente invención es la mejora de la duración de la resistencia en un individuo por la administración o ingestión del medicamento o del producto nutricional según la invención. Se ha demostrado en los ejemplos a continuación que el medicamento o el producto nutricional según la invención aumenta sensiblemente la motricidad muscular mejorando la troficidad y contractilidad del músculo.

30 De manera sorprendente, el medicamento o el producto nutricional según la invención participa de manera significativa a bajar el índice plasmático del colesterol y/o de los triglicéridos (véanse los ejemplos). Así la invención se refiere a la utilización de la composición tal como se define para el cuidado, la regeneración del organismo por reequilibrio y redinamización de la función general del metabolismo de los lípidos.

35 Por otro lado, el medicamento o el producto nutricional según la invención permite disminuir de manera inesperada la absorción intestinal de los lípidos alimentarios.

La composición siguiendo la invención puede servir igualmente para la nutrición animal o humana.

Ventajosamente la composición según la invención se puede emplear igualmente en cosmética y en particular en el cuidado y la vitalización de la piel.

40 Según el destino de la composición, su formulación definitiva se puede ajustar por el experto en la materia, siguiendo la explicación de la presente solicitud.

Así, para favorecer una acción desintoxicante, se privilegiarán en las composiciones ciertos ingredientes de origen vegetal, como el ajo y/o la vid, que mejora la función vesicular así como champiñones tales como micelio de Shiitake, que tienen propiedades de desintoxicación de las células hepáticas e igualmente la vitamina B1, que refuerza el ciclo de Krebs.

45 Las vitaminas A, E, C y la vid rica en OPC (Oligómeros Procianidólicos antioxidantes) tienen propiedades antirradicales y antioxidantes que actúan a todos los niveles de la oxidación. *Palmaria palmata*, *Chondrus crispus* y *Fucus vesiculosus* son ricas en pigmentos antirradicales y antioxidantes. La desintoxicación y la defensa antirradicales permiten al organismo disminuir los índices de LDL oxidados y permitir su eliminación, neutralizar los derivados de principios activos de oxígeno.

50 Para favorecer el aumento de la permeabilidad de las membranas celulares, se prefiere la presencia:

- de elementos traza: calcio, sodio, magnesio, que permiten un aumento de la asimilación y una mejor evacuación del colesterol por evacuación de los canales iónicos y/o

5 - de aceites de colza, pepitas de uva(s) y pescados de mares fríos, de los cuales los ácidos grasos poli-insaturados (AGPI) participan en el aumento de la fluidez membranaria de la célula facilitando los intercambios intra- y extra-celulares del colesterol.

Para favorecer una acción sobre el metabolismo basal que regula una parte de la combustión y la vitalidad celular, se prefiere la presencia:

■ de elementos de vitalidad celular de base : sodio, magnesio, calcio, hierro,

10 ■ de algas *Palmaria palmata* y *Fucus vesiculosus* ricas en elementos traza: yodo que participa en la regulación de la combustión celular

■ y vitaminas A y PP.

Para favorecer una acción sobre la transformación de los ácidos grasos poli-insaturados, se prefiere la presencia:

15 ■ de un componente vector oleoso, que contenga ácidos grasos mono-insaturados y poli-insaturados que respeten un buen equilibrio en la composición omega3 / omega 6 : aceite de oliva, aceite de onagra, pepitas de uva, colza ;

■ de cinc, hierro y levaduras enriquecidas en selenio, para estimular elongasas y desaturasas.

Como se describe más arriba, la composición según la invención activa el consumo por los músculos de los lípidos y garantiza una mejor tonicidad y un mejor dinamismo general. Favorece por otro lado el aumento del metabolismo basal y el control del peso.

20 La invención se describe con más detalle por los ejemplos más adelante. Otros aspectos y ventajas de la presente invención serán evidentes de la lectura de los ejemplos, que deben considerarse como ilustrativos y no limitantes.

### Ejemplos

A) Procedimiento de Fabricación :

25 El procedimiento de fabricación se reproduce en la estructura de la fórmula de la composición según la invención cuya forma es la expresión de una estrategia nutricional que tiene por objetivo aportar los nutrientes necesarios o útiles para los subsistemas que participan directa o indirectamente en el metabolismo de los lípidos. Cuatro subsistemas principales constituyen las bases sobre las que se articulan la formulación y los ingredientes que la componen. A cada uno de estos subsistemas (o módulos) le corresponde una formulación que está constituida como tal, después se ensambla con los otros módulos que representan estos subsistemas.

30

*1- Articulación de la estrategia nutricional: 4 módulos*

-1<sup>er</sup> módulo:

35 función de desintoxicación: estimulación y regulación de las células hepáticas, la vesícula biliar y el intestino delgado. Esta función es la primera acción de prevención y regulación metabólica lipídica y defensa antiradicales que actúa sobre la disminución de la oxidación de LDL

- 2<sup>o</sup> módulo :

aumento de la permeabilidad de las membranas celulares

- 3<sup>er</sup> módulo :

metabolismo basal que regula una parte de la combustión y la vitalidad celular

40 - 4<sup>o</sup> módulo :

regulación del metabolismo de los lípidos

*2- Composición en relación con cada uno de los elementos y Justificación de la presencia de los ingredientes:*

-1<sup>er</sup> módulo : función de desintoxicación y defensa antiradicales:

participan en el plan de las plantas, algas y champiñones : ajo, vid; micelio shiitake; algas

participan en el plan vitamínico: vitaminas A, B1, C, E

5 El ajo y el micelio de Shiitake presentan propiedades de desintoxicación de las células hepáticas; así como la vid que mejora la función vesicular y la vitamina B1 que refuerza el ciclo de Krebs. Las vitaminas A, E, C y la vid rica en OPC poseen propiedades antiradicales y antioxidantes que actúan a todos los niveles de la oxidación. Las algas marinas (Palmaria palmata, Chondrus crispus y Fucus vesiculosus) son ricos en pigmentos antiradicales y antioxidantes. La desintoxicación y la defensa antiradicales permiten al organismo disminuir el índice de LDL oxidadas y permitir su eliminación.

- 2º módulo : permeabilidad de las membranas celulares :

10 participan en el plan mineral : calcio, sodio, magnesio

participan en el plan de los aceites vegetales o animales: aceites de colza, de pepitas de uva, de copra y de pescado de mares fríos

15 Los elementos traza (calcio, sodio, magnesio) permiten un aumento de la asimilación y una mejor evacuación del colesterol por regulación de los canales iónicos. Los aceites (colza, pepitas de uva y pescados de mares fríos): los AGPI participan en el aumento de la fluidez de la membrana de la célula facilitando los intercambios intra- y extra-celulares del colesterol.

-3º módulo: metabolismo basal:

participan en el plan mineral: calcio, sodio, magnesio, hierro

participan en el plan de las algas : algas marinas (Palmaria y Fucus)

20 participan en el plan vitamínico: vitaminas A, PP

Calcio, sodio, magnesio, hierro son los elementos de vitalidad celular de base.

Las algas marinas (Palmaria palmata, Fucus vesiculosus) son ricas en elementos traza (muy particularmente yodo) participando en la regulación de la combustión celular, así como las vitaminas A y PP.

-4º módulo : metabolismo de los lípidos :

25 participan en el plan mineral: cinc, hierro

participan en el plan de los aceites vegetales y las levaduras: aceites de oliva, de onagra, de pepitas de uva, de colza ; levaduras enriquecidas

30 Los componentes vectores oleosos (aceites de oliva, de onagra, de pepitas de uva, de colza) contienen ácidos grasos mono-insaturados y poli-insaturados que respetan un buen equilibrio en la composición omega3 / omega6. Cinc, hierro y levaduras enriquecidas en selenio participan en la estimulación de elongasas y desaturasas.

#### Soporte y modalidades de manipulación de los ingredientes:

35 Los ingredientes se utilizan en forma seca (polvo, sales minerales, etc.) o en forma líquida (hidro-alcohólica o acuosa) para las siguientes categorías: minerales, extractos vegetales y relacionados (champiñones, algas), vitaminas. Según la forma galénica elegida, en función de su liposolubilidad o hidrosolubilidad, las sustancias son tratadas en emulsión oleosa/agua o agua/aceite. Para las formas secas, las diferentes disoluciones correspondientes a cada uno de los módulos se impregnan en el soporte en capas sucesivas. Para la forma oleosa, una mezcla al 10% de 4 aceites (colza, oliva, pepitas de uva, onagra) sirve de base a la integración de los nutrientes que componen el producto.

40 Cada elemento (oligo-elementos, vegetales o relacionados, vitaminas) se prepara por separado. La disolución de ingredientes se prepara según un procedimiento de adición sucesiva de cada ingrediente teniendo cuidado en la homogeneización de la disolución en cada etapa. Entre cada nueva adición la disolución se somete a dinamización. Así se constituye cada módulo definido durante la estrategia nutricional. Después se añaden entonces unos tras otros según el mismo método para llevar a la disolución final.

#### Propiedades individuales de los ingredientes :

45 Oleum Brassica napus oleifera - Aceite de Colza

Constituido por 98% de triésteres de ácidos grasos ; el 2% restante es rico en esteroides y tocoferoles (como la

vitamina E). Rico en ácido alfa-linolénico, ácidos grasos poli-insaturados Omega 3, ácidos grasos mono-insaturados Omega 6 (con una relación interesante Omega3:6 de 1:2,5); y sólo 6 a 8% de ácidos grasos saturados.

Oleum Olea europea - Aceite de Oliva

- 5 Rico en ácido oleico : ácidos grasos mono-insaturados (>75%), Omega 6 (8%); aceite de oliva contiene vitaminas A, E y K. La relación vitamina E / AGPI es la más elevada de todos los aceites.

Oleum Viris vinifera - Aceite de pepitas de Uva

Equilibrado en ácido linoleico (alfa-linoleico y beta-linoleico), en ácidos oleico, palmítico y esteárico. Más de 70% de Omega 6. Muy insaturado: la relación poli-insaturados/saturados > 5.

Oleum Oenothera biennis - Aceite de Onagra

- 10 Omega 6 equilibrado en ácido linoleico, ácido gamma-linolénico; ácidos oleico y esteárico.

Oleum Pesci mare fresca - Aceite de Pescados de mares fríos

Rico en ácidos grasos de la serie Omega 3. Los ácidos grasos Omega 3 disminuyen el índice sanguíneo de triglicéridos disminuyendo la síntesis hepática de los triglicéridos, disminuyendo los VLDL en la sangre y su riqueza en triglicéridos, lo que permite un metabolismo más rápido. Los Omega 3 permiten una buena fluidez de membrana.

- 15 Natrum - Sodio

El Sodio permite la regulación ácido-base del organismo y del metabolismo celular. El Sodio desempeña un papel determinante en la despolarización celular que es el origen de la excitabilidad y la conducción de los influjos (en particular neuromuscular y cardíaco), en el mantenimiento del equilibrio ácido-base, de la presión osmótica, en el equilibrio de los intercambios líquidos e iónicos del organismo.

- 20 Magnesium - Magnesio

El Magnesio es indispensable en el equilibrio de los canales iónicos. Actúa como cofactor enzimático y modula los sistemas de transporte del  $Na^+$  y  $K^+$  en todos los tejidos; es el regulador fisiológico del Calcio en el equilibrio de los

- 25 intercambios celulares. El Magnesio desempeña un papel de estabilizador de los diferentes orgánitos intracelulares : estabiliza los ribosomas que producen las proteínas, mantienen la producción de energía por las mitocondriales ya que es indispensable para la síntesis de las moléculas de A.T.P. Esta producción de energía es la base de todos los mecanismos de vida celular y de la vitalidad global del organismo. El Magnesio es indispensable para la síntesis de las proteínas fundamentales para la construcción celular (ciertos aminoácidos, ADN y ARN).

Calcarea - Calcio

- 30 El Calcio está implicado en numerosas reacciones enzimáticas. El Calcio permite la transmisión de informaciones a nivel celular como segundo mensajero lo que induce la transmisión del influjo nervioso, la contracción muscular (por la formación de actinmiosina), la estimulación de células secretoras (hormonas como la insulina) y la liberación de neuromediadores. El equilibrio del calcio y el magnesio en los líquidos intra- y extra-celulares es indispensable para un buen reparto de los iones.

Zincum - Cinc

- 35 El Cinc interviene en la actividad de cerca de 200 enzimas (en particular en sistemas enzimáticos como las oxidoreductasas, alcohol deshidrogenasa, citocromo reductasa y SOD). Las enzimas referidas al Cinc tienen una importancia metabólica considerable: glicolisis, vía de las pentosas, neoglucogénesis, metabolismo de los lípidos y de ácidos grasos. El Cinc es un metal activador de la mayoría de las coenzimas necesarias para el metabolismo energético. El Cinc desempeña un papel muy importante en el equilibrio ácido-base (anhidrasa carbónica), en la diferenciación celular, en la defensa endógena antirradicales. El Cinc es un cofactor hormonal (hormona del crecimiento, tiroideas, cortico-suprarenales) y es indispensable para la transcripción de la cadena de ADN (ARN-polimerasa). El Cinc estabiliza las membranas celulares acoplándose con grupos tiol evitando así que reaccionen con el hierro evitando así una producción de  $H_2O_2$  radical libre muy inestable. Interviene en particular en el metabolismo de la Vitamina **A** (movilización al nivel del hígado, formación de retinol).

- 45 Ferrum - Hierro

Componente de los citocromos, el hierro es indispensable en la desintoxicación, es indispensable para la fabricación de hormonas tiroideas. El hierro es un oligo-elemento indispensable en el estado de trazas, almacenado en el organismo en forma de ferritina y hemosiderina en la médula ósea, el hígado y el bazo. El hierro desempeña un

papel preponderante en la constitución de los elementos indispensables para la vida. Forma parte de sitios activos de proteínas (denominadas "proteínas al hierro ") que poseen un papel principal en el organismo: hemoglobina, mioglobina y citocromos.

Saccharomyces cerevisiae - Levaduras (enriquecidas en Selenio)

- 5 El Selenio sitio activo de la glutatión peroxidasa posee propiedades antioxidantes.

Cocos nucifera - Copra

Rico en ácido graso. Regulador intestinal.

Crithmum maritimum - Hinojo marino

- 10 Muy rico en minerales : cinc, hierro, magnesio, cobre y manganeso, en vitaminas A, E, B1, B2. Posee una acción desintoxicante.

Allium sativum - Ajo

- 15 Rico en vitamina C, cinc y manganeso: acción hipocolesterolemia. El ajo se caracteriza por la presencia de sustancias azufradas originales (trisulfuro de alilo, ajoene E) con efectos beneficiosos sobre la fluidez sanguínea (reducción de la agregación plaquetaria) y el índice de colesterol sanguíneo (disminución de la síntesis de los triglicéridos): interés en el plan cardiovascular.

Palmaria palmata - Dulse

Muy rico en provitamina A, capital en el control hormonal y en vitamina C para la acción antiradicales. Rico en aminoácidos esenciales.

Fucus vesiculosus - Fuco

- 20 Rico en fucosterol: esteroles que presenta propiedades hipocolesterolemiantes como el beta-sitosterol de los vegetales. Contiene:

- oligo-elementos : muy rico en yodo y hierro; selenio, manganeso, cobre, cromo, cinc

- vitaminas : C, B1, B2, B6, B12

- principios activos : alginatos, compuestos fenólicos.

- 25 Chondrus Crispus - Carragenina (Musgo de Irlanda)

Rico en ácidos grasos y equilibrado entre los Omega 3 y Omega 6 así como en ácidos grasos insaturados permitiendo la asimilación del colesterol. Rico en aminoácidos, oligometales (en particular Yodo, Cinc y Hierro); contiene todas las vitaminas.

Lentinus edodes - Shiitake (Micelio)

- 30 El micelio shiitake es muy rico en aminoácidos, oligoelementos y vitaminas. Presenta propiedades hipocolesterolemiantes y pro-inmunitarias.

Vitis vinifera — Uva (Vid)

La uva es muy rica en vitaminas A, C y del grupo B, así como sales minerales : magnesio, potasio, calcio. La uva drena la vesícula biliar y el hígado. Es muy rica en antiradicales libres.

- 35 Vitamina A (retinol):

El retinol está esterificado en el interior de la célula intestinal, incorporado en los quilomicrones, excretado en la linfa y desemboca en la circulación general por el canal linfático. La vitamina A estabiliza las membranas celulares, la biosíntesis y la regulación de las hormonas esteroideas. La síntesis de ciertas proteínas depende de la vitamina A.

Vitamina B1 (tiamina):

- 40 La vitamina B1 proporciona a la célula ácido NADPH2 que tiene una importancia primordial en la síntesis de los lípidos, esteroides y ácidos grasos. Es uno de los eslabones indispensables de la neolipidogénesis.

Vitamina B9 (ácido fólico):



La vitamina B9 desempeña un papel importante en el metabolismo de la serina que se transforma en Acetil-coenzima A

Vitamina C (ácido ascórbico):

5 La vitamina C desempeña un papel bioquímico importante en los estados iniciales del metabolismo de los lípidos en asociación con diversas hidroxilasas. Estas hidroxilasas dependen del citocromo P 450 microsomal catalizan en presencia de ácido ascórbico la transformación del colesterol en ácidos biliares.

Vitamina E (tocoferol):

10 El alfa-tocoferol acompaña a los quilomicrones en los canales linfáticos hasta la circulación general. En el plasma el alfa-tocoferol está asociado a las diversas categorías de lipoproteínas : LDL que llevan 40 a 60% de tocoferoles y HDL que llevan 35%. Su índice está estrechamente relacionado con el los lípidos totales y colesterol. Presenta un efecto antioxidante: tamponamiento de radicales libres. Participa en la formación y la estructura de los fosfolípidos de membrana y posee una acción estabilizadora sobre las membranas celulares.

Vitamina F (ácido linoleico):

15 El ácido linoleico es un ácido graso insaturado indispensable para la síntesis y la protección de los lípidos.

Vitamina PP/B3 (Niacina):

20 El ácido nicotínico tiene un efecto hipocolesterolemante (por estimulación de la proteína lipasa o por inhibición de la lipólisis mediada por el AMP cíclico en el tejido adiposo). Es por otro lado un protagonista crucial en el metabolismo energético celular por su intervención en todos los fenómenos de oxidoreducción del organismo.  
Se demuestra más adelante sin embargo que la composición según la invención produce efectos sinérgicos inesperados y poco superiores a los de los ingredientes tomados aisladamente que no permiten obtener resultados suficientes para responder al problema planteado por la invención.

B) Preparación de la composición según la invención

**Ejemplo 1** : en forma líquida

25 Una composición constituida por los ingredientes siguientes se ha preparado en forma líquida (bebidas, espray, ...) :

Esta composición según la invención comprende para 100 g/100 ml :

- de 7 µg a 700 µg de aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva, aceite de onagra,
- de 10 µg a 1.000 µg de sodio, magnesio y calcio,
- de 10 µg a 1.000 µg de cinc y hierro,
- 30 • de 7 µg a 700 µg de levaduras o extractos de levadura de *Saccharomyces cerevisiae*, enriquecidas en Selenio,
- de 7 µg a 700 µg de Shiitake (micelio),
- de 6 µg a 600 µg de Dulce (Palmaria palmata), de Fuco (*Fucus vesiculosus*) y de Carragenina (*Chondrus crispus*),
- 35 • de 7 µg a 700 µg de hinojo marino, de 6 µg a 600 µg de ajo y vid,
- de 8 µg a 800 µg de vitaminas A, B1, B9, C, E, F y PP
- y de 7 µg a 700 µg de aceite de pescado de mares fríos y Copra.

Micronutrientes combinados	Por dosis diaria propuesta		Por 100 ml	
Natrum	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg

ES 2 378 595 T3

Micronutrientes combinados	Por dosis diaria propuesta		Por 100 ml	
Magnesio	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Calcarea	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Zincum	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Ferrum	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Saccharomyces cerevisiae	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Brassica napus oleifera	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Olea europea	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Vitis vinifera	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Oenothera biennis	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum pisci mare fresca	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Cocos nucifera	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Vitis vinifera	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Allium sativum	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Crithmum maritimum	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Fucus vesiculosus	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Palmaria palmata	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Chondrus crispus	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Lentinus edodes	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Retinol	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Micronutrientes combinados	Por dosis diaria propuesta		Por 100 ml	
Tiamina	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Ácido fólico	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Ácido Ascórbico	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Tocoferol	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Ácido Linoleico	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Nicotinamida	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Total	1 µg	100 µg	0,2 mg	20 mg
Soporte galénico (agua): QSP 100 ml				

**Ejemplo 2** : en forma oleosa

Una composición constituida por los ingredientes citados en el ejemplo 1 en forma oleosa o materia grasa se ha preparado como sigue:

ES 2 378 595 T3

Micronutrientes combinados	Por dosis diaria propuesta		Por 100 ml	
Natrum	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Magnesio	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Calcarea	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Zincum	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Ferrum	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Saccharomyces cerevisiae	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Brassica napus oleifera	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Olea europea	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Vitis vinifera	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Oenothera biennis	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum pisci mare fresca	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Cocos nucifera	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Vitis vinifera	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Allium sativum	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Crithmum maritimum	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Fucus vesiculosus	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Palmaria palmata	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Chondrus crispus	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Lentinus edodes	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Retinol	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Tiamina	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Ácido fólico	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Ácido Ascórbico	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Tocoferol	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Ácido Linoleico	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Nicotinamida	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Total	1 µg	100 µg	0,2 mg	20 mg
Suporte galénico aceite (del cual 10% de mezcla de aceites : colza, oliva, onagra, pepitas de uva): QSP 100 ml				

**Ejemplo 3** : en forma de cápsula

Una composición constituida por los ingredientes citados en el ejemplo 1 se prepara en forma de cápsula o se designa igualmente en forma seca (comprimidos, cápsulas,...)

Micronutrientes combinados	Por dosis diaria propuesta		Por 100 mg	
Natrum	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Magnesio	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Calcarea	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Zincum	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Ferrum	0,05 µg	5 µg	10 µg	1.000 µg
Saccharomyces cerevisiae	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Brassica napus oleifera	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Olea europea	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Vitis vinifera	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum Oenothera biennis	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Oleum pisci mare fresca	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Cocos nucifera	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Vitis vinifera	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Allium sativum	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Crithmum maritimum	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Fucus vesiculosus	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Palmaria palmata	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Chondrus crispus	0,03 µg	3 µg	6 µg	600 µg
Lentinus edodes	0,035 µg	3,5 µg	7 µg	700 µg
Retinol	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Tiamina	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Ácido fólico	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Ácido Ascórbico	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Tocoferol	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Ácido Linoleico	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Nicotinamida	0,04 µg	4 µg	8 µg	800 µg
Total	1 µg	100 µg	0,2 mg	20 mg
Suporte galénico (sacarosa-lactosa, sacarosa-almidón, fructo-oligosacáridos, sorbitol, etc.) : QSP 100 g				

## C) Estudio en animales

**Ejemplo 4** : evidencia del papel de la composición según la invención en la bajada del índice de LDL plasmático.

La figura 1 es una gráfica que muestra las diferencias de índice de LDL plasmático (en  $\text{mmol}^{-1}$ ) de ratones que no expresan el gen de la leptina (más adelante denominados ratones ob/ob) sometidos a un régimen estándar durante

5

4 semanas y repartidos en tres grupos: fenofibrato administrado en cebado (F), la composición según la invención incorporado a la nutrición (M), control (C). El valor p representa el grado de significatividad estadística así como en la figura 2.

5 En estos ratones genéticamente obesos, con edad de 8 semanas y presentando ya a esta edad una hiperlipidemia mixta, la composición según la invención ha hecho bajar de manera significativa ( $p=0,007$ ) el colesterol LDL con respecto al control, mientras que el fenofibrato era ineficaz en la reducción de este índice de LDL plasmático.

**Ejemplo 5:** evidencia del papel de la composición según la invención en la bajada de los índices de triglicéridos plasmáticos.

10 La figura 2 es una gráfica que representa las diferencias de índice de triglicéridos plasmáticos (en  $\text{mmol}^{-1}$ ) de estos mismos ratones ob/ob sometidos a una dieta estándar durante 4 semanas y repartidos en tres grupos como se mencionó anteriormente.

15 La bajada del índice de triglicéridos (TG) plasmáticos en el grupo que recibe la composición según la invención (micronutrición) es idéntica a la de los ratones que han ingerido el fenofibrato (principio activo medicamentoso determinado en triglicéridos). La diferencia entre el grupo tratado por la composición según la invención y el grupo de control es estadísticamente significativo ( $p=0,0078$ ).

**Ejemplo 6 :** evidencia del papel de la composición según la invención en la prevención de la formación de placas de aterosclerosis.

20 La figura 3 representa el número de placas aórticas de aterosclerosis a la edad de 12 meses en ratones macho carentes de APOE (ko), tratados desde la edad de 3 semanas frente a los tratados después de la edad de 10 semanas.

25 Estos ratones APOE ko, deficientes del gen de apo - lipoproteína E, desarrollan espontáneamente placas de aterosclerosis y constituyen así un buen modelo animal para el estudio de la aterosclerosis humana y sobre todo de la eficacia de un tratamiento en la prevención de este depósito de grasas sobre las paredes vasculares. Estos ateromas vasculares obstruyen las arterias y son así el origen de enfermedades cardiovasculares, como el infarto de miocardio cuando las arterias coronarias del corazón se obliteran. La formación de placas de aterosclerosis es un largo proceso que progresa muy a lo largo de la vida y comienza a una edad muy joven (las estrías de la aterosclerosis pueden aparecer desde la edad de los 10 años en el ser humano).

30 La experiencia cuyo resultado se representa en la figura 1 tiene como objetivo verificar si la composición según la invención puede disminuir la formación de placas de aterosclerosis cuando se administra a una edad precoz. Dos grupos de ratones macho APOE ko, de la misma edad, han recibido la composición según la invención incorporada en la nutrición desde la edad de 3 semanas (inmediatamente después de destete) para el primer grupo y desde la edad de 10 semanas (edad adulta) para el segundo grupo. Los dos grupos de ratones han recibido siempre la misma cantidad de alimento conteniendo la composición según la invención y se han sacrificado a la edad de 12 meses. Una vez disecadas, las aortas de los ratones tratados desde la edad de 3 semanas contenían un número de placas inferior al encontrado en las aortas de ratones tratados más tarde (desde la edad de 10 semanas). Que esta diferencia sea estadísticamente significativa, podemos afirmar pues la eficacia de la composición según la invención en la prevención de la aterosclerosis. (El umbral de significatividad estadística se admite para un valor  $p < 0,05$ ).

**Ejemplo 7 :** evidencia del papel de la composición según la invención en la prevención de la esteatosis hepática.

40 La figura 4 representa el aspecto histológico del hígado de ratones macho LDLr ko después de 10 meses de tratamiento con la composición según la invención frente a control (placebo/excipiente).

45 Los ratones LDLr ko son deficientes en gen receptor de colesterol LDL y tienen tendencia a acumular grasa a nivel del hígado. El hígado graso o esteatosis hepática puede evolucionar hacia cirrosis que se puede complicar de una insuficiencia hepática (pérdida de funciones fisiológicas del hígado, necesitando un trasplante de hígado en estado terminal) y/o de transformación maligna en cáncer de hígado. Poder prevenir la esteatosis hepática es pues de un interés capital en el plan de la salud pública. La experiencia cuyo resultado se representa en la figura 4 tiene como objetivo verificar si la administración continua de la composición según la invención puede prevenir a largo plazo la acumulación de grasa en el hígado y el desarrollo de la esteatosis hepática. Dos grupos de ratones macho LDLr ko han recibido a la edad de 9 semanas, o la composición según la invención incorporada en el alimento para el primer grupo, o el placebo igualmente incorporado en el alimento para el segundo grupo. Los dos grupos de ratones han recibido siempre la misma cantidad de alimento y se han sacrificado después de 10 meses de tratamiento. Una vez disecados, los hígados de ratones tratados no contenían ningún depósito de grasa y su aspecto histológico era completamente normal mientras los hígados de los ratones que han recibido placebo han acumulado como se esperaba los lípidos en forma de vacuolas por lo tanto está repleto el parénquima hepático.

Ante esta diferencia evidente de aspecto histológico, podemos afirmar pues la eficacia de la composición según la

invención en la prevención de la esteatosis hepática.

**Ejemplo 8** : evidencia del papel de la composición según la invención en la prevención de la obesidad limitando la ganancia de peso

5 La figura 5 representa la ganancia de peso en 4 semanas de ratones OB/OB macho que reciben alimento enriquecido al 35% en grasas (el alimento estándar utilizado para las experiencias que preceden y que siguen contienen 4,5% de grasas) y conteniendo la composición según la invención frente a placebo.

10 Los ratones OB/OB llevan una mutación espontánea del gen de la leptina que controla el apetito e induce la saciedad. Estos ratones que producen una leptina mutada no funcional son pues incapaces de saciarse y se alimentan permanentemente. Este problema del comportamiento alimentario es el origen de una obesidad sin cesar de crecer y hace que estos ratones sean un buen modelo de estudio de la eficacia de los tratamientos que pretenden controlar el peso corporal.

Ante la importancia de la progresión de la obesidad en el mundo y sus complicaciones mayores para la salud pública en el plan cardiovascular, respiratorio, hepatobiliar, osteoarticular, reproductor y psicosocial, un tratamiento capaz de controlar la ganancia de peso incluso con una alimentación rica en grasa tiene un interés médico considerable.

15 La experiencia cuyo resultado se representa en la figura 3, tiene como objetivo verificar si la incorporación de la composición según la invención en un alimento rico en grasa puede limitar la ganancia de peso inducida por este régimen alimenticio. Dos grupos de ratones macho OB/OB han recibido desde la edad de 9 semanas o la composición según la invención incorporada en el alimento para el primer grupo o el placebo igualmente incorporado en el alimento para el segundo grupo. Los dos grupos de ratones han recibido siempre la misma cantidad de  
20 alimento y se han pesado antes y después del mes 1 de tratamiento. La diferencia de peso entre la semana 4 y la semana 0 ha revelado una ganancia de peso que es inferior en los ratones tratados frente al control. Que esta diferencia sea estadísticamente significativa, podemos afirmar por lo tanto la eficacia de la composición según la invención en la prevención de la obesidad limitando la ganancia de peso y controlando el peso corporal.

25 **Ejemplo 9** : evidencia del papel de la composición según la invención en la prevención de la obesidad estabilizando la masa grasa corporal.

La figura 6 es múltiple e ilustra la limitación de la ganancia de peso en los ratones LDLr ko y APOE ko así como la estabilización de la masa grasa corporal con una limitación del tamaño de los adipocitos (células grasas) inducida por la composición según la invención frente a control.

30 La limitación de la ganancia de peso explicada en el ejemplo 8 se ha confirmado a largo plazo para otros dos linajes de ratones ya citados que son los LDLr ko (figura 6a) y los APOE ko (figura 6b) y nos permite afirmar la eficacia de la composición según la invención en la prevención de la obesidad. Sin embargo, era importante verificar que la limitación de ganancia de peso pasa efectivamente por la estabilización del tejido graso. Así, las experiencias cuyo resultado se representa en las figuras 6c, 6d, 6e y 6f tienen como objetivo documentar el efecto de la composición según la invención sobre la masa grasa corporal.

35 Dos grupos de ratones macho LDLrko han recibido desde la edad de 2 meses, o la composición según la invención incorporada en el alimento para el primer grupo o el placebo igualmente incorporado en el alimento para el segundo grupo. Idem para la experiencia con los ratones macho APOE ko. Los dos grupos experimentales para cada linaje de ratones han recibido siempre la misma cantidad de alimento y se han escaneado en EchoMRI después de 10 meses de tratamiento para los ratones LDLr ko y después de 3, 6 y 9 meses de tratamiento para los ratones APOE ko. La  
40 figura 6c muestra en los ratones LDLr ko que la masa grasa corporal del grupo tratado es inferior a la del grupo controlado al final del tratamiento. Más incluso, la figura 6d muestra un efecto cierto de la composición según la invención sobre la evolución de la masa grasa a largo plazo. En efecto, es fácil constatar en la figura 6d que la masa grasa corporal permanece estable en los ratones APOE ko tratados, mientras que aumenta en los ratones no tratados (control). Siendo estas diferencias estadísticamente significativas, podemos por tanto afirmar la eficacia de la composición según la invención en la prevención de la obesidad estabilizando la masa grasa corporal. Las figuras  
45 6e y 6f sostienen de forma ventajosa este efecto mostrando en el plan histológico las células adiposas (que constituyen la masa grasa) más pequeñas y conteniendo por lo tanto menos grasas, en los ratones LDLr ko tratados frente al control (figura 6e). La figura 6f muestra que el tamaño medio de las células adiposas en los ratones LDLr ko tratados es muy inferior al de las células del grupo no tratado (control). La diferencia es también estadísticamente  
50 significativa y nos permite afirmar que la composición según la invención estabiliza la masa grasa limitando la acumulación de grasas en las células adiposas.

**Ejemplo 10** : evidencia del papel de la composición según la invención en el aumento del consumo de oxígeno.

La figura 7 es múltiple e ilustra el aumento del consumo de oxígeno en los ratones OB/OB (figura 7a, b y c), APOE ko (figura 7d, e, f y g) y LDLr ko (figura 7h) inducido por la composición según la invención frente a control.

La utilización de los lípidos por el organismo como sustrato energético implica su oxidación y por tanto un consumo de oxígeno. De acuerdo con las constataciones del ejemplo 6 que muestra una limitación del almacenaje de las grasas por la composición según la invención, la figura 7 muestra que esta composición aumenta el consumo de oxígeno que favorece la oxidación de los lípidos que en vez de ser almacenados son así eliminados.

5 Dos grupos de ratones macho OB/OB han recibido desde la edad de 2 meses o la composición según la invención incorporada en el alimento para el primer grupo, o el placebo igualmente incorporado en el alimento para el segundo grupo. Idem para la experiencia con los ratones macho LDLrko y APOE ko. Los dos grupos experimentales para cada linaje de ratones han recibido siempre la misma cantidad de alimento y han pasado un tiempo en una caja calorimétrica antes y después de 1 mes de tratamiento para los ratones OB/OB, después de 5 meses de tratamiento para los ratones LDLr ko y después de 3, 6 y 9 meses de tratamiento para los ratones APOE ko. La figura 7a muestra las curvas de consumo de oxígeno registradas durante las 24 horas de estancia de los ratones en las cajas calorimétricas individuales, especialmente equipadas para medir este parámetro. Las curvas representadas en esta figura se han registrado antes del comienzo del tratamiento por la composición según la invención. Como muestra la figura 5a, las curvas de consumo de oxígeno de los dos grupos experimentales antes de tratamiento son superponibles. Después de 1 mes de tratamiento, la curva de consumo de oxígeno del grupo tratado con la composición según la invención se separa hacia arriba con respecto a la curva del grupo de control, como lo muestra la figura 7b, y revela así un aumento del consumo de oxígeno inducido por la composición según la invención. Esta constatación está muy bien ilustrada en la figura 7c que muestra la diferencia del área bajo la curva de consumo de oxígeno del grupo tratado y el del grupo de control a la semana 0 (antes de tratamiento) y 4 (después de 1 mes de tratamiento). La diferencia del área bajo la curva entre el grupo tratado y el grupo de control se ha multiplicado así por 6 a favor de una separación hacia arriba de la curva del grupo tratado con respecto a la del grupo de control.

Este aumento del consumo de oxígeno inducido por la composición según la invención se ha confirmado por los otros dos linajes de ratones APOE ko y LDLr ko. De la misma manera que las figuras 7a y b, las figuras 7d, e y f representan las curvas de consumo de oxígeno de los grupos de ratones APOE ko de control y tratados con la composición según la invención a los 3 meses (figura 5d), 6 meses (figura 5e) y 9 meses (figura 7f) de tratamiento. En estas figuras, podemos constatar una separación hacia arriba progresiva y constante de la curva de consumo de oxígeno del grupo tratado con respecto a la del grupo de control, a lo largo de estos meses de tratamiento. Como la figura 7c, la figura 7g muestra que esta separación marca de manera regular la distancia entre el área bajo la curva de consumo de oxígeno del grupo tratado y la del grupo de control que se multiplica así por 3, entre el 3° y 6° mes, después por 8 al 9° mes. Por último, la figura 7h muestra que para los ratones LDLr ko, la composición según la invención aumenta igualmente su consumo en oxígeno. En efecto, esta figura representa las curvas de consumo acumulativo de oxígeno durante 24 horas de los ratones del grupo tratado y de control. La curva del grupo tratado indica que el consumo de oxígeno de este grupo es superior al del grupo de control. Que esta diferencia sea estadísticamente significativa, podemos afirmar por lo tanto que la composición según la invención aumenta el consumo del organismo en oxígeno.

**Ejemplo 11:** evidencia del papel de la composición según la invención en el aumento del metabolismo oxidativo.

La figura 8 es múltiple e ilustra el aumento de la producción de calor por los ratones APOE ko (figura 8a, b, c y d) y LDLr ko (figura 8e) inducido por la composición según la invención frente a control.

El aumento del metabolismo oxidativo se refleja por el aumento conjunto del consumo de oxígeno y de la producción de calor. Así, aumentando estos dos parámetros, la composición según la invención aumenta sin duda alguna el metabolismo oxidativo del organismo.

En efecto, habiéndose obtenido los valores en kilocalorías producidos al mismo tiempo y en los mismos animales que las medidas del volumen de oxígeno consumido, la interpretación de las figuras 8 a, b, c y d puede ser un calco de la de las figuras 8 d, e, f y g que muestran una separación hacia arriba progresiva y constante de la curva de producción de calor del grupo tratado con respecto a la del grupo de control, a lo largo de 9 meses de tratamiento. Como la figura 7g, la figura 8d muestra que esta separación marca de manera regular la distancia entre el área bajo la curva de producción de calor del grupo tratado y la del grupo de control que se multiplica así por más de 4, entre el 3<sup>er</sup> y el 6° mes, después por 13 al 9° mes.

Igualmente, la figura 8e muestra que para los ratones LDLr ko, la composición según la invención aumenta igualmente su producción de calor. En efecto, esta figura representa las curvas de producción acumulativa de calor durante 24 horas de los ratones del grupo tratado y de control. La curva del grupo tratado indica que la producción de calor de este grupo es superior a la del grupo de control. Que esta diferencia sea estadísticamente significativa, podemos afirmar que la composición según la invención aumenta el metabolismo oxidativo aumentando conjuntamente la producción de calor y el consumo del organismo en oxígeno (ejemplo 7).

**Ejemplo 12:** evidencia del papel de la composición según la invención en el aumento de la biogénesis de las crestas mitocondriales que son el centro del metabolismo oxidativo.

La figura 9 muestra un aumento de la densidad de las crestas mitocondriales en los ratones OB/OB inducido después de 1 mes de tratamiento por la composición según la invención frente a control.

5 Dos grupos de ratones macho OB/OB han recibido a la edad de 2 meses o la composición según la invención incorporada en el alimento para el primer grupo, o el placebo igualmente incorporado en el alimento para el segundo grupo. Los dos grupos experimentales han recibido siempre la misma cantidad de alimento y se han diseccionado después de 1 mes de tratamiento para extraer al nivel de las patas posteriores de los ratones el sóleo, que es un músculo oxidativo, y analizar la ultraestructura al microscopio electrónico.

10 Las mitocondrias son las unidades de producción de energía de la que está provista la mayoría de las células del organismo y la oxidación de los lípidos tiene lugar al nivel de las crestas mitocondriales. el aumento de la densidad de estas crestas en el grupo tratado (figura 9a) frente al control (figura 9b) nos permite afirmar que la composición según la invención aumenta la oxidación de los lípidos y por lo tanto su consumo por el organismo.

**Ejemplo 13:** evidencia del papel de la composición según la invención en el aumento de la realización física y de la resistencia.

15 La figura 10 muestra un aumento del tiempo de natación en los ratones OB/OB después de 1 mes de tratamiento por la composición según la invención frente a control.

20 Dos grupos de ratones macho OB/OB han recibido a la edad de 2 meses, o la composición según la invención incorporada en el alimento para el primer grupo, o el placebo igualmente incorporado en el alimento para el segundo grupo. Los dos grupos experimentales han recibido siempre la misma cantidad de alimento. Se ha forzado a los ratones a nadar gracias a un peso (7,5% del peso corporal) agregado a sus patas posteriores y se ha registrado el tiempo de natación en estas condiciones para cada ratón antes y después de 1 mes de tratamiento.

25 El aumento del tiempo de natación es reconocido como un índice del aumento de la resistencia. Así, como se muestra en la figura 10, hemos podido registrar un aumento del tiempo de natación y por lo tanto de resistencia en el grupo de ratones tratados contrariamente al grupo de control cuyo tiempo de natación ha disminuido incluso siguiendo la evolución natural de las realizaciones físicas que disminuyen con la edad. Siendo este aumento significativo, nos permite afirmar que la composición según la invención aumenta la resistencia y la realización física. El interés nutricional de esta composición para la optimización de las realizaciones deportivas así como para la mejora y el mantenimiento de la forma física es por lo tanto muy concreto.

30 **Ejemplo 14 :** evidencia del papel de la composición según la invención en la estabilización del índice plasmático de los triglicéridos.

La figura 11 ilustra la estabilización del índice plasmático de los triglicéridos en los ratones LDLr ko y APOE ko inducida por la composición según la invención frente al control.

35 La estabilización a largo plazo del índice plasmático de los triglicéridos es una ventaja principal en la lucha contra el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares. Así, las experiencias cuyo resultado se representa en las figuras 11a y 11b tenían como objetivo verificar si el efecto hipolipemiente de la composición según la invención se mantiene a largo plazo.

40 Dos grupos de ratones macho LDLrko han recibido a la edad de 2 meses o la composición según la invención incorporada en el alimento para el primer grupo o el placebo igualmente incorporado en el alimento para el segundo grupo. Idem para la experiencia con los ratones macho APOE ko. Los dos grupos experimentales para cada linaje de ratones han recibido siempre la misma cantidad de alimento y se ha extraído su sangre por punción retroorbital antes del comienzo del tratamiento, después por tanto de 1 mes, después de 2 meses, después de 10 meses de tratamiento para los ratones LDLr ko (figura 11a) y después de 3 y 9 meses de tratamiento para los ratones APOE ko (figura 11b). Las dos figuras 11a y 11b muestran una misma eficacia de la composición según la invención para mantener estable los índices de triglicéridos plasmáticos, a largo plazo, ambos en los ratones LDLr ko que APOE ko aunque los índices de ratones controles aumentan irremediamente. Que esta diferencia sea estadísticamente significativa, nos permite afirmar la eficacia hipolipemiente a largo plazo de la composición según la invención y por lo tanto su papel en la prevención del síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares.

**Ejemplo 15 :** evidencia del papel de la composición según la invención en el mantenimiento estable del índice plasmático de los triglicéridos en post-prandial (después de la comida).

50 La figura 12 ilustra la ausencia de elevación en post-prandial del índice plasmático de los triglicéridos en los ratones LDLr ko gracias a la composición según la invención frente a control.

Uno de los mecanismos hipolipemiantes es la disminución de la absorción intestinal de triglicéridos alimentarios.



Además, el exceso post-prandial del plasma en triglicéridos alimentarios es un factor de riesgo vascular principal y muy reconocido. Así, impidiendo la elevación del índice de triglicéridos plasmáticos post-prandial, la composición según la invención no sólo evita la invasión del organismo por un exceso lipídico sino que protege igualmente las paredes vasculares y previene así la formación de placas de aterosclerosis (véase el ejemplo 7).

5 Así, la experiencia cuyo resultado se representa en las figuras 12a y 12b tiene como objetivo verificar si el efecto hipolipemiante de la composición según la invención pasa por una limitación e la absorción intestinal de los lípidos alimentarios.

10 Dos grupos de ratones macho LDLrko han recibido a la edad de 2 meses o la composición según la invención incorporada en el alimento para el primer grupo o el placebo igualmente incorporado en el alimento para el segundo grupo. Los dos grupos experimentales para cada linaje de ratones han recibido siempre la misma cantidad de alimento y se ha extraído su sangre después de 10 meses de tratamiento, por punción retroorbital al término de 16 horas de ayuno (figura 12a), después en el estado alimentado (figura 12b). La figura 12a muestra los índices de triglicéridos plasmáticos equivalentes en ayunas para los dos grupos experimentales. La figura 12b muestra por lo contrario índices diferentes de triglicéridos plasmáticos en estado alimentado para los dos grupos experimentales, con una elevación importante para el grupo de control, que se ha evitado en el grupo tratado por la composición según la invención. Que esta diferencia sea estadísticamente muy significativa nos permite afirmar la eficacia de la composición según la invención para mantener una trigliceridemia estable post-prandial y por tanto su papel en la prevención del síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares.

20 **Ejemplo 16** : evidencia del papel de la composición según la invención en el aumento de la utilización de los lípidos por los músculos por una activación del receptor PPAR alfa, protagonista principal del catabolismo oxidativo lipídico.

*La figura 13* ilustra la desaparición de los efectos de la composición según la invención en los ratones LDLr ko deficientes en PPAR alfa, ambos sobre el peso corporal (figura 13a) que sobre el índice de triglicéridos plasmáticos (figura 13b) y sobre el consumo de oxígeno (figura 13c) y la producción de calor (figura 13d).

25 La utilización de un modelo de ratones knock-out (ko), es decir deficiencias para un gen proporcionado, es un método de elección para el estudio de la función de un gen y su importancia en una regulación proporcionada. En el caso preciso de la figura 13, la utilización del modelo de ratones ko para el gen PPAR alfa ha permitido afirmar la importancia de este receptor como mediador de los efectos metabólicos de la composición según la invención.

30 En efecto, la limitación de la ganancia de peso, la estabilización del índice de triglicéridos plasmáticos así como el aumento del metabolismo oxidativo (aumento del consumo de oxígeno unido a un aumento de la producción de calor) observado en los ratones macho LDLrko tratados durante 10 meses con la composición según la invención desaparecen desde que el gen PPAR alfa está invalidado en este mismo linaje de los ratones, reflejados doblemente deficientes tanto para LDLr como PPAR alfa. Así, la experiencia cuyos resultados se representan en las figuras 13a, b, c y d tiene como objetivo verificar si los efectos metabólicos de la composición según la invención son dependientes de una activación del receptor PPAR alfa.

35 Dos grupos de ratones macho LDLr ko-PPAR alfa ko han recibido desde la edad de 2 meses o la composición según la invención incorporada en el alimento para el primer grupo o el placebo igualmente incorporado en el alimento para el segundo grupo. Los dos grupos experimentales han recibido siempre la misma cantidad de alimento. Se han pesado regularmente durante 10 meses de tratamiento, se ha extraído su sangre por punción retroorbital en estado alimentado y se hacen pasar una temporada en cajas individuales calorimétricas al final del tratamiento. La figura 13 muestra que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos experimentales tratados y de control para los ratones deficientes en PPAR alfa, ambos sobre el plan de la evolución del peso corporal (figura 13a) que sobre el plan de la estabilización de los índices de triglicéridos plasmáticos (figura 13b), del consumo de oxígeno (figura 13c) y de la producción de calor (figura 13d). Los efectos metabólicos observados precedentemente en los ratones macho LDLrko que desaparecen en los ratones macho LDLr ko-PPAR alfa ko nos permite afirmar la importancia primordial de PPAR alfa en la eficacia de la composición según la invención que se revela así que es un ligando natural de este receptor. Siendo PPAR alfa un protagonista principal del catabolismo oxidativo de los lípidos, los efectos de la composición según la invención sobre el peso corporal, el índice de triglicéridos y el metabolismo oxidativo pueden explicarse así por una activación directa de PPAR alfa por la composición según la invención mise realizada por la experiencia 14 (descrita más adelante).

50 *La figura 14* ilustra la activación en células de PPAR alfa por la composición según la invención con un efecto-dosis que confirma esta activación.

Un ensayo de transactivación es un ensayo que permite afirmar con certeza que una sustancia proporcionada activa directamente un factor de transcripción. PPAR alfa es un receptor nuclear que, una vez activado, controla la transcripción de un cierto número de genes.

55 Para efectuar este ensayo de transactivación, se han transfectado células NIH3T3 (corrientemente utilizadas para

este tipo de ensayo) por un plásmido con un gen de Luciferasa bajo el control de un promotor (5xUAS) que no puede ser activado más que por un factor de transcripción exógena (GAL4) que se transfecta en estas mismas células o solo o asociado al ámbito del enlace del ligando de PPAR alfa (GAL4-alfa LBD). En estas mismas células, se introduce igualmente la Renilla como control de la transfección y por lo tanto el nivel de expresión permite normalizar el de la Luciferasa. Así, para todos los cultivos celulares transfectados por Luciferasa, Renilla y GAL4, no ha habido casi ninguna activación de la transcripción de la Luciferasa después de la adición de la composición según la invención en el medio de cultivo, aunque las transfectadas por Luciferasa, Renilla y GAL4-alfa LBD han registrado una expresión de la Luciferasa que aumenta proporcionalmente con el aumento de la dosis de la composición según la invención en el medio de cultivo. Así, la composición según la invención activa directamente PPAR alfa uniéndose en el ámbito de enlace de ligando e induce así la expresión de los genes objetivo de este receptor nuclear y factor de transcripción, como lo muestra la figura 15 (descrito más adelante).

La figura 15 ilustra la activación de PPAR alfa por la composición según la invención que se traduce por una sobreexpresión de todos los genes objetivo por tanto la transcripción depende de esta activación.

La sobreexpresión de los genes objetivo de PPAR alfa demuestra su activación en los ratones macho OB/OB tratados por la composición según la invención durante 4 semanas frente a control.

Dos grupos de ratones macho OB/OB han recibido desde la edad de 2 meses o la composición según la invención incorporada en el alimento para el primer grupo o el placebo igualmente incorporado en el alimento para el segundo grupo. Los dos grupos experimentales han recibido siempre la misma cantidad de alimento. Después de un mes de tratamiento, se han disecado los ratones y se han extraído muestras de músculo esquelético para analizar el perfil de expresión genética inducido por la composición según la invención en este tejido.

Entre los genes inducidos por la composición según la invención en el músculo, todos aquellos cuya expresión depende de la activación de PPAR alfa son sobreexpresados (Rakhshandehroo M., Sanderson LM., Matilainen M., Stienstra R., Carlberg C., de Groot PJ., Müller M., Kersten S., Comprehensive Analysis of PPARalfa-Dependent Regulation of Hepatic Lipid Metabolism by Expression Profiling. PPAR Res. 2.007; 2.007:26839.). Todos estos genes están implicados en la captación de ácidos grasos por el músculo y su oxidación, tanto a nivel mitocondrial como peroxisomal.

Así, la composición según la invención induce el catabolismo de los lípidos y su utilización como sustrato energético por el músculo. Este aumento de la utilización de los lípidos por el músculo está de acuerdo con el aumento de la resistencia muscular descrita en el ejemplo 8. En efecto, durante los ejercicios de resistencia el músculo utiliza preferiblemente los lípidos como sustrato energético y recíprocamente un aumento de la utilización de los lípidos por el músculo lo hace pues más resistente. Otras explicaciones que se pueden aportar a este aumento de la resistencia muscular son un aumento de la troficidad y contractilidad musculares.

La figura 16 ilustra el aumento de la expresión de los genes que controlan la troficidad, la unión neuromuscular y la contractilidad muscular por la composición según la invención frente a control.

Para la experiencia por lo tanto uno de los resultados se representa en la figura 16, dos grupos de ratones macho OB/OB han recibido desde la edad de 2 meses o la composición según la invención incorporada en el alimento para el primer grupo o el placebo igualmente incorporado en el alimento para el segundo grupo. Los dos grupos experimentales han recibido siempre la misma cantidad de alimento. Después de un mes de tratamiento, se han disecado los ratones y se han extraído muestras de músculo esquelético para analizar el perfil de expresión genética inducido por la composición según la invención en este tejido.

El aumento de la resistencia por la composición según la invención (véase el ejemplo 13) se puede explicar por fibras musculares de mejor calidad gracias al enriquecimiento de la expresión de los genes CCDC28B y CCDC98 que favorecen la formación de haces musculares sólidos que resistirán así mucho tiempo más a las microlesiones inducidas por un ejercicio de resistencia. Uno de los genes más esenciales para la troficidad muscular es HRAS cuya ausencia está en el origen del síndrome dismórfico de Costello, caracterizado por tendones finos y un riesgo de cáncer del músculo de 15%. En los animales tratados por la composición según la invención, la expresión del gen HRAS está enriquecido más de 5 veces frente al control.

El gen PDIA6 cuya expresión es casi 5 veces más enriquecido en los animales que han recibido la composición según la invención frente a control participa en la síntesis de nuevas proteínas musculares que permitirán una reparación eficaz y rápida de las microlesiones ya citadas. Un aumento de la resistencia implica igualmente una buena capacidad contráctil. Así, la expresión de proteínas contráctiles llave como ACTC1 y MYBPH está enriquecido más de 5 veces en los animales tratados por la composición según la invención frente al control. Una buena capacidad contráctil dependiente de un buen funcionamiento de la placa de unión neuromuscular, es muy lógico que la expresión de los genes tales como PKP2 y ZNRF2, implicados en la transmisión del influjo nervioso al músculo, esté enriquecido en los animales tratados. La composición según la invención se posiciona por lo tanto como un tratamiento de apoyo de distrofias musculares y entre otras las debidas a una bajada de la transmisión

neuromuscular o simplemente a una inmovilización prolongada (como durante una fractura), facilitando una recuperación rápida del buen funcionamiento muscular durante los ejercicios de reeducación.

**Ejemplo 17** : Efectos genómicos de la composición según la invención

A. El músculo es el objetivo principal de la acción genómica de la composición según la invención

5 Desarrollo de la experiencia :

Se han alimentado ratones obesos de tipo Ob/ob durante 4 semanas con una dieta estándar conteniendo o no la composición según la invención. El Ácido Ribo Nucleico (ARN) que contiene la información relativa a la expresión de los genes se ha extraído del hígado, el músculo gastrocnemius-soleus y del tejido adiposo blanco epididimal. Estos ARN han sido purificados, marcados e hibridados en chips de Affymetrix Mouse Genome 430 2.0. El análisis estadístico de los datos se ha efectuado utilizando el lenguaje de programación estadística R (R Core, 2.004, <http://www.R-proiect.org>). Los datos han sido normalizados para cada tejido por separado utilizando RMA (Irizarry, R. A., et al., 2.003), y los genes regulados por la composición según la invención han sido identificados por modelización lineal con el programa *limma* (Smyth, G. K... 2.004).

Resultados:

15 La figura 17 A muestra que la composición según la invención actúa principalmente sobre el músculo. Los genes regulados han sido seleccionados de manera que tengan un índice de fasos positivos inferior a 10%. 386 genes se expresan de maneras diferenciales en el músculo, pero ninguno en el hígado o el tejido adiposo. Sin embargo, esta experiencia no permite excluir otros órganos objetico no ensayados. Finalmente, este estudio no puede excluir que la composición según la invención induce una modificación estructural del ARN o una modificación de la síntesis o de la estructura de las proteínas del hígado o del tejido adiposo, así como un efecto sobre la expresión de un número escaso de genes que habría podido faltar debido a la falta de potencia del ensayo estadístico.

B. La composición según la invención actúa sobre los genes implicados en la actividad metabólica del músculo

Desarrollo de la experiencia:

25 Se ha ensayado si los genes que pertenecen a una ruta metabólica o de señalización particular eran sobreexpresados o infraexpresados sistemáticamente después de tratamiento con la composición según la invención. Para eso, se ha efectuado un análisis llamado de enriquecimiento de grupos de genes (« gene set enrichment analysis ») similar al propuesto por Mootha et al (2.003). Sin embargo se ha aportado una modificación para poder calcular los resultados de enriquecimiento a partir de valores estadísticos calculados por el programa *limma*. La significación de los resultados se ha estimado por permutaciones aleatorias de las muestras para estimar la distribución nula de los valores. Los grupos de genes que representan las vías celulares canónicas proceden de la base de datos « Molecular Signatures Database » (MSigDB, [www.broad.mit.edu/gsea/msigdb/](http://www.broad.mit.edu/gsea/msigdb/)).

Resultados:

35 El análisis de enriquecimiento de grupos de genes indica que la composición según la invención provoca una alteración significativa de 26 vías canónicas. Entre éstas, varias vías metabólicas están afectadas : el metabolismo del piruvato, el ciclo de Krebs, la fosforilación oxidativa, las rutas del metabolismo de los ácidos grasos butanoato, propanoato y pantotenato, así como la biosíntesis de acetil-CoA (Figura 17B). Esto muestra un aumento general de la capacidad metabólica de las células musculares bajo tratamiento con la composición según la invención. Un aumento de la actividad metabólica de las mitocondrias produce un estrés oxidativo (« especies de oxígeno reactivas », ROS, por sus siglas en inglés) que deteriora la célula. Sin embargo, en los ratones tratados con la composición según la invención, se observa un aumento del ARN codificador para las superóxido dismutasas 2 y 3 que son los reguladores principales de las ROS y que catalizan su degradación. Estas enzimas forman parte de la « ruta de longevidad ». Varias vías de señalización intracelulares están afectadas también positivamente por la composición según la invención (las vías Biopeptides, Spry, Pyk2, Igf-1, Il-6, Egf, fMLP, p38 y GPCR). Esto es contrario a lo que pasa durante el síndrome de resistencia a la insulina o se observa una defectuosidad de estas vías de señalización.

45 **Referencias**

Irizarry, R. A., et al. (2.003). Exploration, Normalization, and Summaries of High Density Oligonucleotide Array Probe Level Data. *Biostatistics* 4: 249-64.

Mootha VK, et al. (2.003). PGC-1 alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet.* 34: 267-73.

50 Smyth, G. K.. 2.004. Linear models and empirical Bayes methods for assessing differential expression in microarray experiments. *Stat. Appl. Genet. Mol. Biol.* 3: 3 .

**C) Estudios clínicos preliminares en el hombre**

Los presentes estudios se conducen sobre una población de adultos que responden a los siguientes criterios:

- Hombre y mujer, cualquiera que sea el sexo, la edad se debe encontrar entre 18 y 80 años.
- Después e fracaso del régimen higiénico-dietético sobre un periodo de 3 meses
- 5 - Personas que presentan un colesterol total  $\geq 2,30$  g/l (6,05 mmol/l), LDL-C  $\geq 1,50$  g/l (3,9 mmol/l) y/o de triglicéridos  $\geq 1,50$  g/l (1,69 mmol/l)
- El ejercicio físico y la toma de complementos alimentarios deben ser estables e iguales durante el periodo del estudio
- 10 - La toma de alimentos con una acción sobre la bajada de colesterol: salvado de avena, proteínas de soja superiores a 10 g/d se debe fijar al menos 3 meses antes del comienzo del estudio y no se debe cambiar durante el periodo del estudio.

Se excluyen de los presentes estudios las siguientes personas :

- Portadores de una hipercolesterolemia familiar conocida y severa.
- 15 - Demandantes de un tratamiento medicamentoso hipolipemiante; resinas, fibratos, estatinas, ácido nicotínico, es necesario después de la detención del producto.
- Tomando estanoles, inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol, omega3
- Mujeres embarazadas
  - Personas que padecen una enfermedad cancerosa o que no se juzgan aptas para seguir la intervención nutricional
  - 20 - Personas que padecen diabetes 1 (no siendo el periodo de estudio bastante largo para obtener la regulación)
- Que no tengan 18 años

**Ejemplo 18 : Metabolismo de los lípidos utilizando una composición de la invención según el ejemplo 1**

25 La intervención nutricional es un estudio aleatorio, abierto un periodo de ensayo de 12 semanas y realizada sobre una población de 104 adultos (45 hombres y 59 mujeres) de edad media: 60,7 años, que presentan a J0 un índice medio de colesterol de 2,76 g/l (7,26 mmol/l) y LDL-C 1,9 g/l (4,94 mmol/l). Esta población de adultos se reparte en 2 grupos:

- Hipercolesterolemia aislada (75 casos)
- Hiperlipidemia mixta (29 casos)

30 Durante el periodo estudiado, los pacientes no modifican sus hábitos alimenticios anteriores.

Desde el primer día del estudio, la composición obtenida según el ejemplo 1 se toma cotidianamente (mínimo 2 cucharadas soperas) en cada comida, con los consejos de utilización sistemáticos para todas las preparaciones culinarias (condimento y frituras).

35 Se efectúan controles sanguíneos a J0 después a las 4, 8 y 12 semanas (CT, LDL-C, HDL, TG) así como un examen clínico (peso, tamaño, TA) y un control de la conformidad.

Los resultados obtenidos se reúnen en la siguiente tabla 1:

Tabla 1

Bajada media de CT - LDL-C – TG concerniente al 81% de casos estudiados	
Población global (104 adultos)	bajada media de CT : 19%
	bajada media de LDL-C : 24%

Hipercolesterolemia aislada (75 casos)	bajada media de CT : 18,3% bajada media de LDL-C : 24,8%
Hiperlipidemia mixta (29 casos)	bajada media de CT : 19,5% bajada media de LDL-C : 23,7% bajada media de TG : 35,5%

En el 19 % de los casos pocas o ningunas respuestas revelan ser portadores de patologías tiroideas o diabéticas. Sin embargo el proseguimiento del seguimiento más allá de las 12 semanas muestra una mejora progresiva de los valores de CT y LDL-C en el 30% de los casos.

5

**Ejemplo 19: Metabolismo de los lípidos en composición de la intervención según el ejemplo 3**

Los criterios de inclusión y exclusión son idénticos en el estudio precedente. La intervención nutricional es un estudio realizado en un periodo de ensayo de 4 semanas en una población de 35 adultos (13 hombres y 22 mujeres) de edad media: 61,1 años, presentando para J0 un índice medio de colesterol de 2,85 g/l (7,5 mmol/l) y LDL-C de 2,02 g/l (5,25 mmol/l). Desde el primer día del estudio, la composición obtenida según el ejemplo 3 se toma cotidianamente mañana y tarde fuera de las comidas. Los controles clínicos y biológicos (J0 y 4 semanas) son idénticos. Los resultados obtenidos se reagrupan en la tabla 2 siguiente:

10

**Tabla 2**

<b>Bajada media de CT - LDL-C - TG concerniente al 80% de los casos estudiados</b>	
Población global (35 adultos)	bajada media de CT : 18,5%
	bajada media de LDL-C : 24%
Hipercolesterolemia aislada (15 casos)	bajada media de CT : 19,6% bajada media de LDL-C : 24%
Hiperlipidemia mixta (13 casos)	bajada media de CT : 17,3% bajada media de TG : 49%

15 En el 20% de los casos pocas o ningunas respuestas revelan ser portadores de patologías tiroideas, cardiovasculares o diabéticas. Sin embargo, el proseguimiento del seguimiento más allá de las 4 semanas muestra una mejora progresiva de los valores de CT y LDL-C en el 34% de los casos.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición destinada a la regulación del metabolismo de los lípidos en el hombre y el animal caracterizada por que dicha composición comprende por 100 g/100 ml la combinación de:
- 5 • 7 µg a 700 µg de al menos dos aceites vegetales seleccionados entre: aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva y aceite de onagra,
  - 10 µg a 1.000 µg de minerales cargados positivamente elegidos entre sodio, magnesio y calcio,
  - 10 µg a 1.000 µg de metales elegidos entre cinc y hierro,
  - 7 µg a 700 µg de levaduras o extractos de levadura procedentes del género *Saccharomyces cerevisiae*, caracterizado por que dichas levaduras o extractos de levadura están enriquecidos en Selenio,
  - 10 • 7 µg a 700 µg de champiñones o extractos de champiñón Shiitaké (micelio)
  - 6 µg a 600 µg de al menos dos extractos vegetales de planta elegidos entre: hinojo marino, ajo y Vid,
  - 8 µg a 800 µg de al menos una vitamina elegida entre las vitaminas A, B1, B9, C, E, F y PP
  - 7 µg a 700 µg de aceite animal y Copra (Cocos nucifera)
  - 15 • 6 µg a 600 µg de al menos un alga elegida entre *Palmaria palmata* (Dulse), *Chondrus crispus* (Carragenina) y *Fucus vesiculosus* (Fuco),
- y un excipiente farmacéutico y/o alimentario autorizado.
2. Composición destinada a la regulación del metabolismo de los lípidos en el hombre y el animal según la reivindicación 1, caracterizada por que el aceite animal consiste en aceite de pescado de mares fríos (*Oleum Piscis mare fresca*).
- 20 3. Composición destinada a la regulación del metabolismo de los lípidos en el hombre y el animal según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por que dicha composición contiene al menos dos vitaminas elegidas entre las vitaminas A, B1, B9, C, E, F y PP.
4. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende por 100 g/100 ml de :
- 25 • 7 µg a 700 µg de aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva(s), aceite de onagra,
  - 10 µg a 1.000 µg de sodio, magnesio y calcio,
  - 10 µg a 1.000 µg de cinc y hierro,
  - 7 µg a 700 µg de levaduras o extractos de levadura de *Saccharomyces cerevisiae*, enriquecidos en Selenio,
  - 7 µg a 700 µg de micelio o de extracto de micelio de Shiitake,
  - 30 • 6 µg a 600 µg de hinojo marino, ajo y vid,
  - 8 µg a 800 µg de vitaminas A, B1, B9, C, E, F y PP
  - 7 µg a 700 µg de aceite de pescado de mares fríos y Copra,
  - 6 µg a 600 µg de *Palmaria palmata* (Dulse), *Chondrus crispus* (Carragenina) y *Fucus vesiculosus* (Fuco)
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende además excipientes o aditivos, tales como: agentes edulcorantes, estabilizantes, conservantes, colorantes, emulsionantes o gelificantes, potenciadores de sabor, acidificantes, aromas.
- 35 6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que se presenta en forma sólida, líquida, aceite, de gel, tiras, pasta, polvo o goma.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que se adapta a una administración oral.
- 40 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, como complemento o aditivo alimentario, destinada a ser incorporable en todos los tipos de soporte alimentario y/o bebidas.

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, como medicamento.
10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su utilización como medicamento o como producto nutricional destinado a la regulación del metabolismo de los lípidos en el hombre o el animal.
- 5 11. Composición según la reivindicación 10, caracterizada por que la regulación del metabolismo de los lípidos consiste en el cuidado y/o la regeneración del organismo humano o animal por la reequilibración y la redinamización de las funciones generales de dicho metabolismo que comprende:  
la estimulación del consumo de los lípidos por el organismo y/o  
la disminución del índice plasmático del colesterol y/o los triglicéridos,
- 10 12. Composición según las reivindicaciones 10 y 11, para su utilización para el tratamiento o la prevención del síndrome metabólico, la formación de placas de ateroma, la esteatosis hepática y/o las enfermedades cardiovasculares.
13. Composición según la reivindicación 12, caracterizada por que el síndrome metabólico comprende las enfermedades asociadas al control del peso tales como la obesidad, el adelgazamiento o la estabilización de la masa grasa corporal.
- 15 14. Composición según la reivindicación 11, caracterizada por que la estimulación del consumo de los lípidos por el organismo favorece el aumento del metabolismo oxidativo y del consumo de oxígeno.
15. Composición según la reivindicación 14, caracterizada por que dicha composición mejora la resistencia.
16. Utilización no terapéutica de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la nutrición animal o humana.
- 20 17. Composición según la reivindicación 10, caracterizada por que participa en la bajada del índice plasmático del colesterol y/o los triglicéridos.
18. Composición según la reivindicación 10, caracterizada por que participa en la disminución de la absorción intestinal de los lípidos alimentarios.
- 25 19. Composición según la reivindicación 10, caracterizada por que participa en el aumento de la motricidad muscular mejorando la troficidad y la contractilidad del músculo.

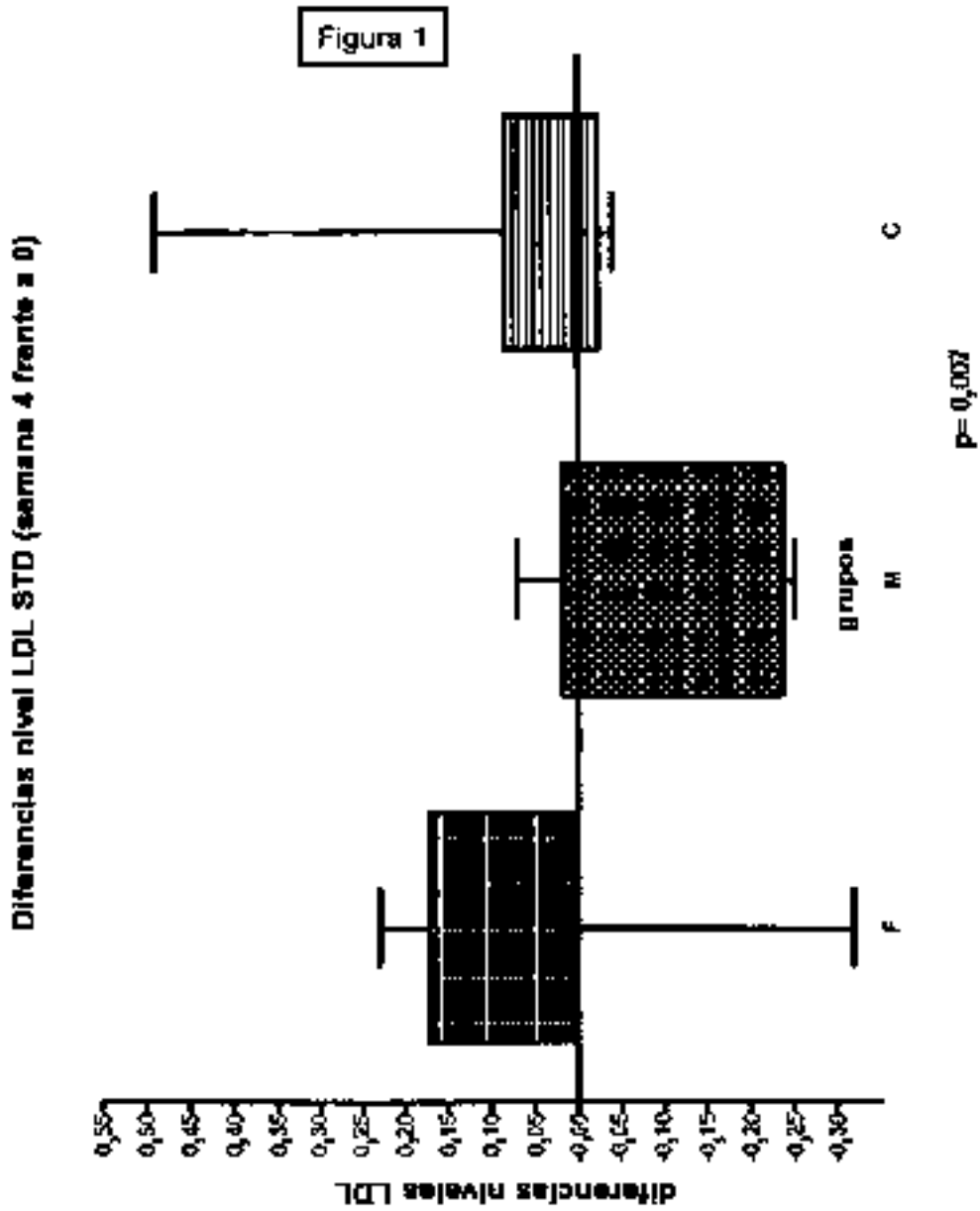
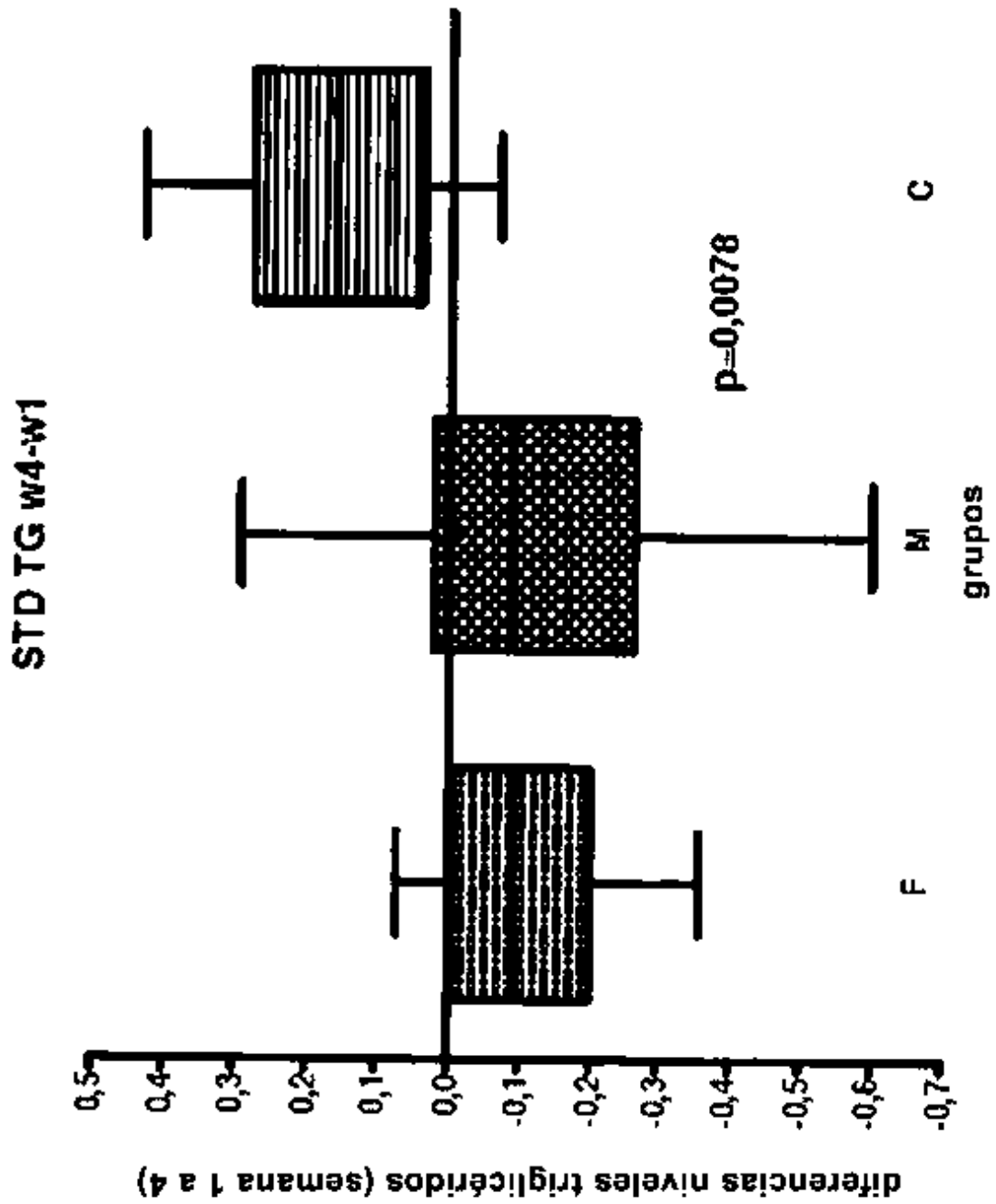




Figura 2



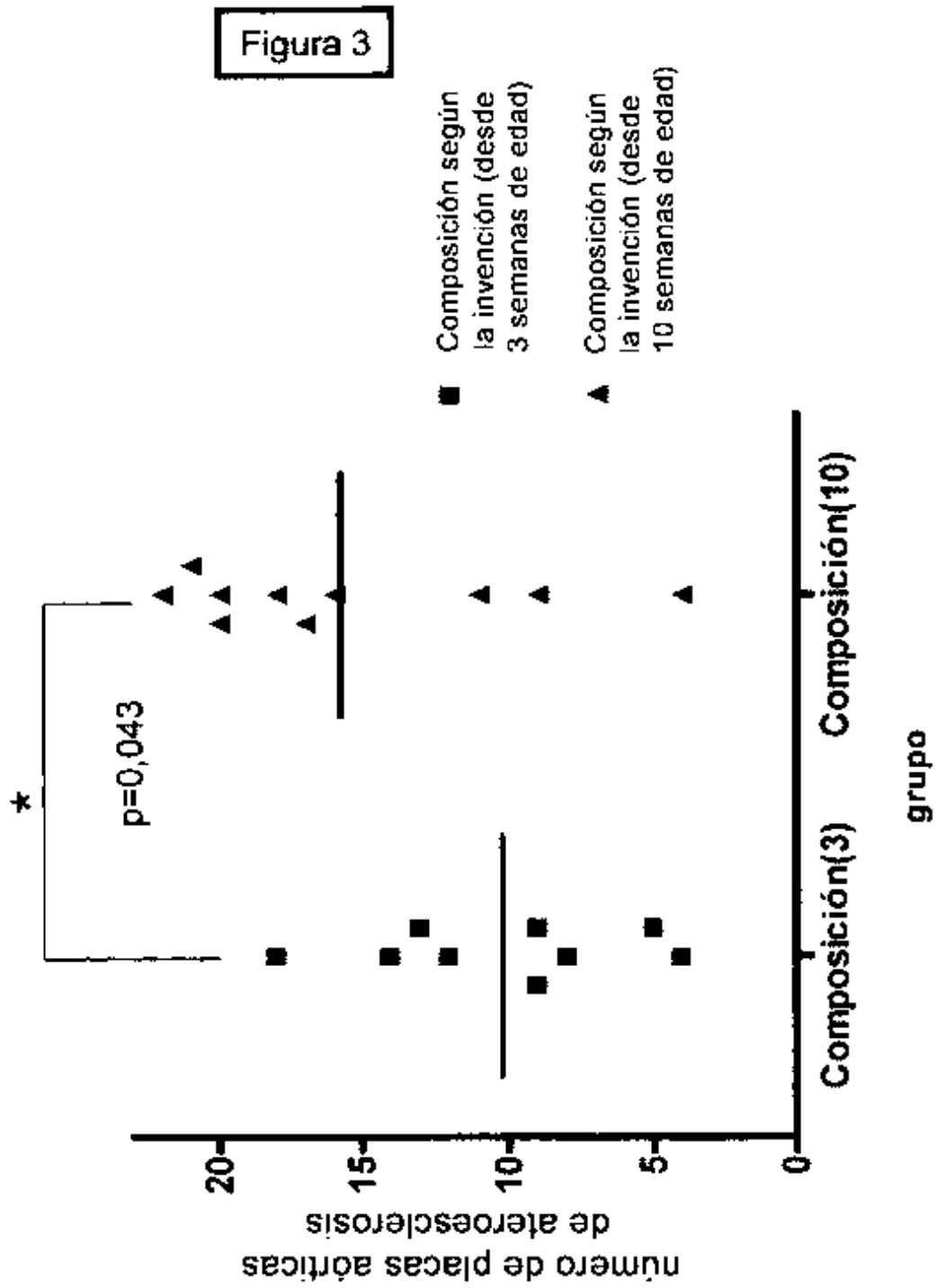
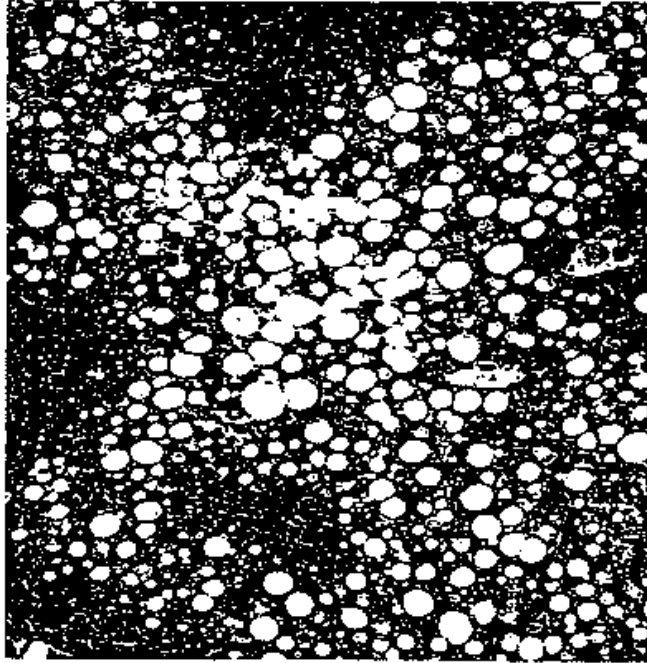
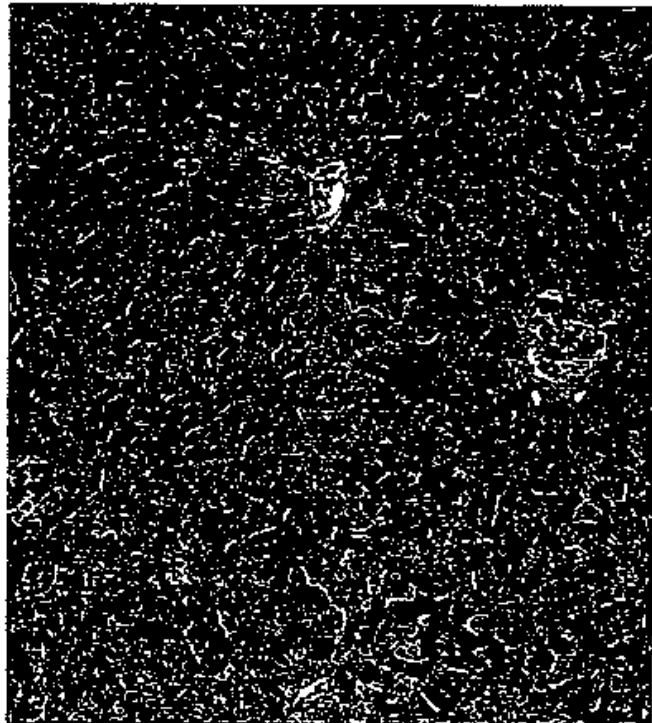


Figura 4



Control



Composición según la invención

Figura 5

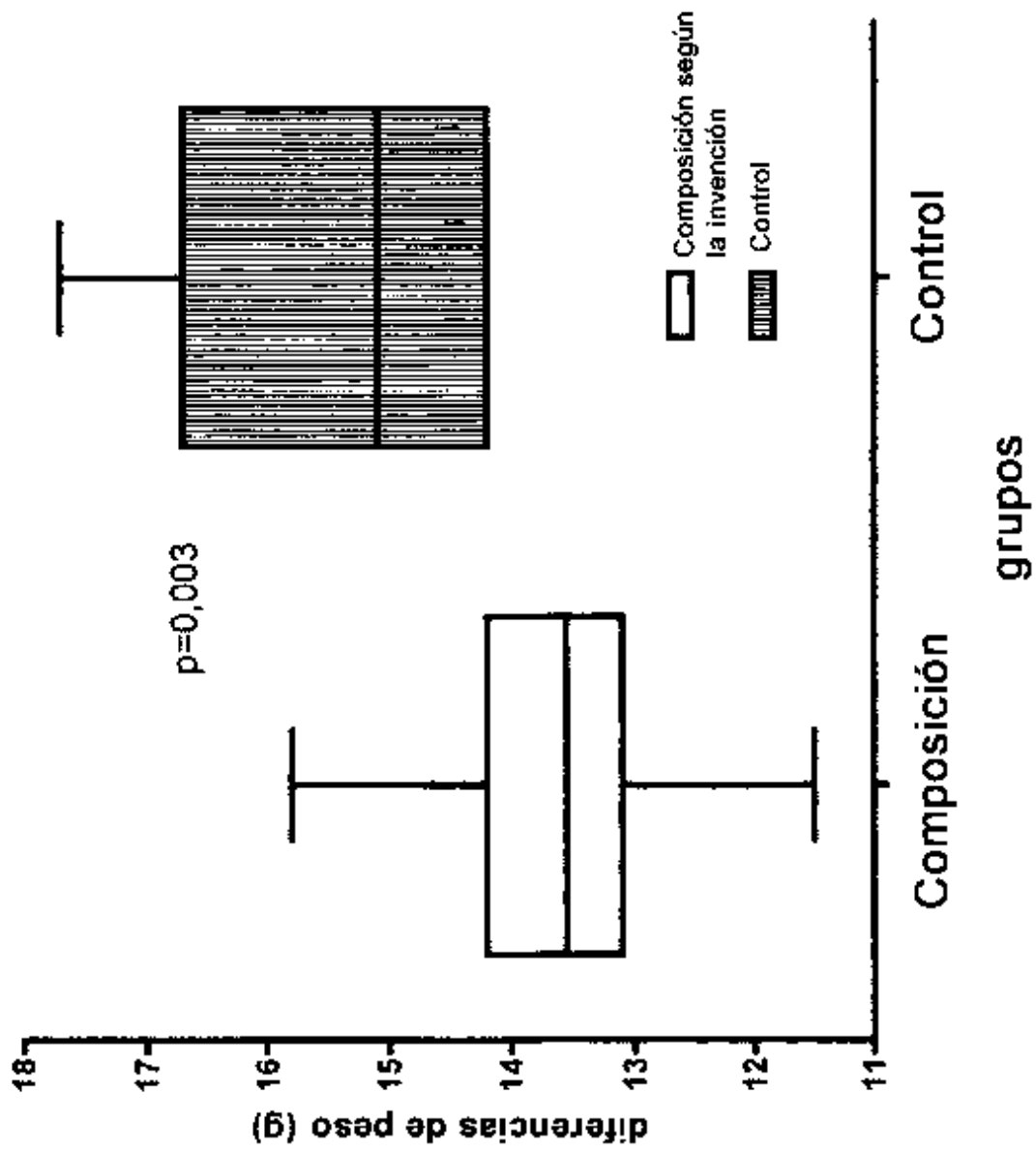


Figura 6a

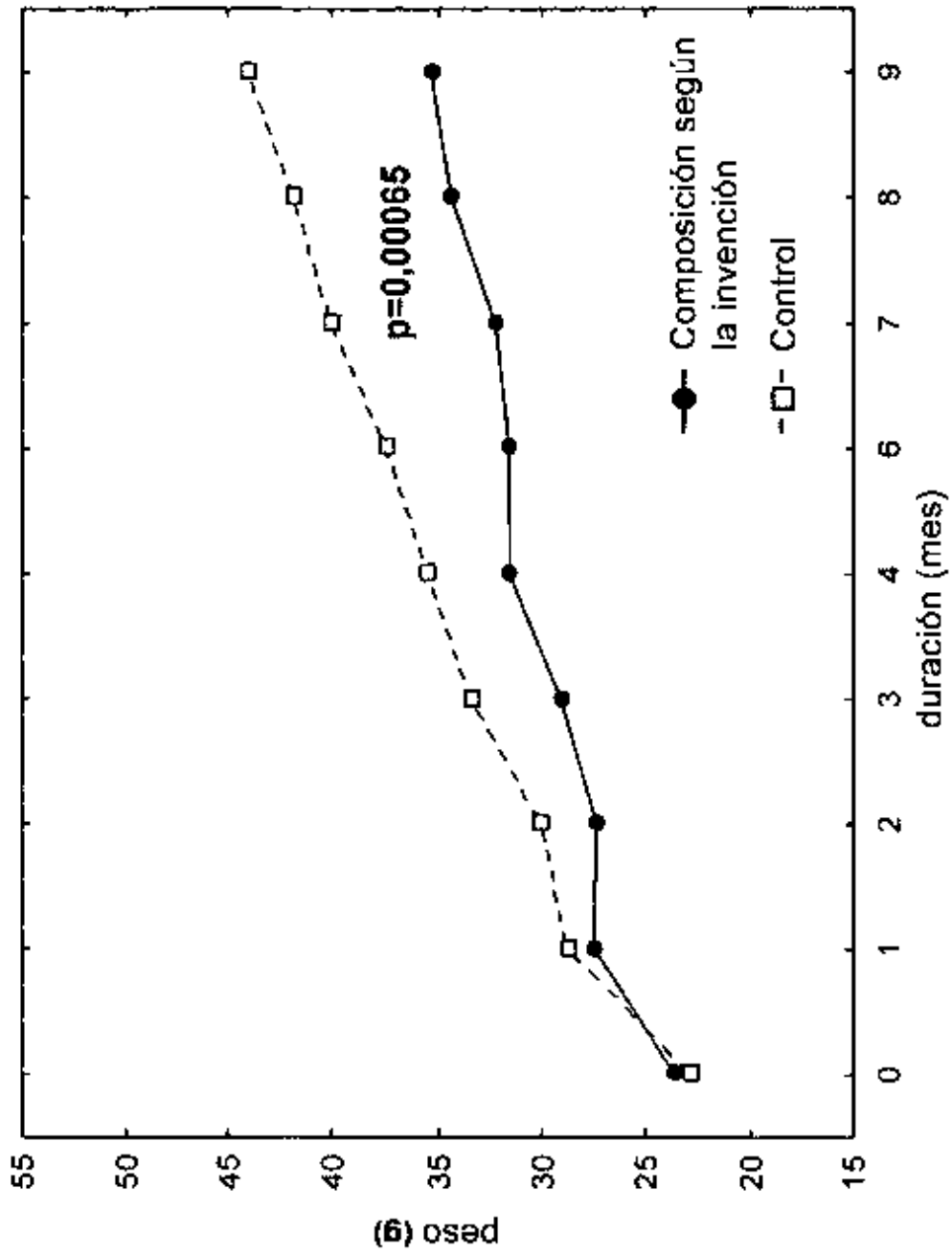
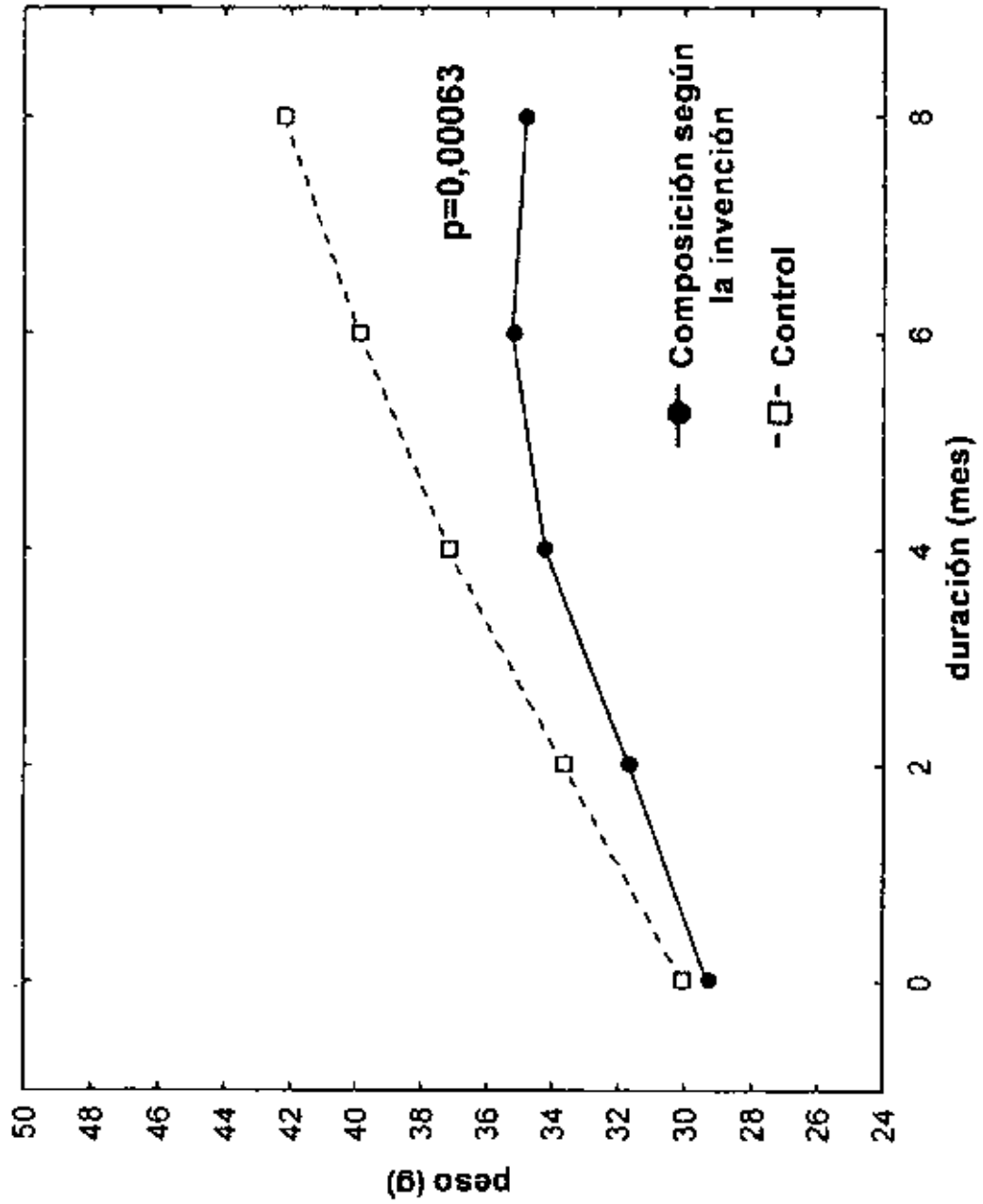


Figura 6b



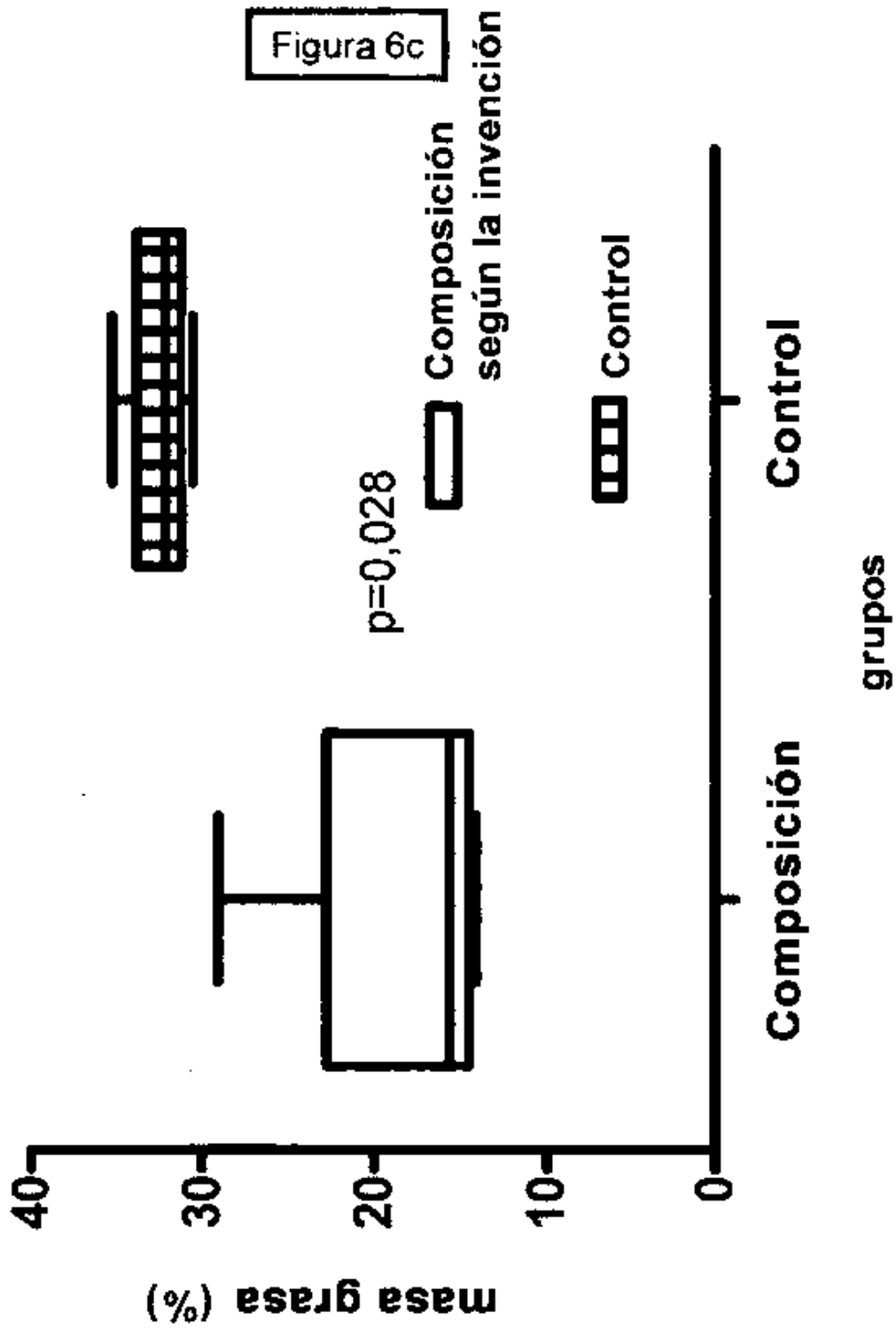


Figura 6d

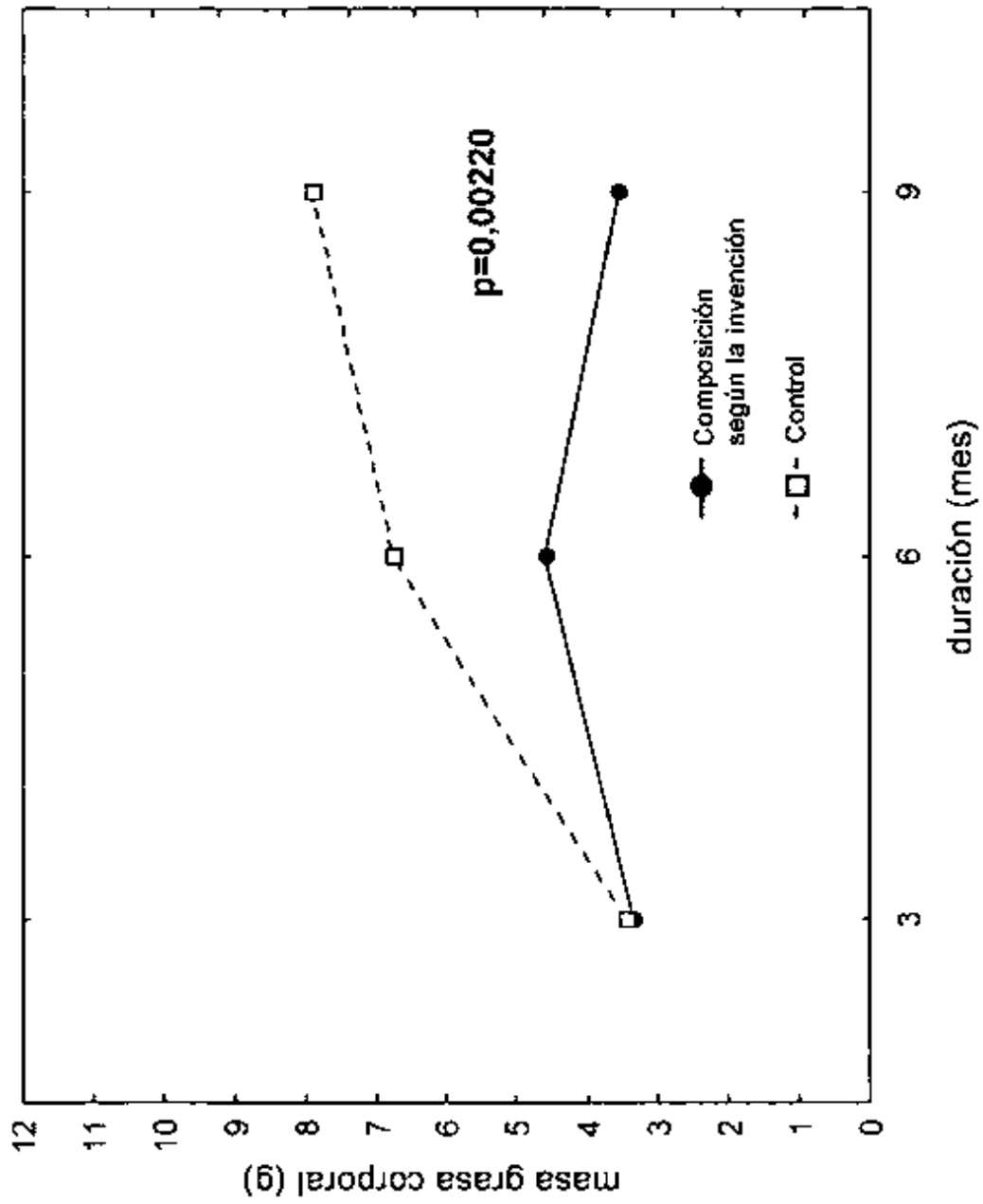
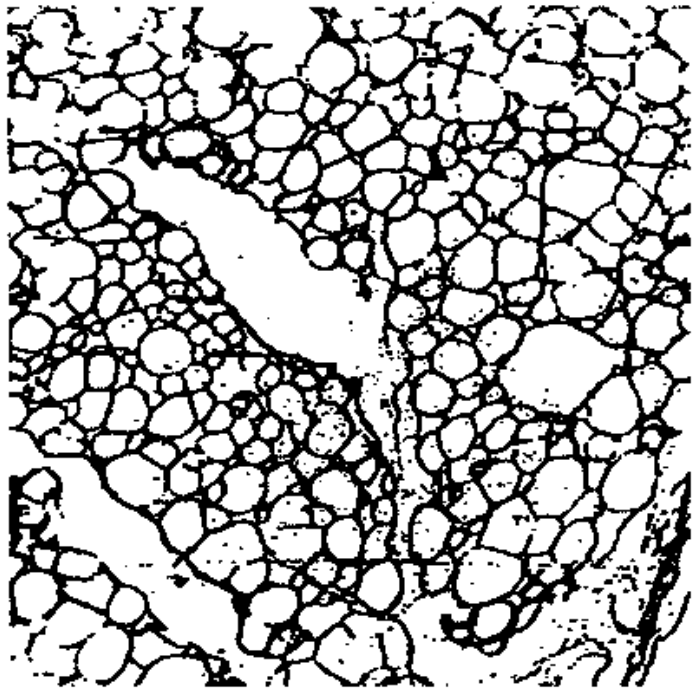
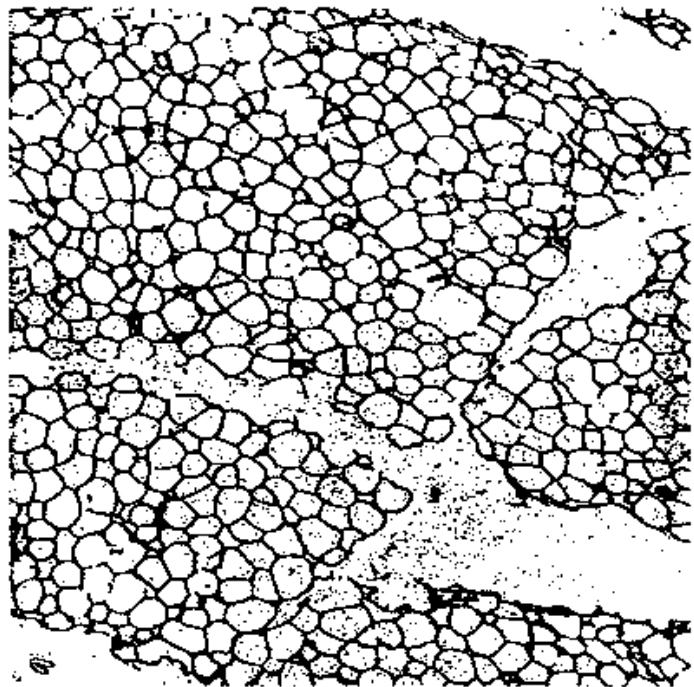




Figura 6e



Control



Composición según la invención

Figura 6f

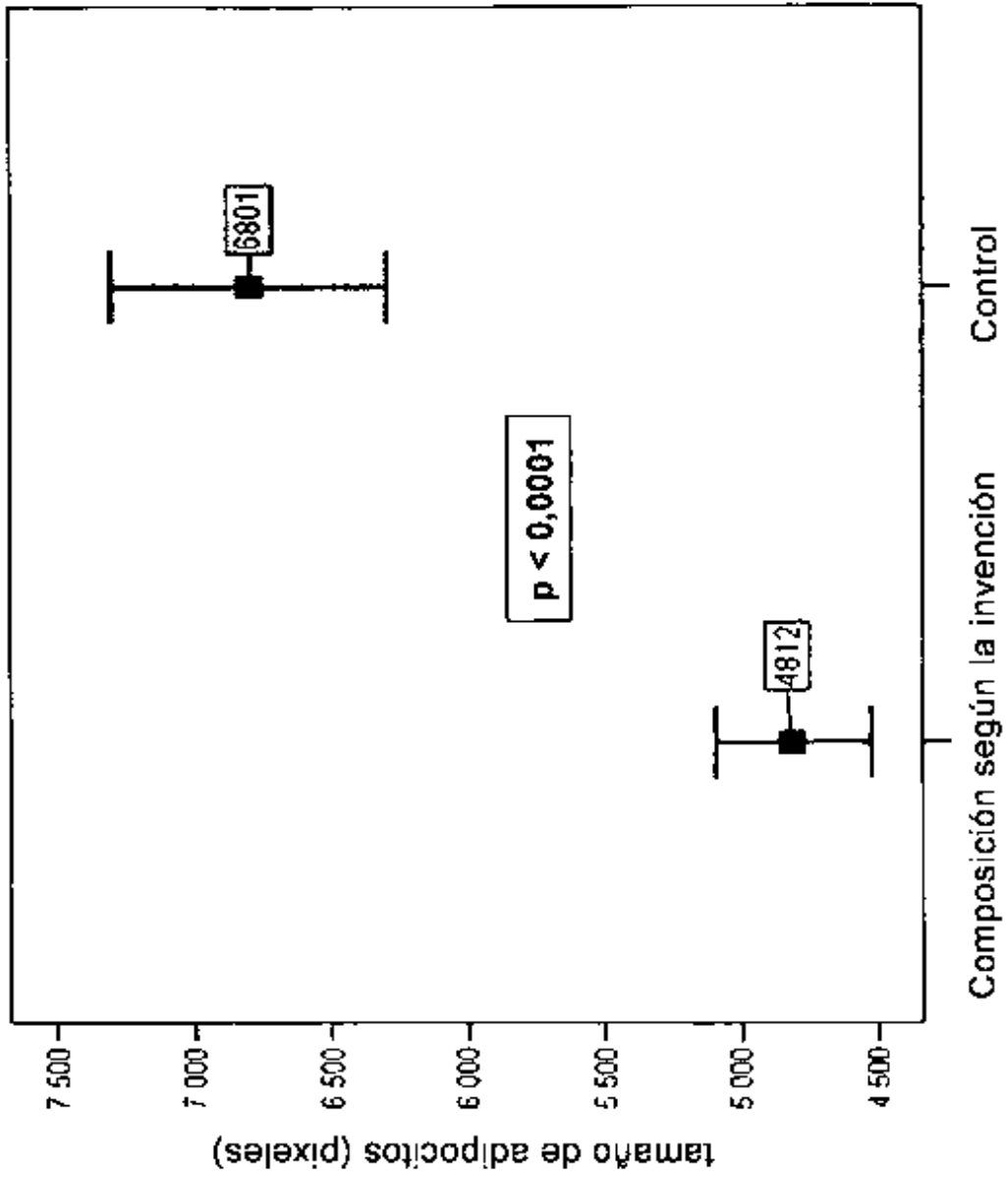


Figura 7a

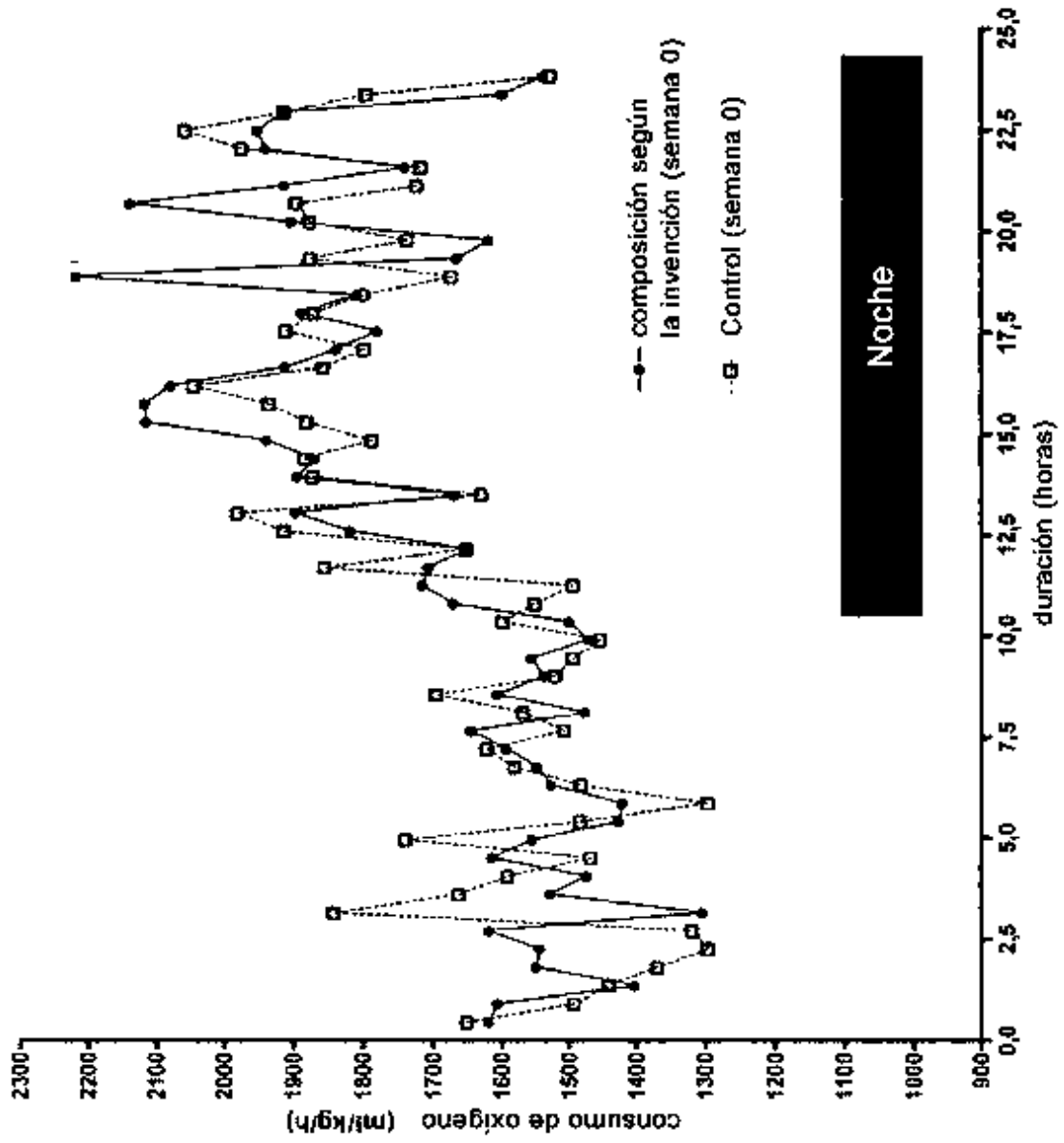


Figura 7b

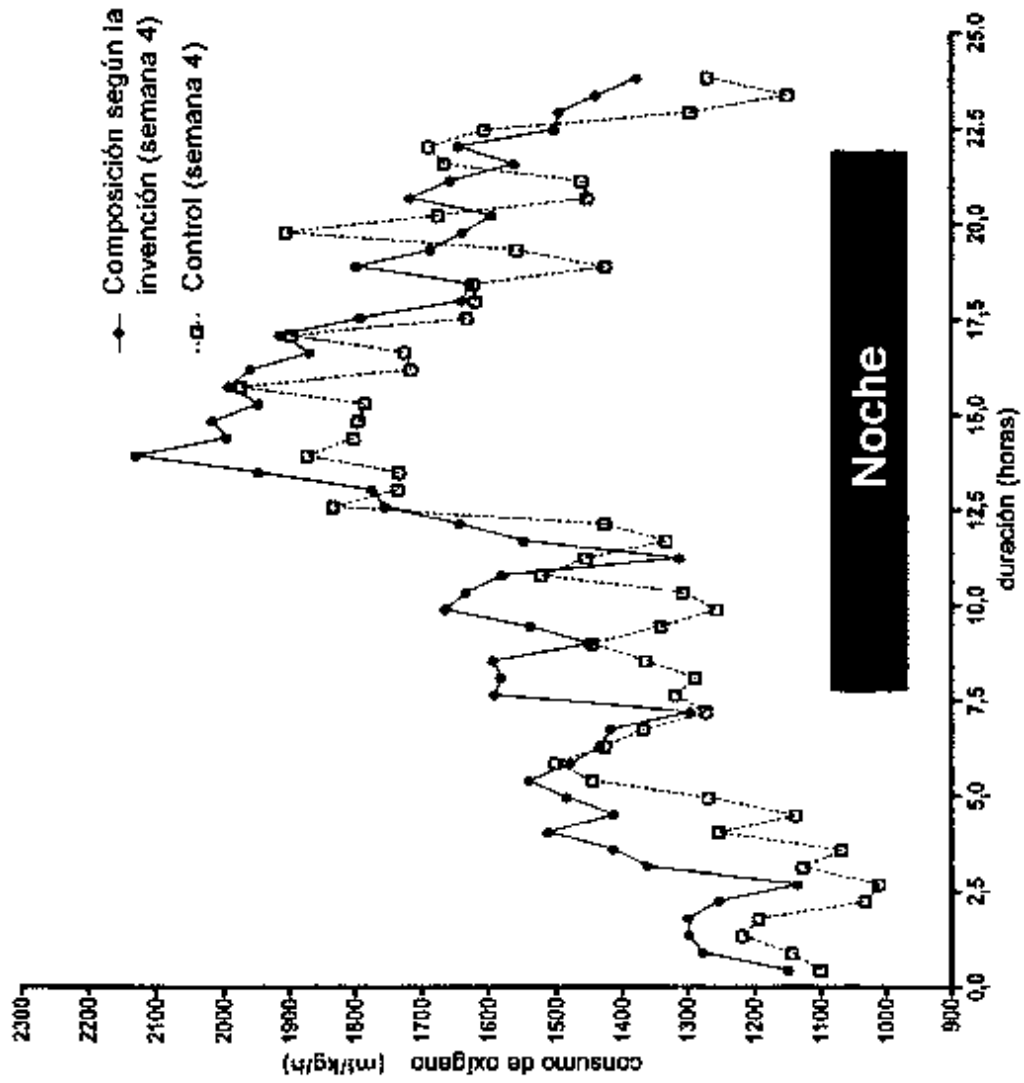
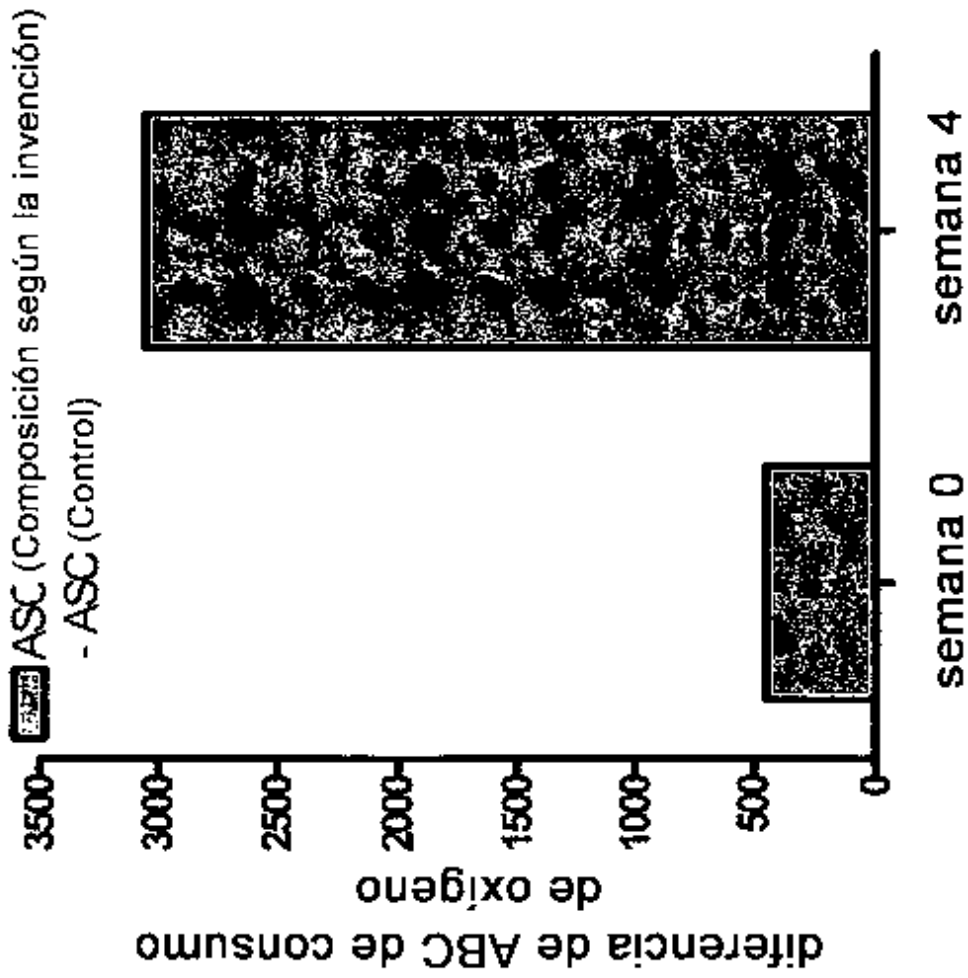
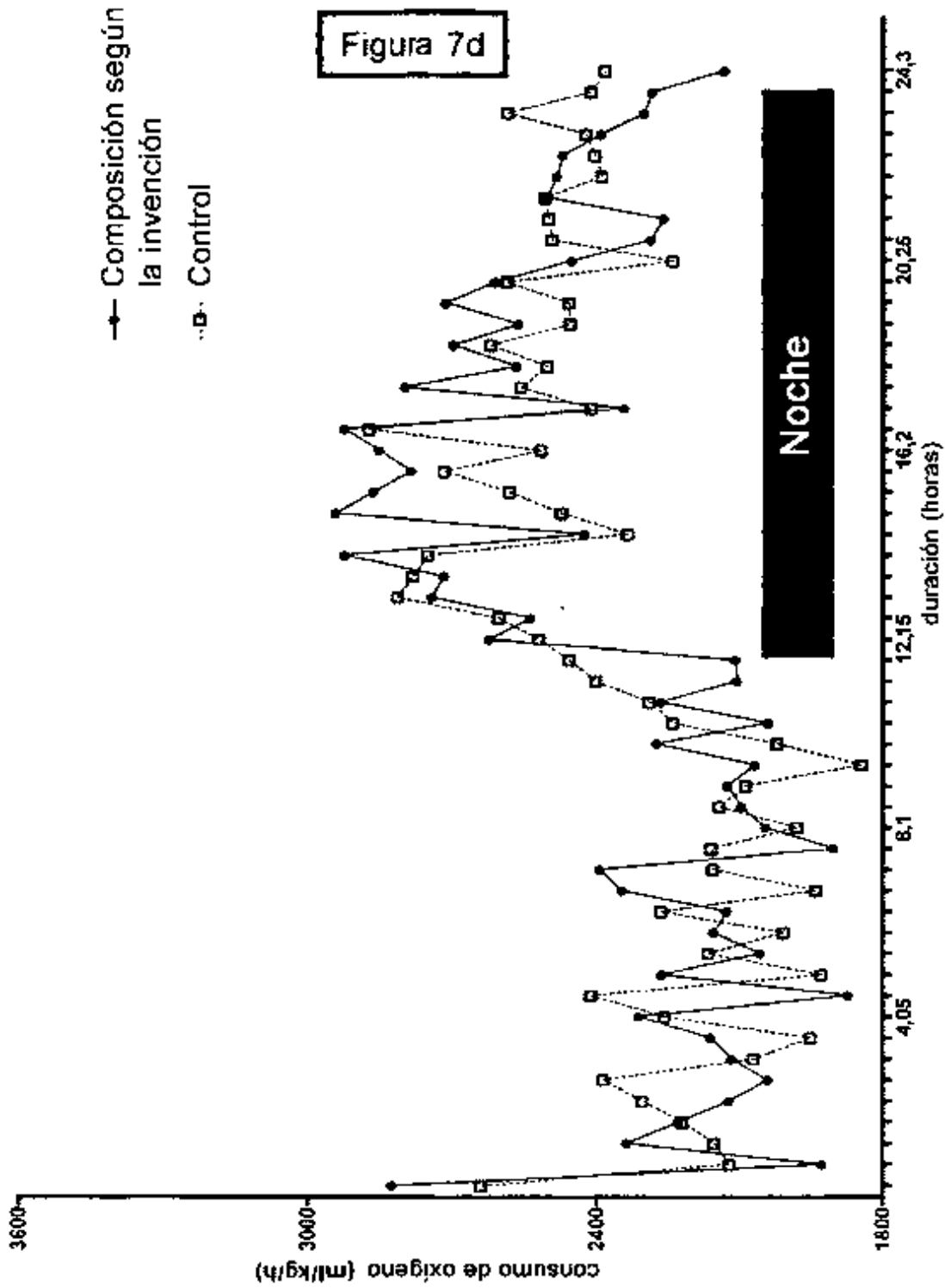
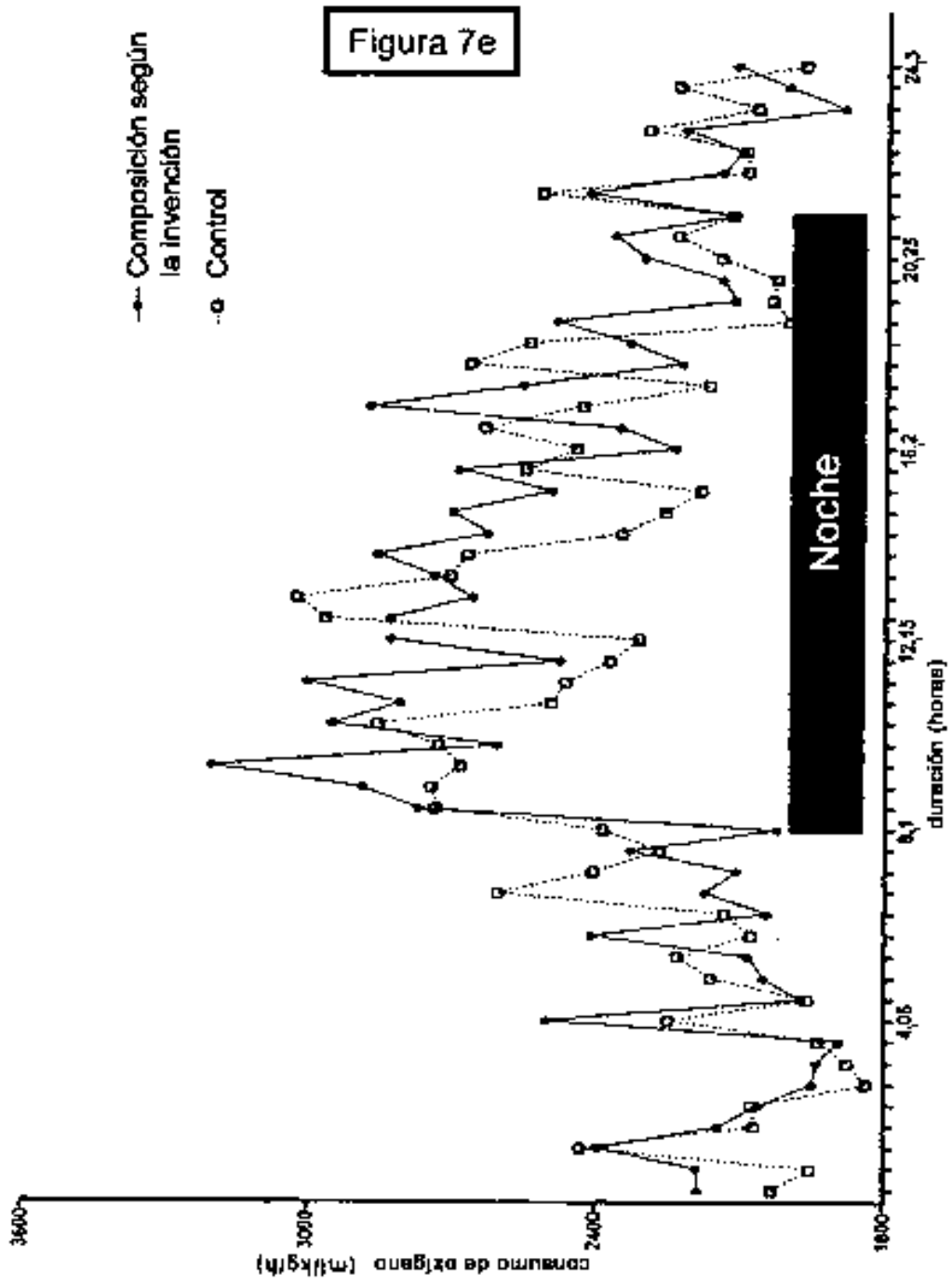


Figura 7c







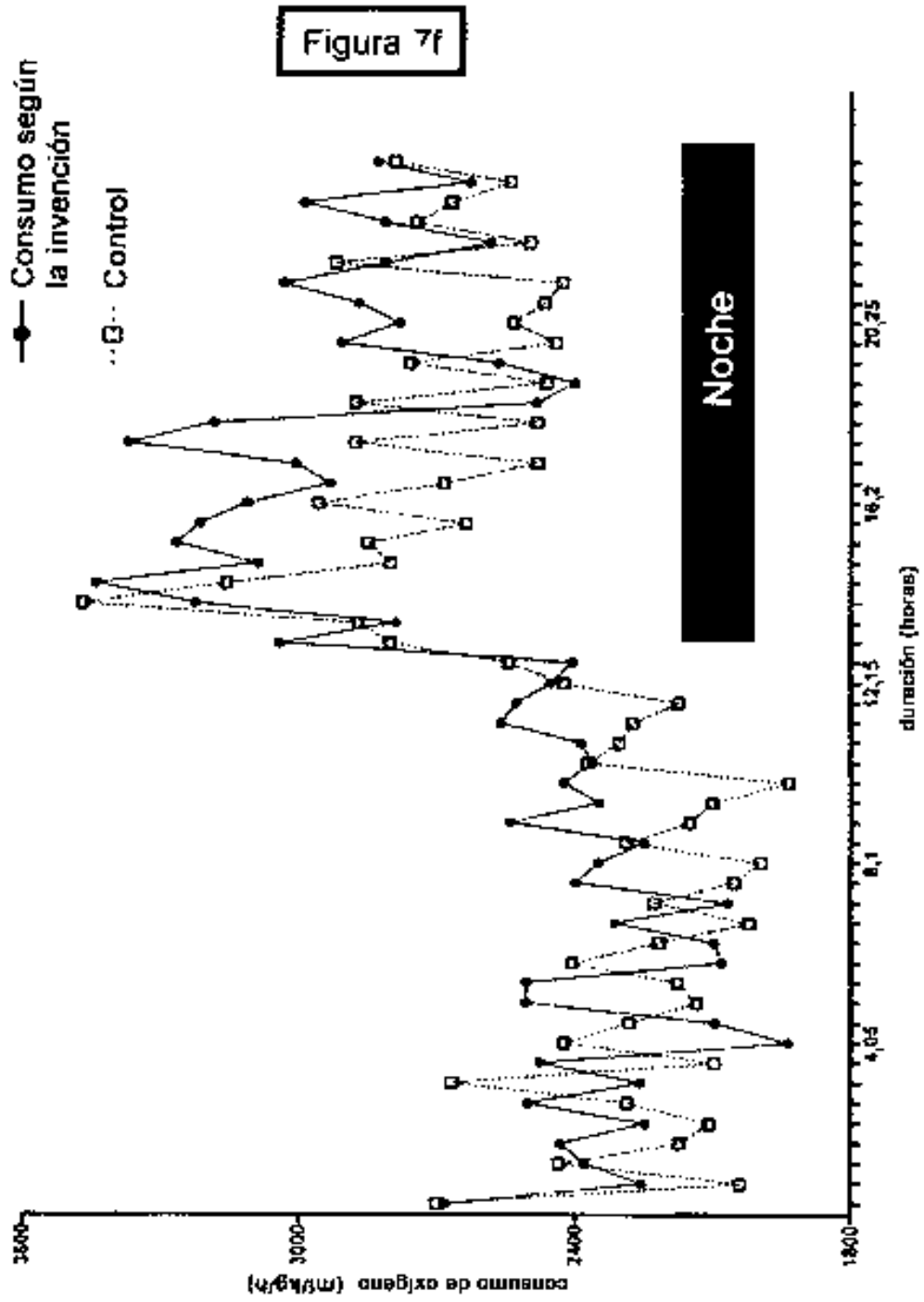
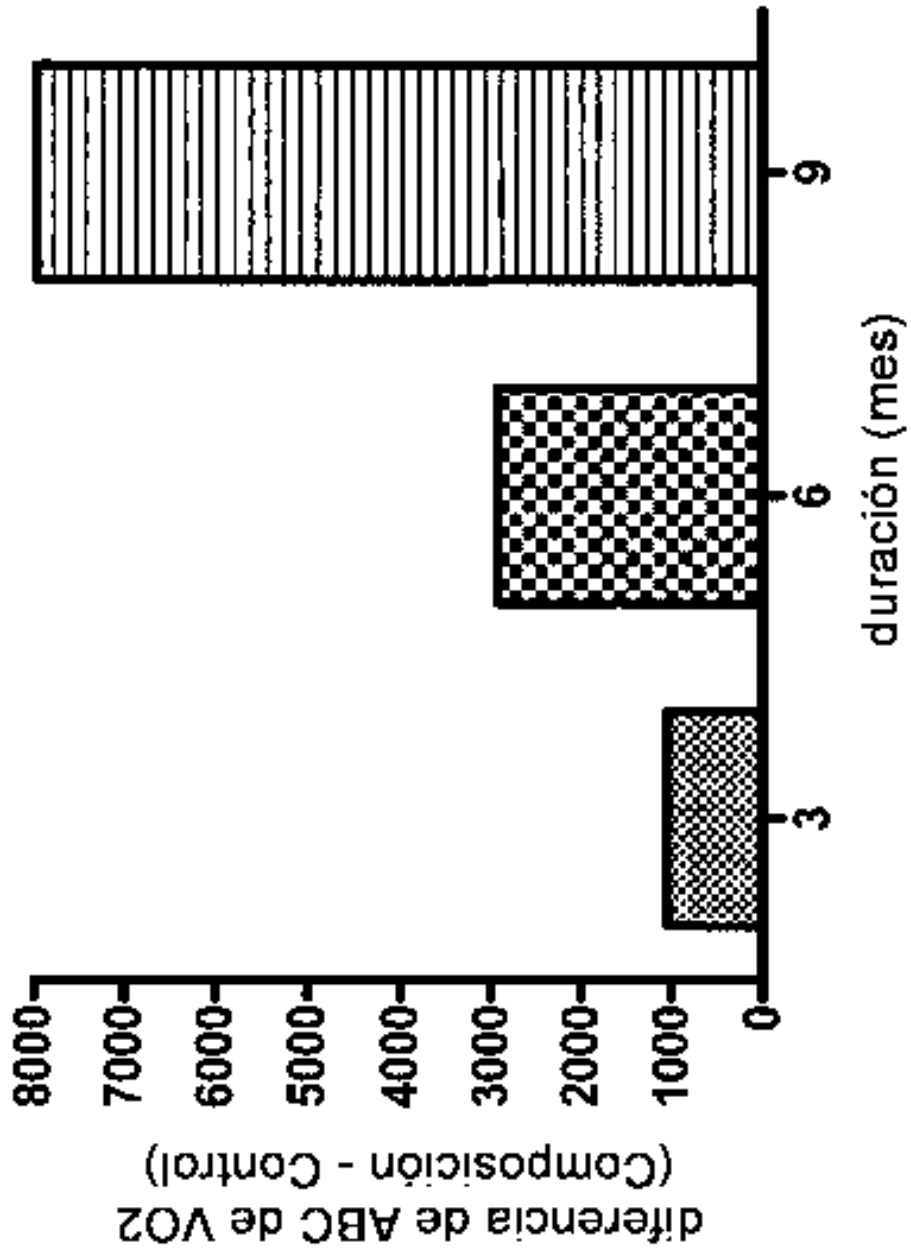
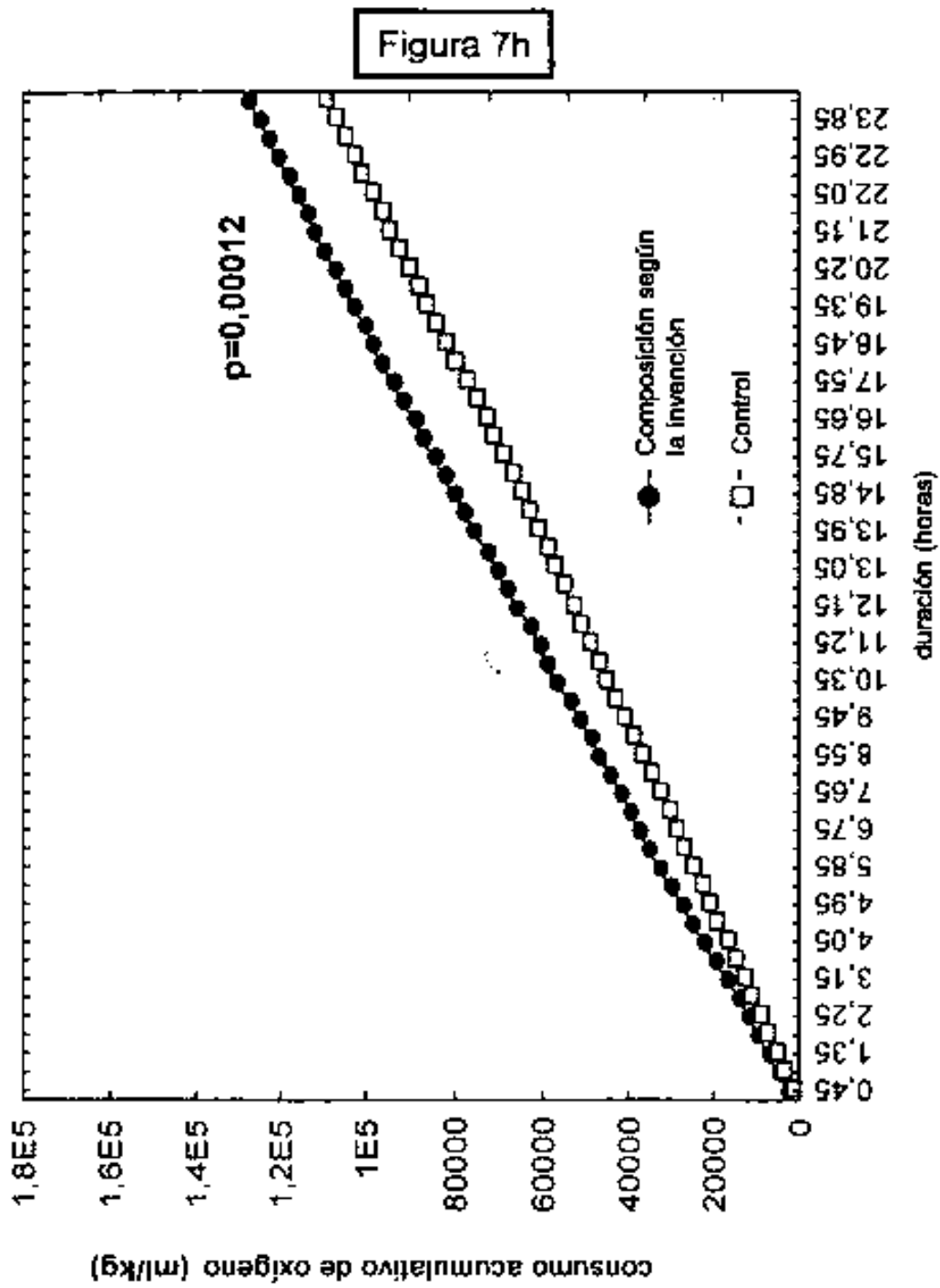
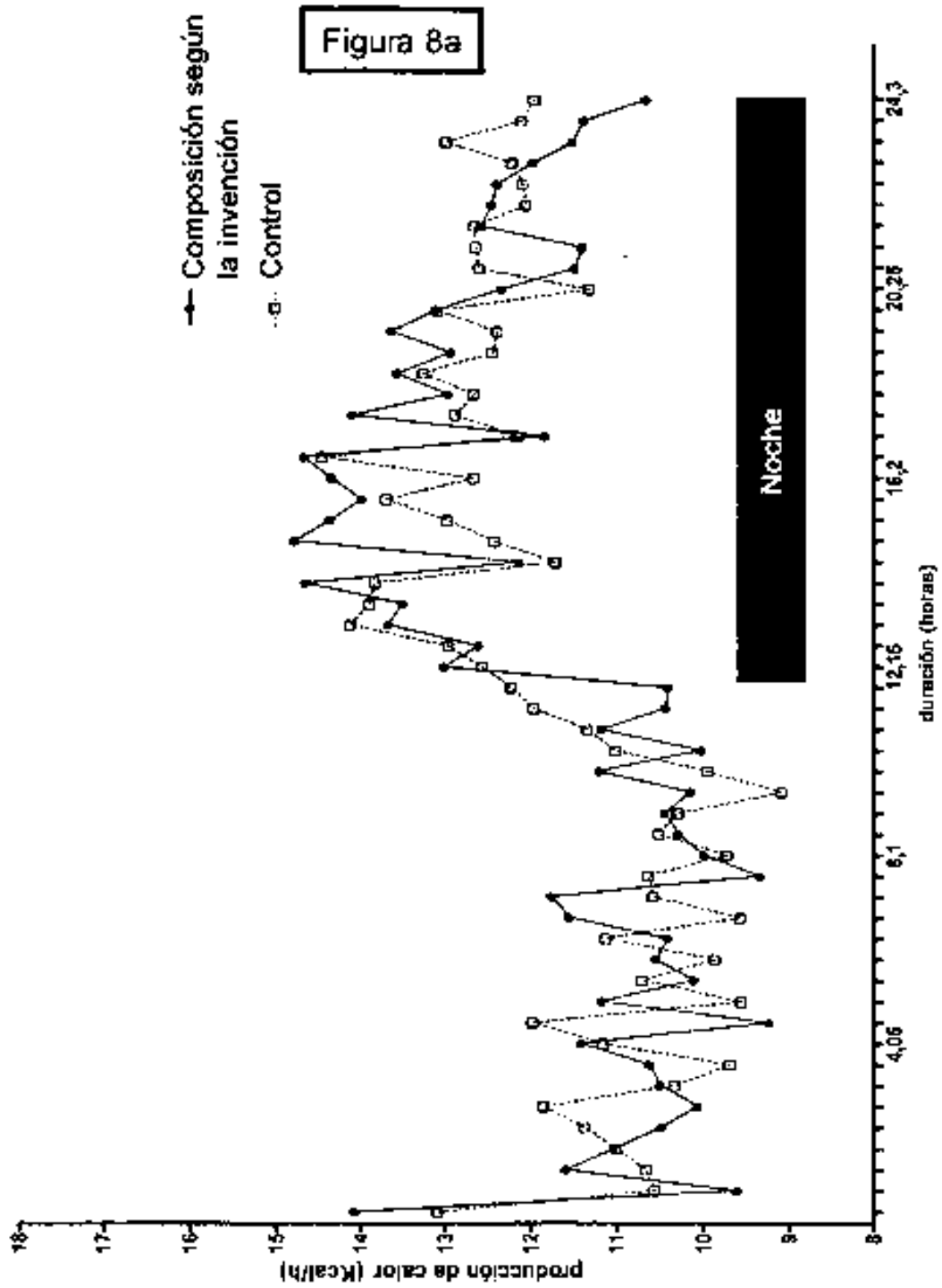


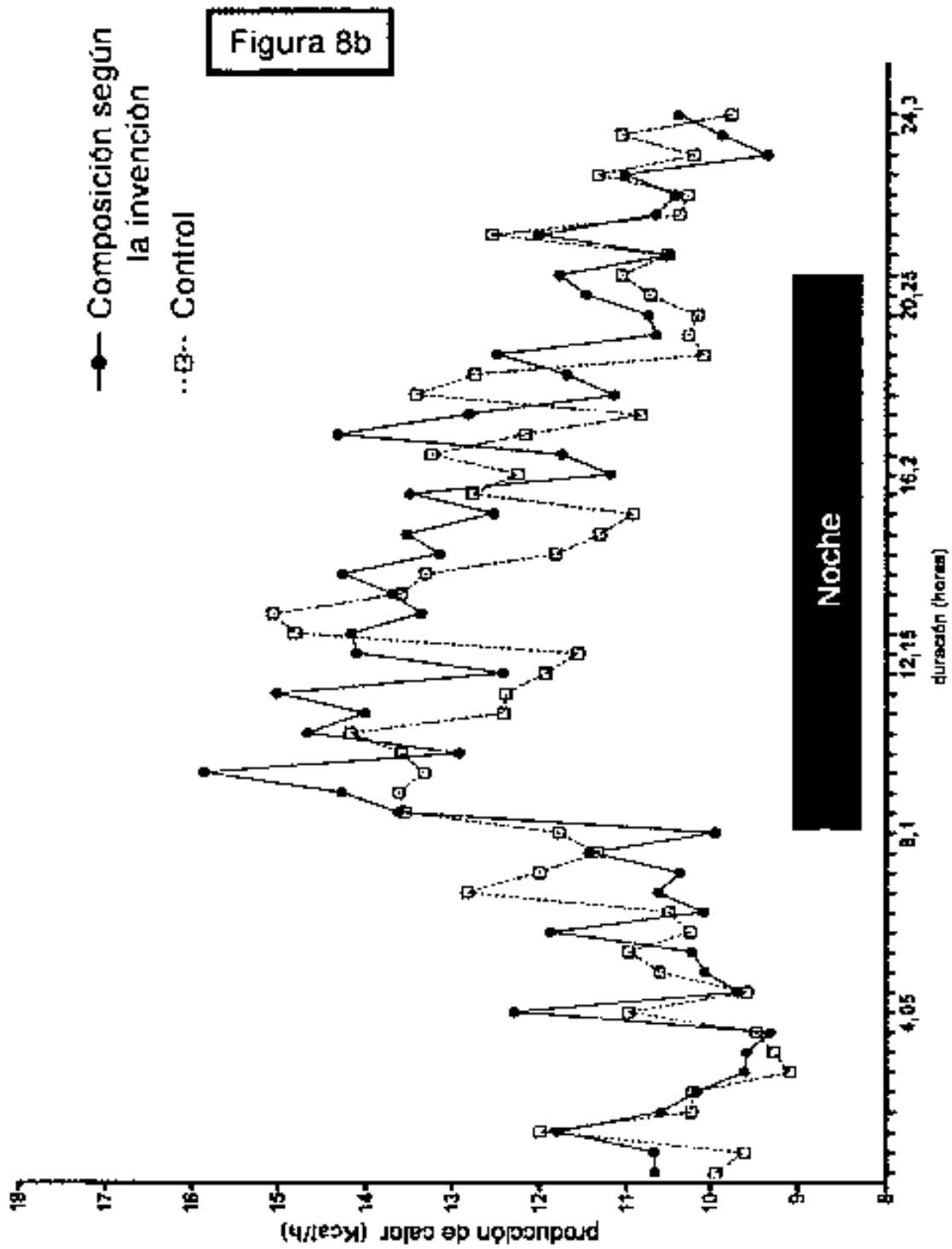


Figura 7g









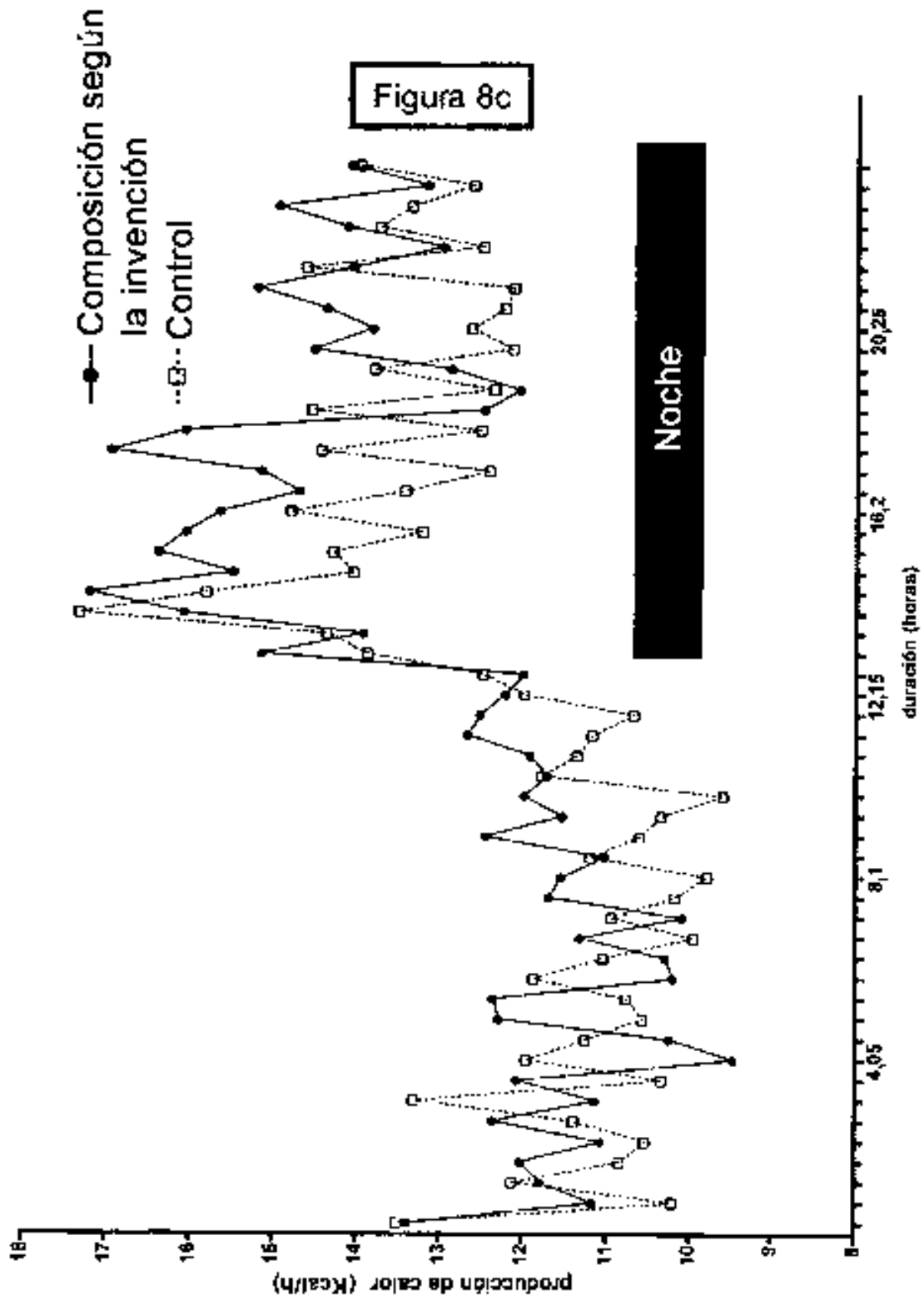


Figura 8d

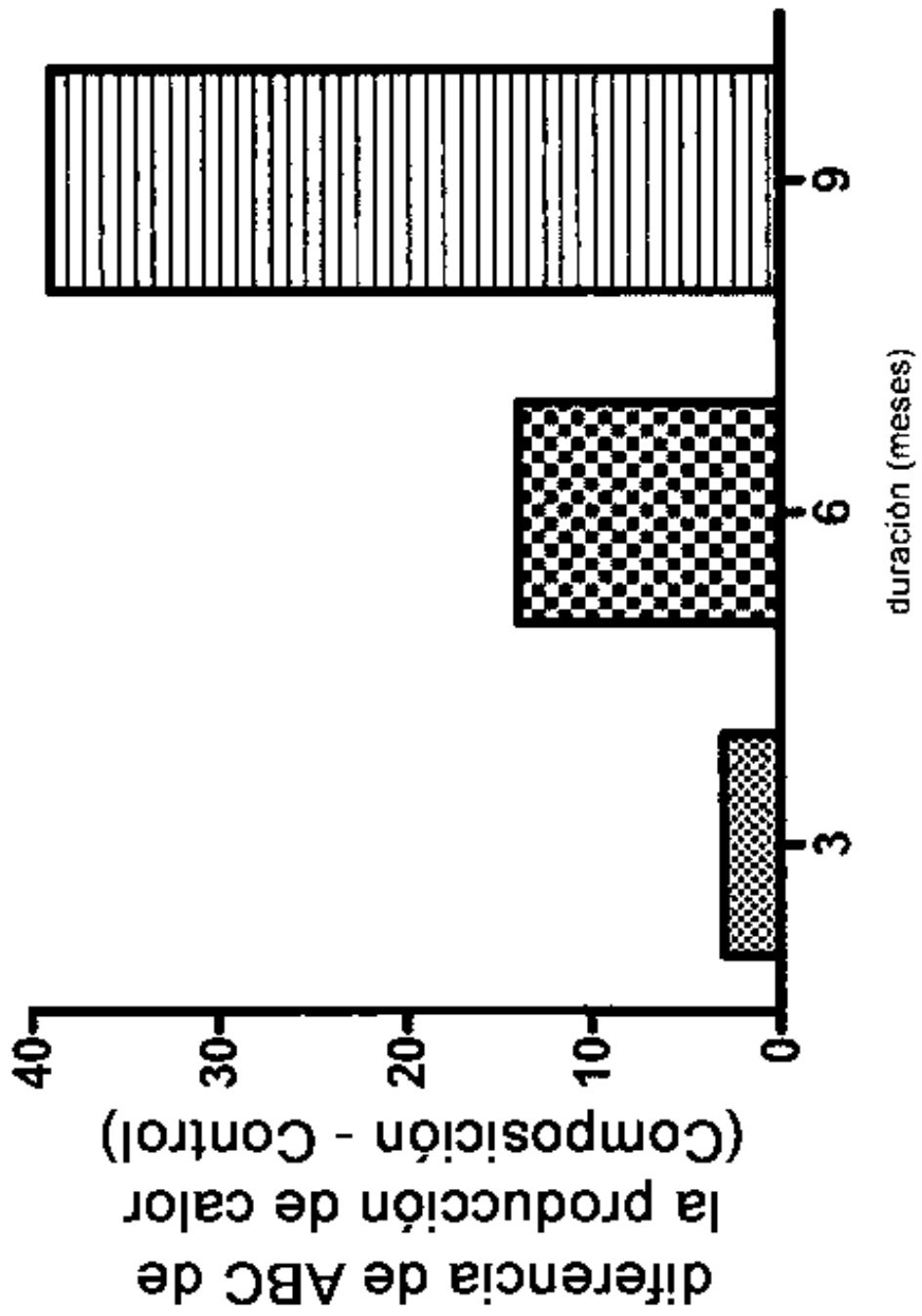
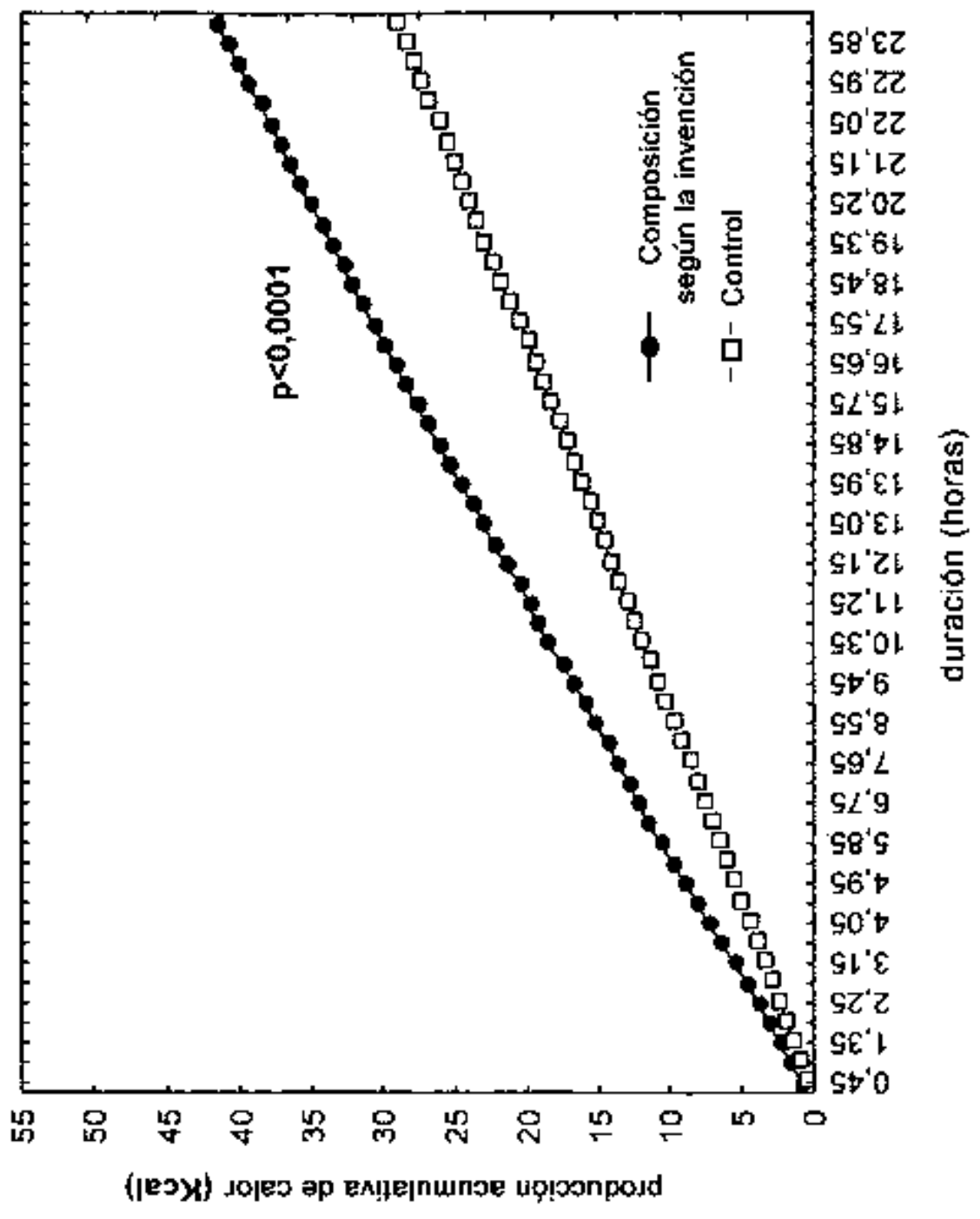


Figura 8e



Composición según la invención

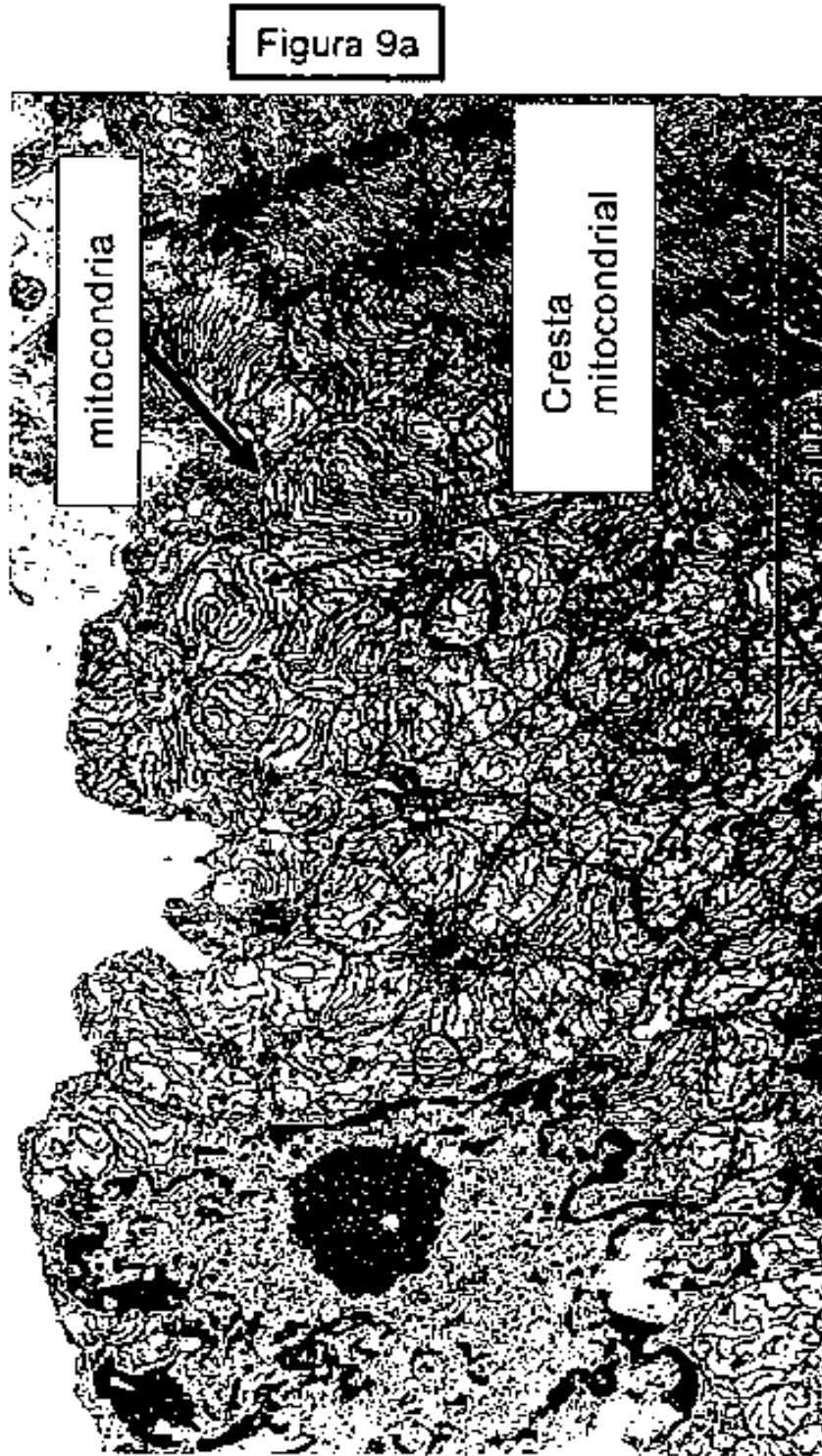




Figura 9b

Control

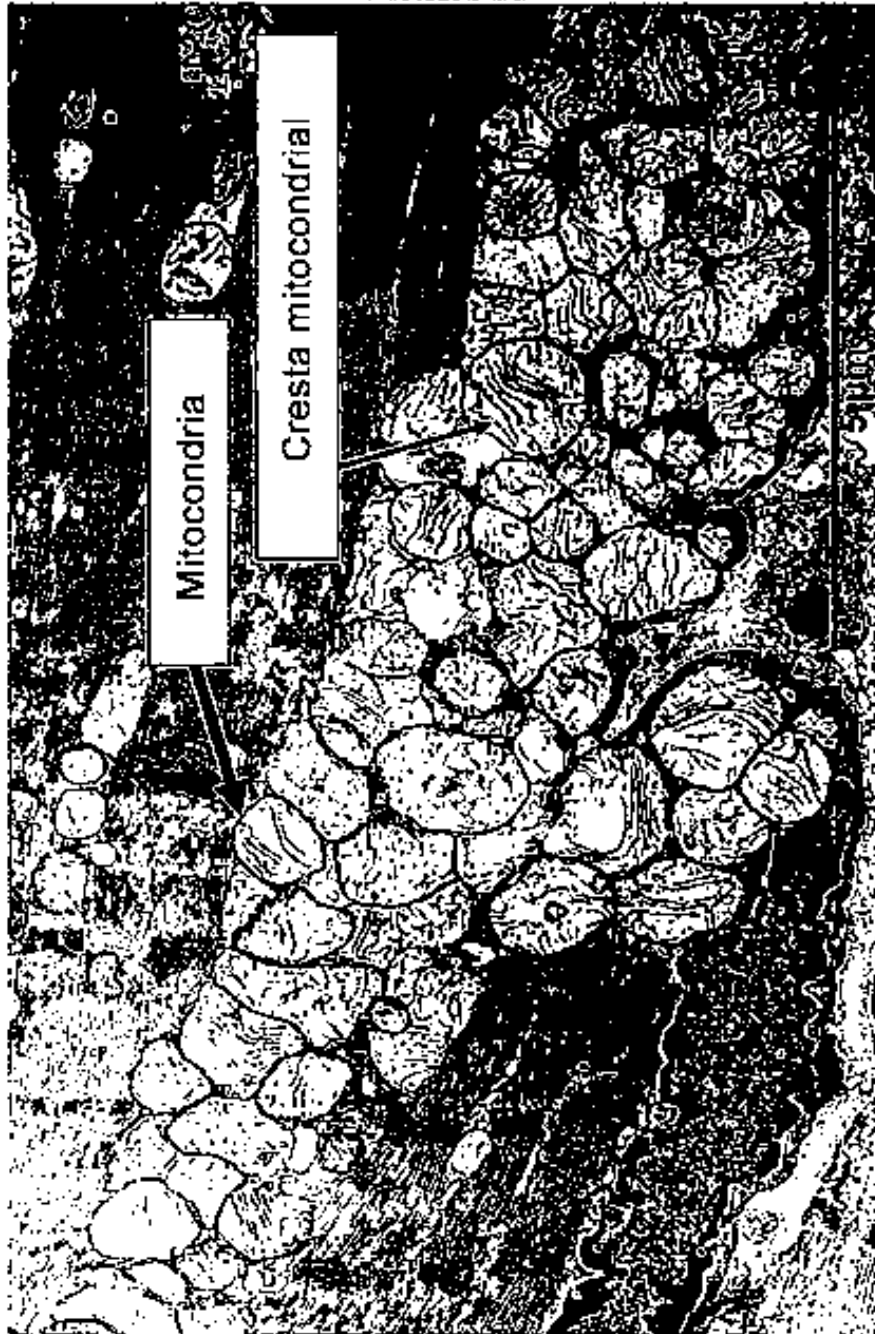
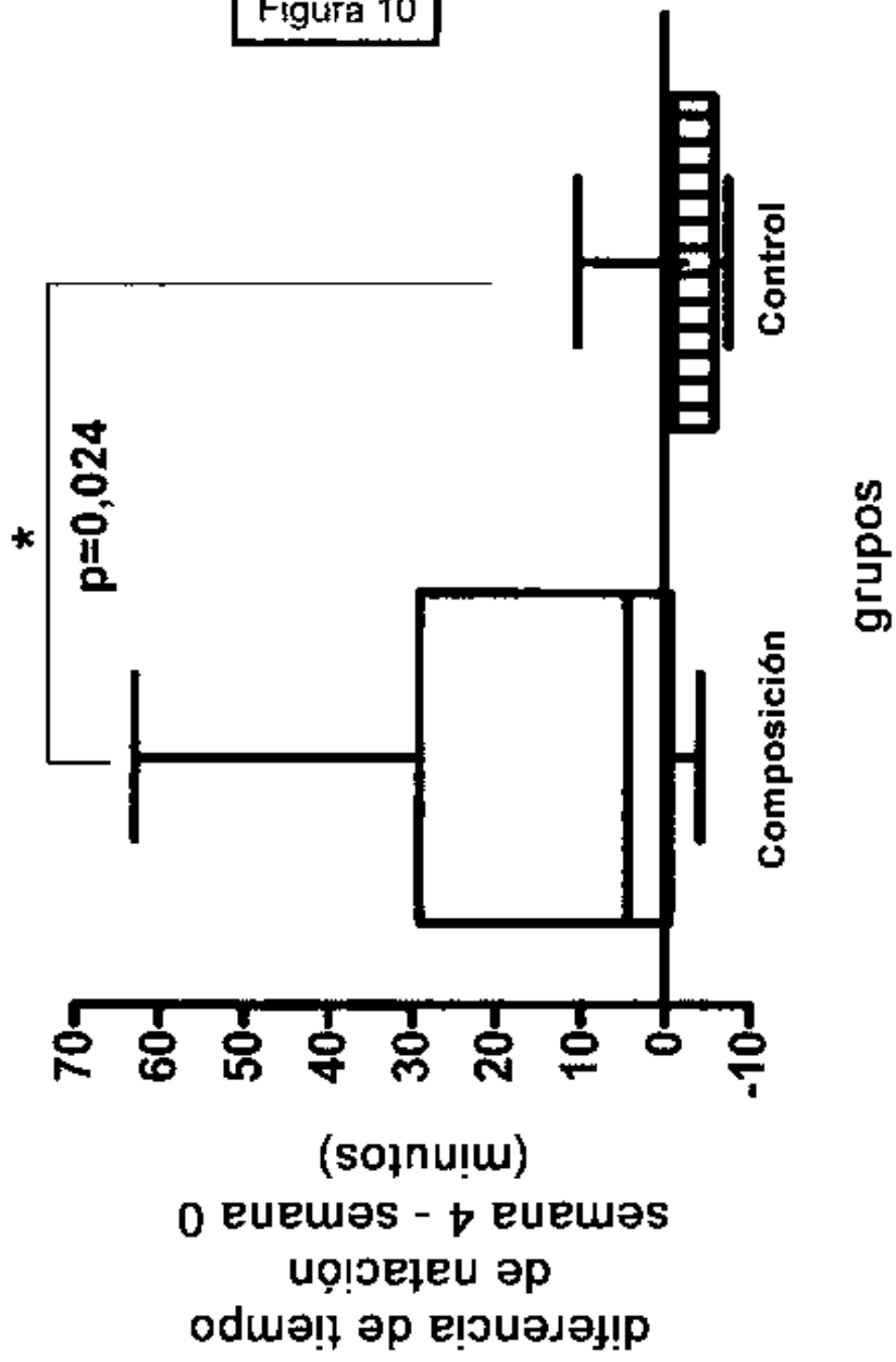
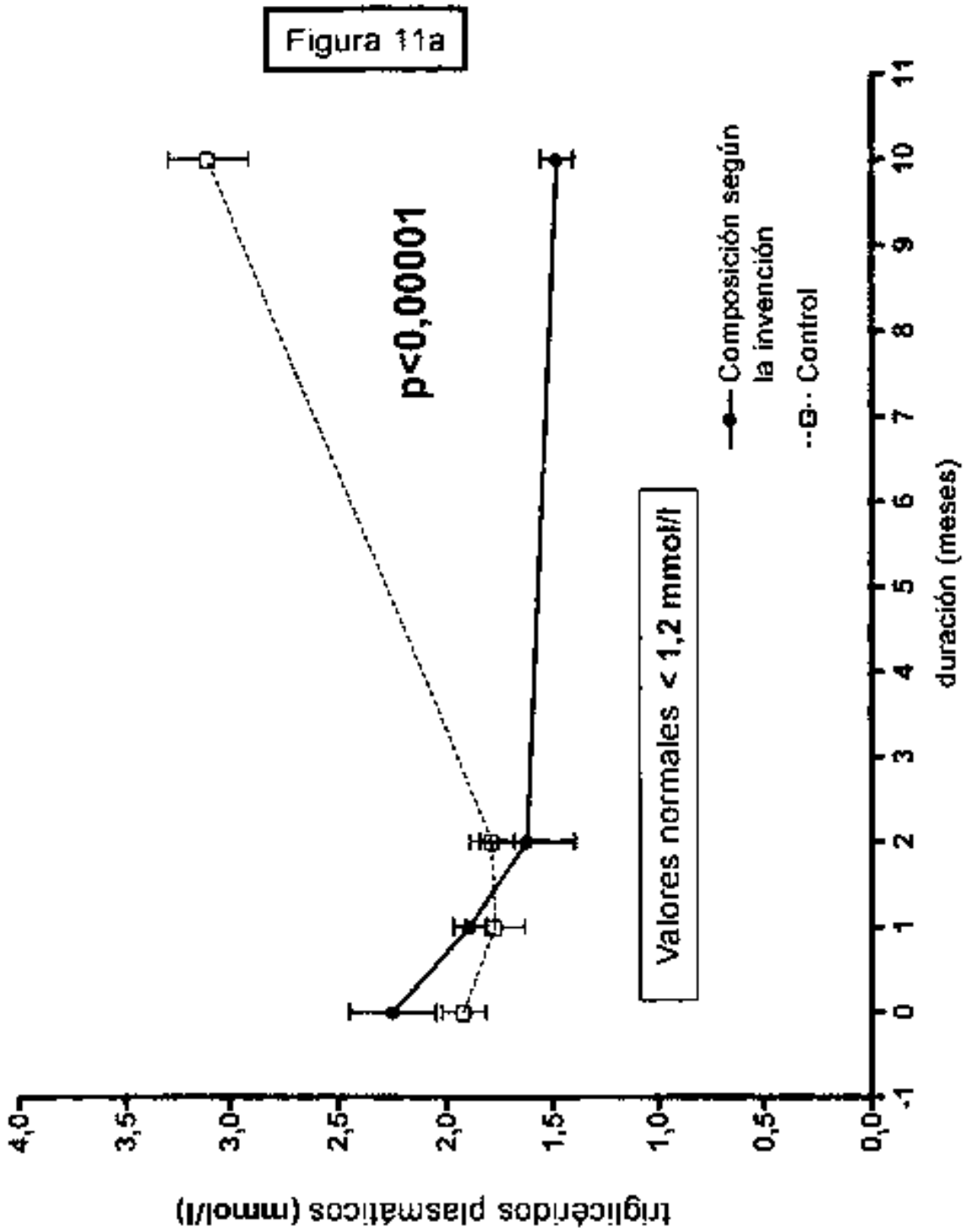


Figura 10





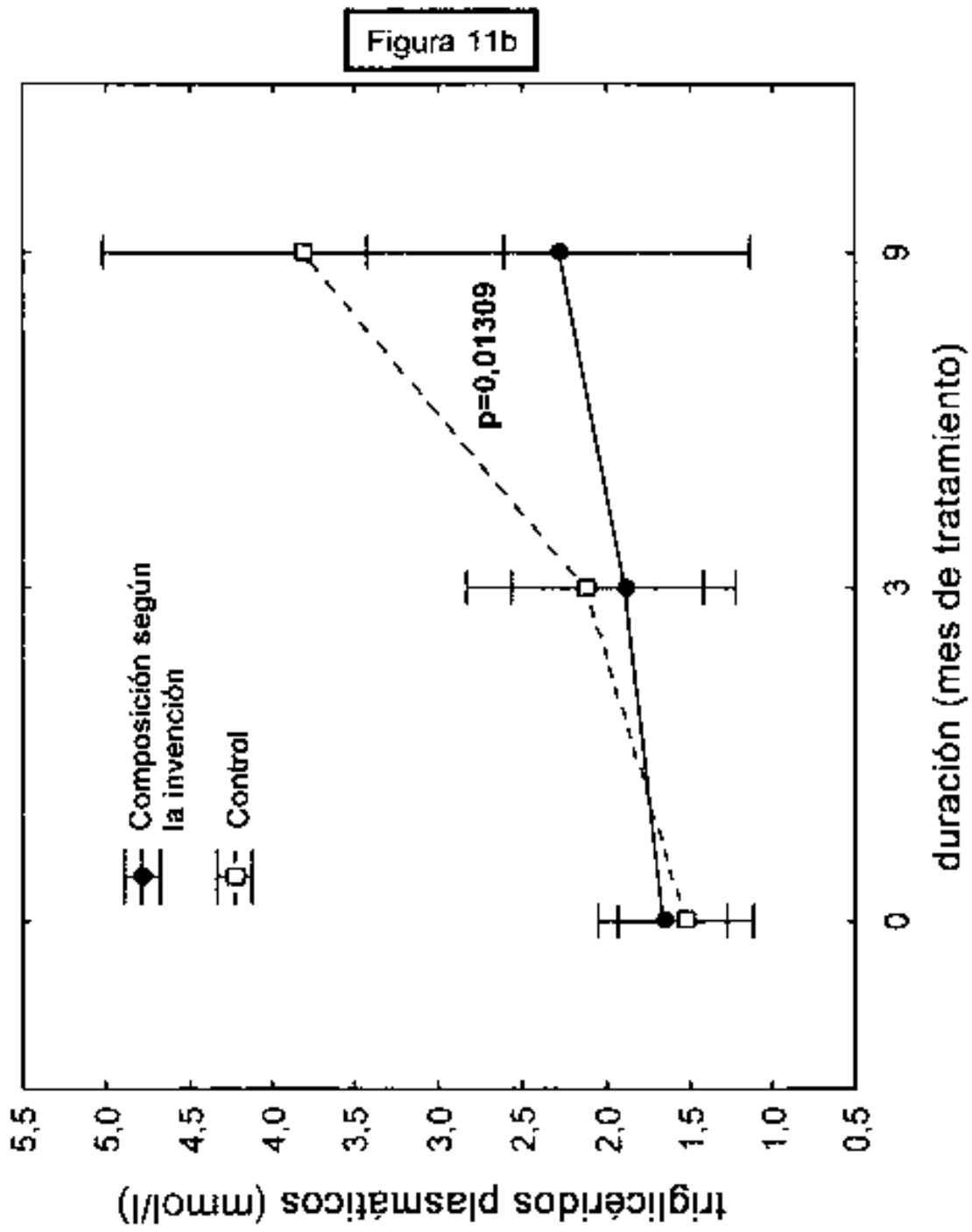


Figura 12a

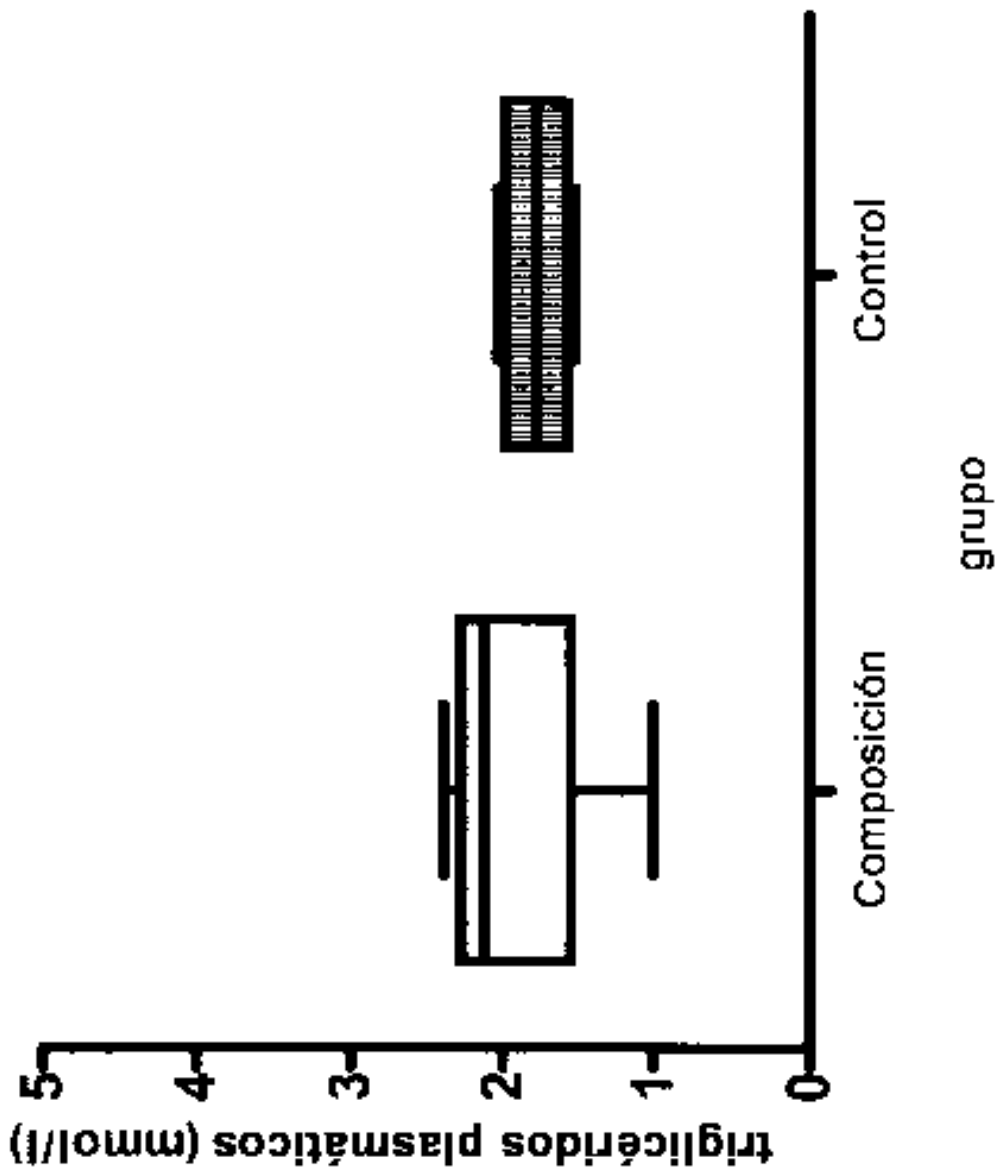
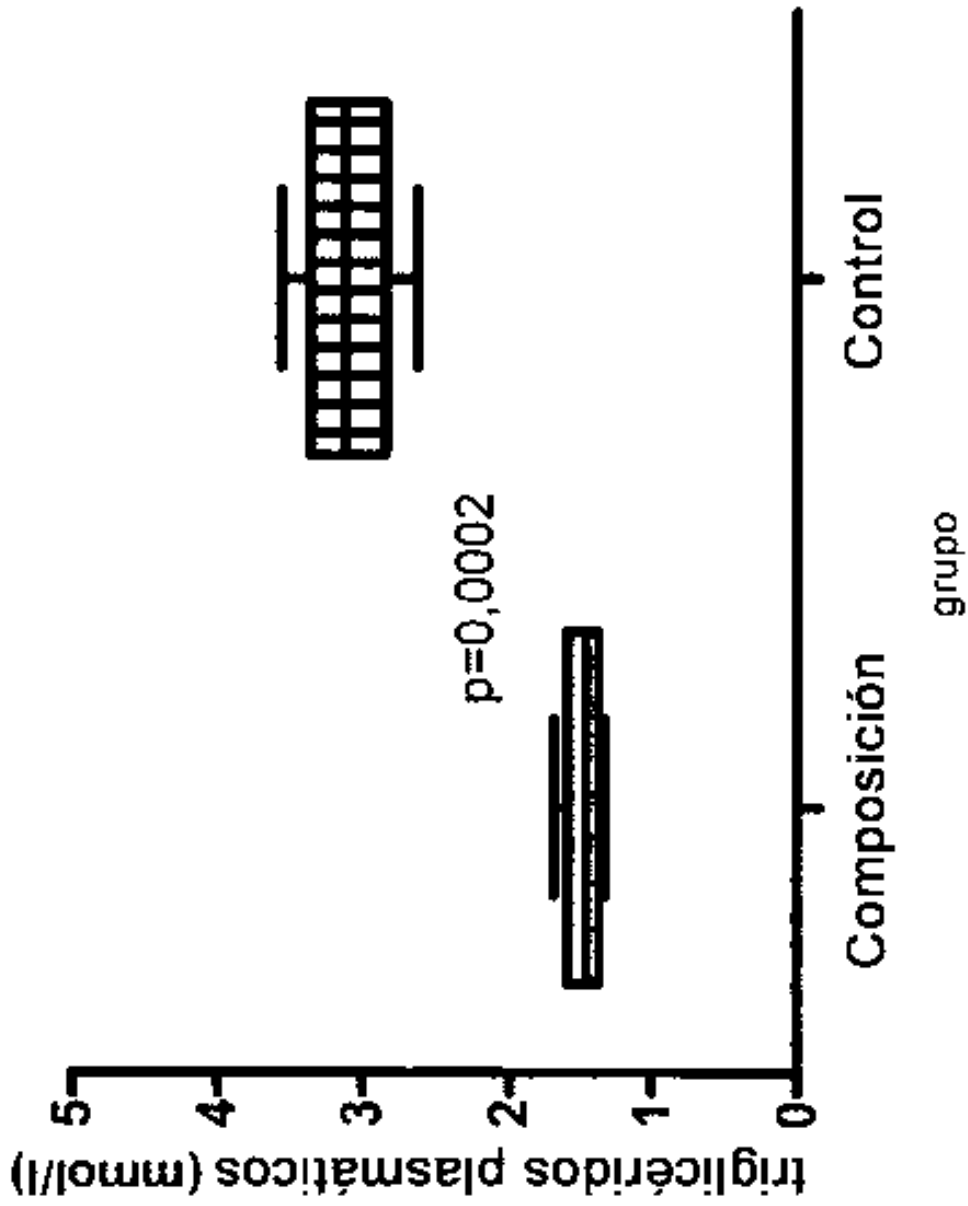
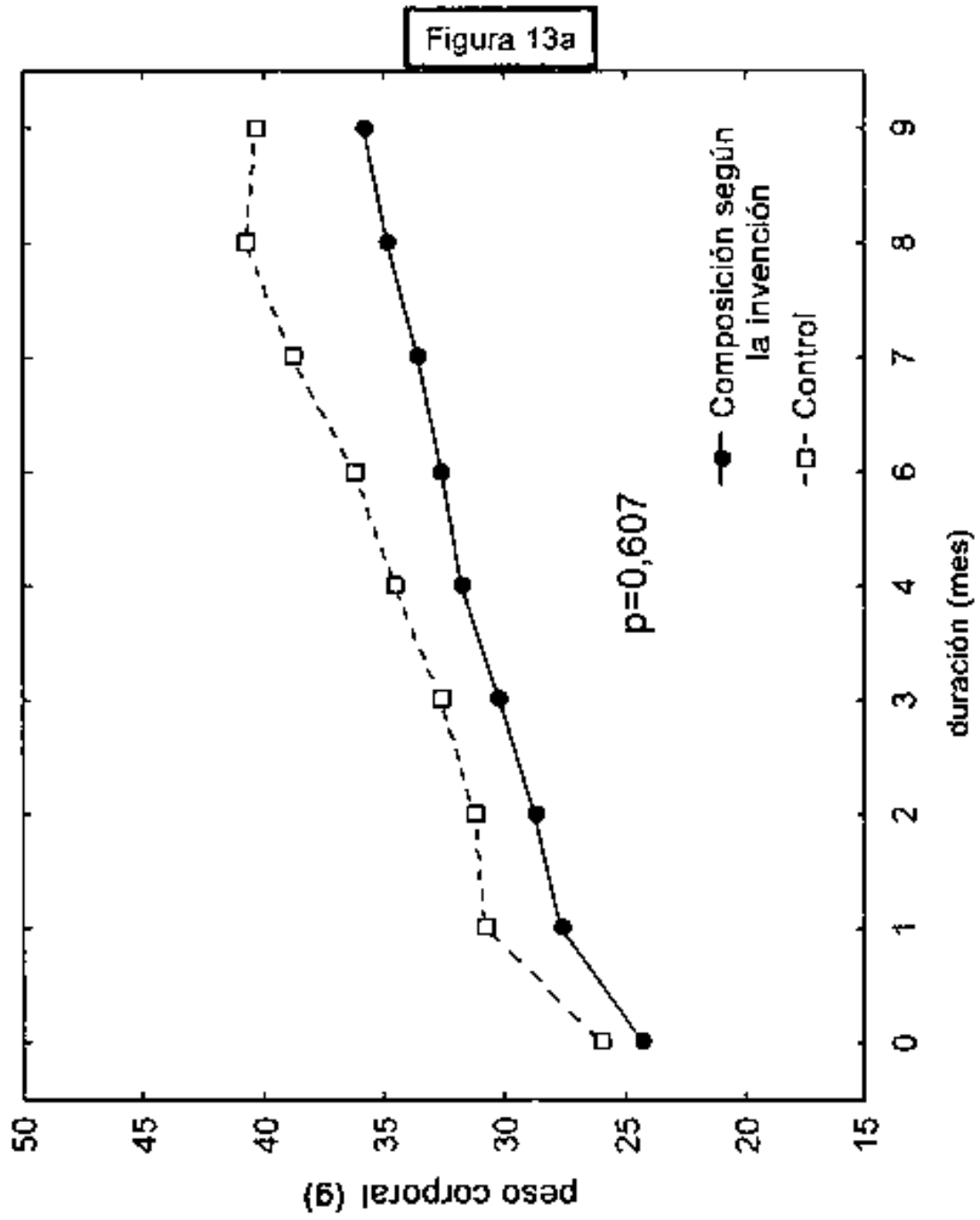
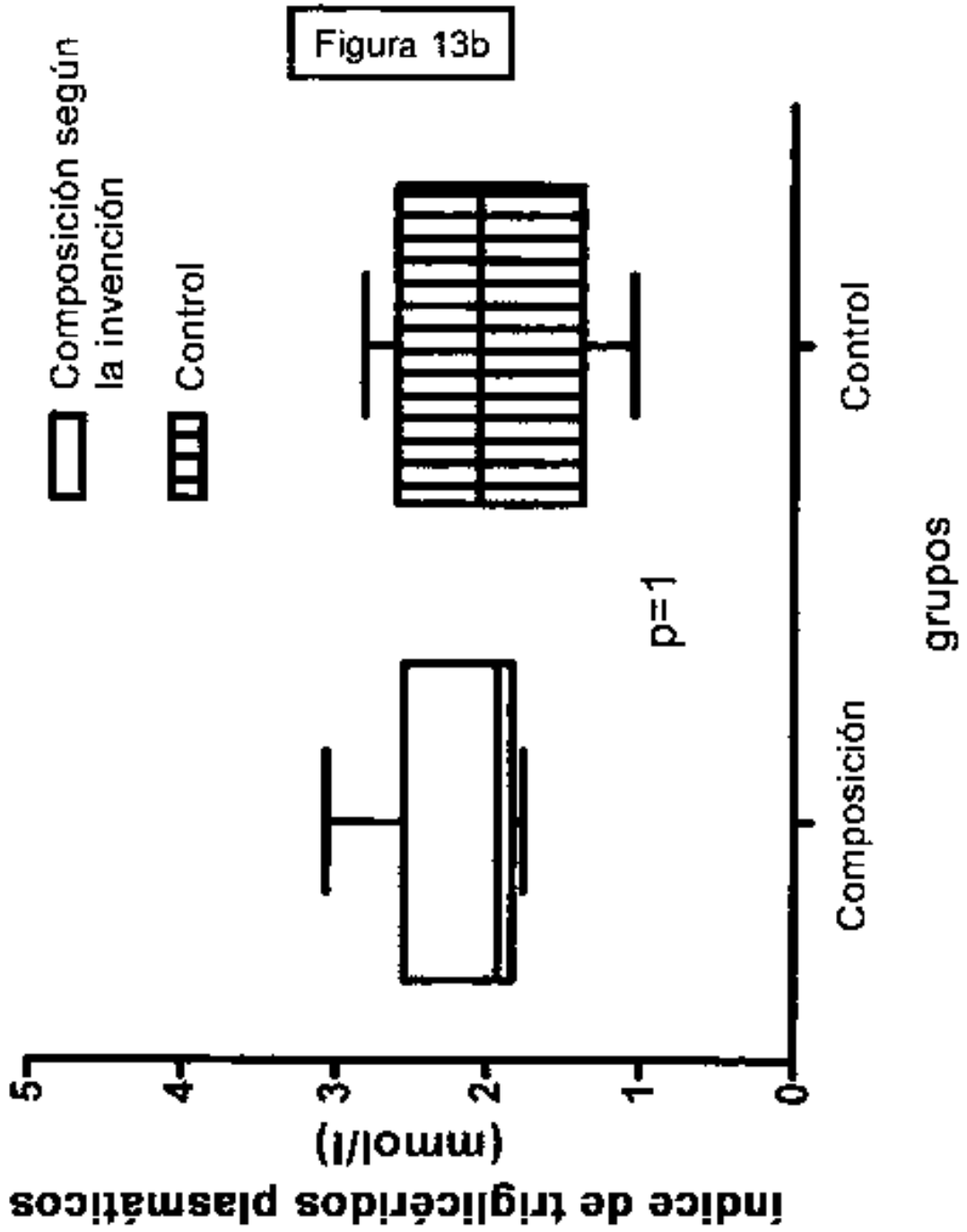


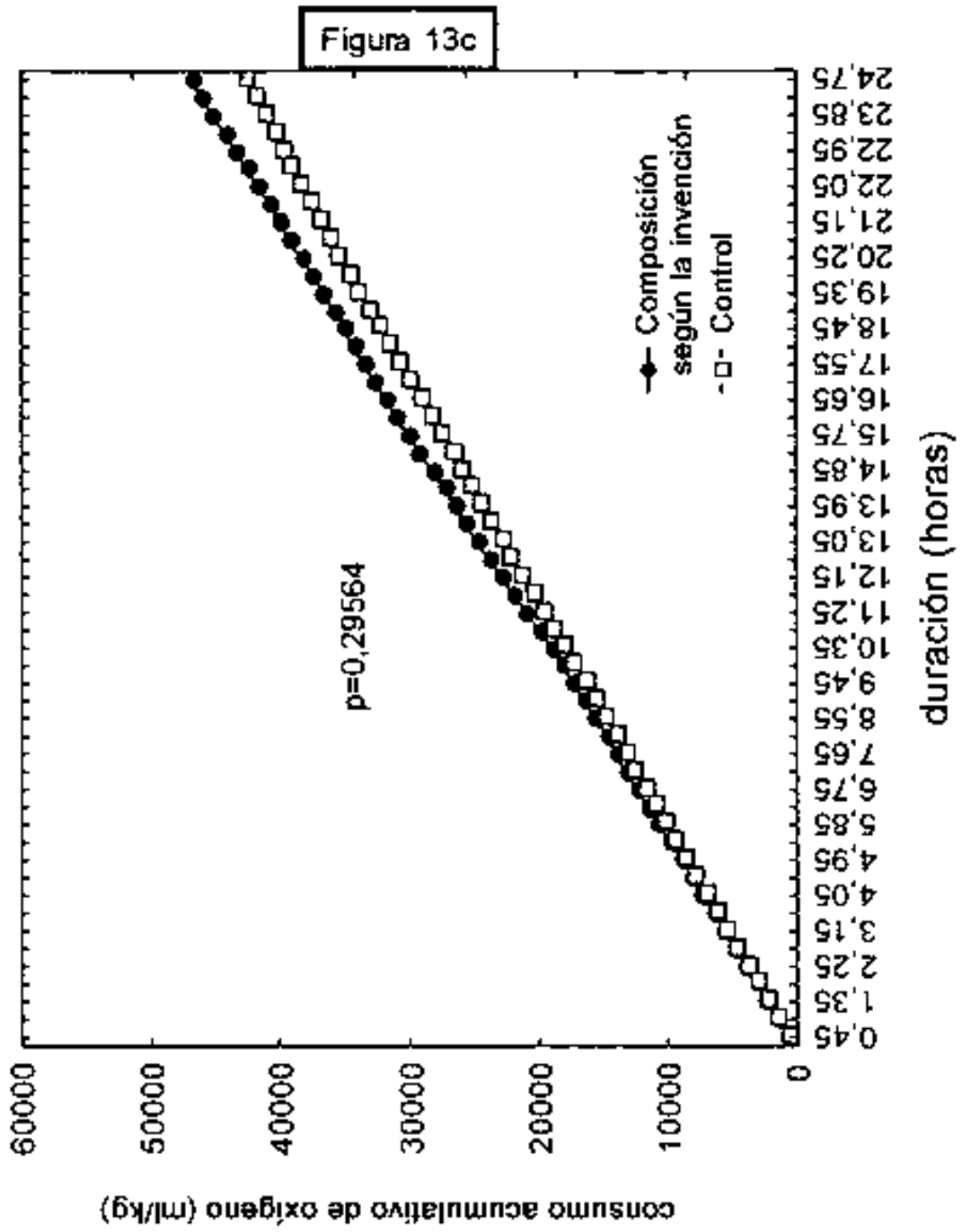
Figura 12b

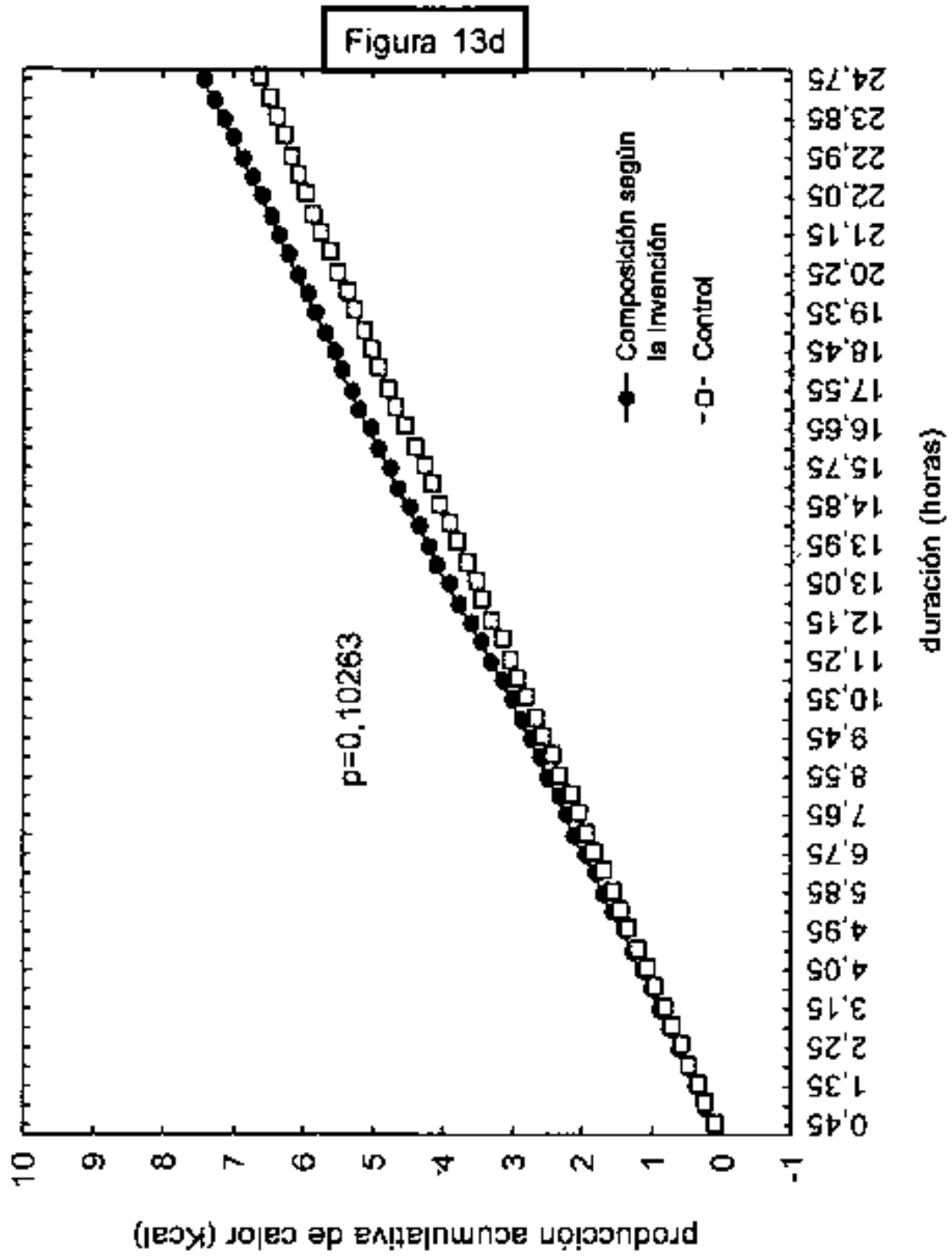


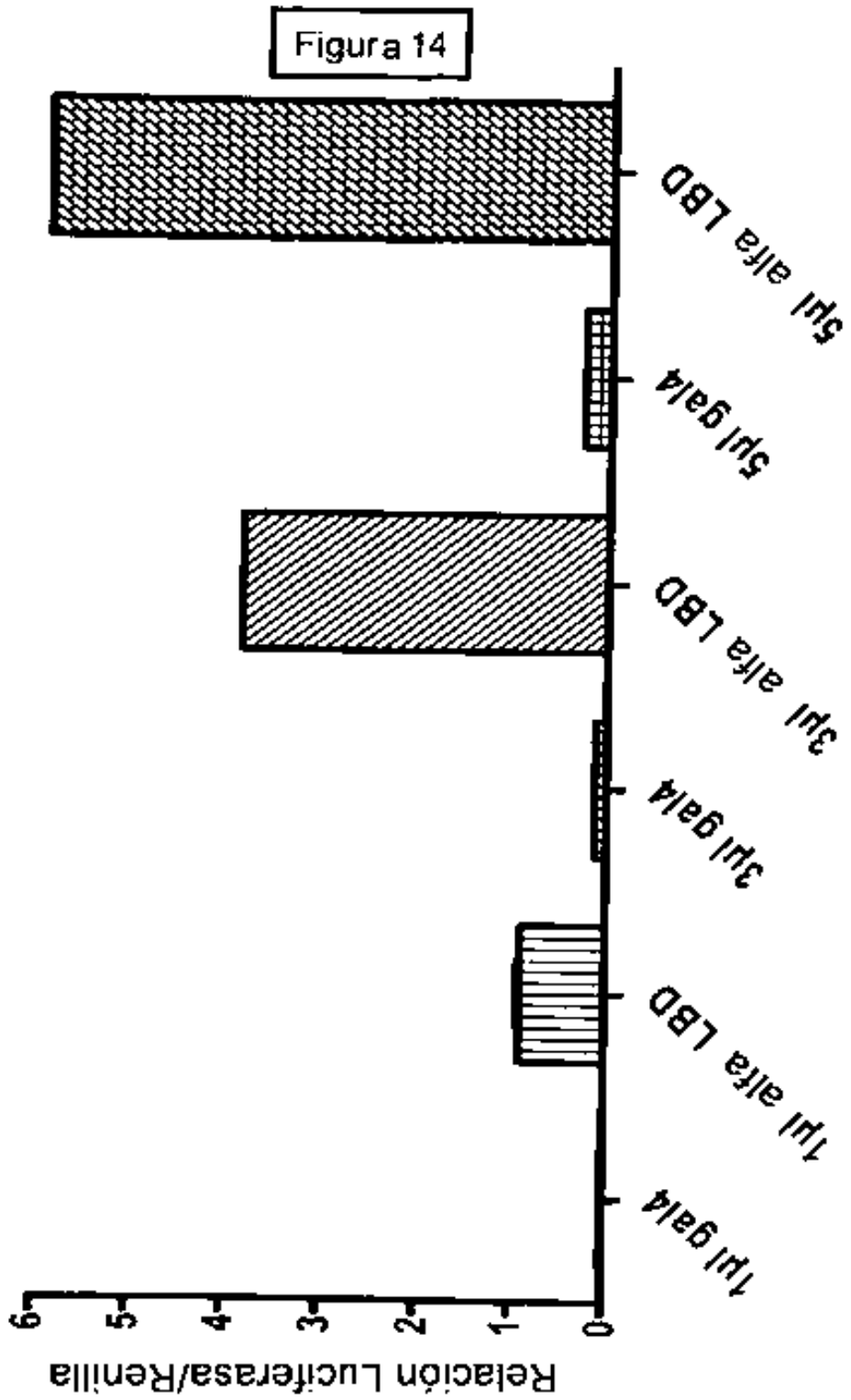












# Genes regulados por PPAR alfa sobreexpresados en el músculo

(\*enriquecimiento por la composición según la invención frente a control)

## captación de ácidos grasos

CESS1	3,49614854	ABCAF	1,25607476
LIPF	3,2040358	CD3C	2,95181319
MELL	3,92655389		

## oxidación mitocondrial de ácidos grasos

ACWZ	2,00745053	ACAT2	2,50580403
ACADM	1,67161308	HAD1	1,27745581
ACADVL	1,5188451	HMGCS1	2,84725028
ACAD9	2,94931806	SLO2L1	2,36925891
DECR1	2,42895757	HMGH	2,52600452
HADHB	1,54951208		

## oxidación peroxisomal de ácidos grasos

ABCS2	3,31015463	ACAA2	2,00745053
ACOX1	1,48341923	CYP11B1	2,7877106
BHADH	2,83032541	ALDH1A2	5,95235117
ALDH2	1,30356918	ALDH3A1	2,318474
	2,16399101	ALDH3B3	1,62703052

Figura 15

**Genes que aumentan la troficidad muscular**

HRAS	5,32449125	RASSF8	2,24531139
TRIM4	6,22464916	RASA4	1,28172499
RASD1	2,38241099	GRIP1	3,96526134
CCDC28B	2,48449424	GDF6	1,41929071
CCDC98	3,2286061	MYOG	1,60633561
TRIB2	4,68603955	TUEA3	4,55468017

**Genes que mejoran la unión neuromuscular**

PKP2	4,13750304	ZNRF2	1,82614626
------	------------	-------	------------

**Genes que aumentan la síntesis de las proteínas musculares**

PDIA6	4,73241446
-------	------------

**Genes que aumentan la contractilidad muscular**

MYBPH	5,01790252	ACTG1	5,76199977
MYH3	1,77686133		

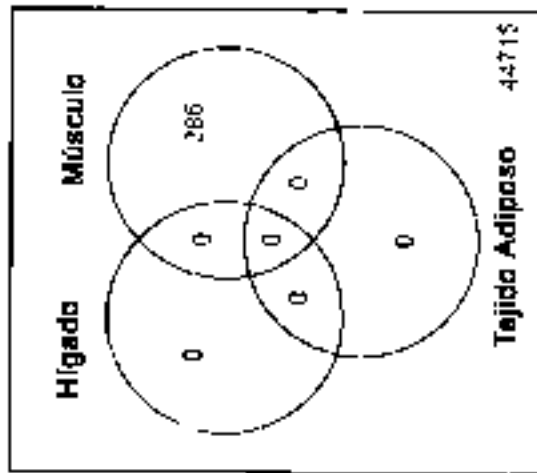
\* (enriquecimiento por la composición según la invención frente a control)

Figura 16

**Figura 17**

Nombre grupos de genes (MSigDB)	Puntuación	Probabilidad
METABOLISMO_PIRUVATO	1,16	0,0010
RUTABIOPEPTIDOS	0,94	0,0036
RUTASPRY	1,11	0,0014
RUTA PYK2	0,77	0,0021
RUTA LONGEVIDAD	1,95	0,0022
CICLO_CITRATO_CICLO_TCA	1,93	0,0027
RUTA NFAT	0,64	0,0039
RUTAP88MAPK	0,80	0,0049
METABOLISMO_BUTANOATO	1,06	0,0049
RUTAGF1	1,03	0,0051
RUTAILB	0,88	0,0051
RUTAMCALPAN	0,74	0,0057
METABOLISMO_PROPANOATO	1,14	0,0057
PANTOTENATO_Y_BIOSINTESIS_COA	1,13	0,0061
METABOLISMO_HIBTIDINA	1,28	0,0062
FOSFORILACIÓN_OXIDATIVA	0,53	0,0073
RUTA_SEÑALIZACIÓN_RECEPTOR_EGF	0,80	0,0074
RUTAFMLP	0,59	0,0075
RUTAEFG	0,75	0,0077
MITOCONDRIA	0,66	0,0077
DEGRAD_VALINA_LEUCINA_ISOLEUCINA	1,08	0,0080
BIOSINTESIS_LIBIQUINONA	0,89	0,0082
METABOLISMO_ARGININA-Y-PROLINA	0,81	0,0087
RUTAHIF	1,10	0,0093
RUTACERAMIDA	0,70	0,0095
RUTAGPCR	0,65	0,0095

**B**



**A**