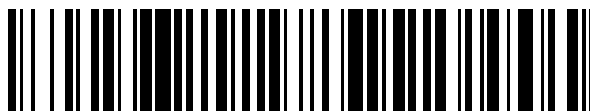


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 030**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 31/557 (2006.01)

A23L 1/307 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2004 E 04806374 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 1699449**

54 Título: **Uso de una composición de ácidos grasos que comprende al menos uno de EPA y DHA o cualesquiera combinaciones de los mismos**

30 Prioridad:

19.12.2003 SE 0303513

19.12.2003 US 530644 P

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

26.03.2014

73 Titular/es:

PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS (100.0%)

P.O. BOX 420

1327 LYSAKER, NO

72 Inventor/es:

BRYHN, MORTEN y

KOPECKY, JAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 451 030 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

5 Uso de una composición de ácidos grasos que comprende al menos uno de EPA y DHA o cualesquiera combinaciones de los mismos

5 Campo técnico de la invención

10 La presente invención comprende un cierto número de aspectos. De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se describe un uso de un alimento o suplemento alimenticio para apoyar la reducción del peso corporal y/o para prevenir el aumento de peso corporal en un ser humano o un animal. Adicionalmente, de acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se describe un uso de un alimento dietético o suplemento alimenticio para apoyar la reducción de peso y/o para prevenir el aumento de peso. Los aspectos anteriores se basan en al menos una de las siguientes características: una composición de ácidos grasos que comprende ácido (todo-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido (todo-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) o una etapa de añadir una composición de ácidos grasos que comprende EPA y DHA a un producto de suplemento.

15 Técnica de antecedentes

20 Cada vez más individuos se están volviendo con sobrepeso y obesos, una condición que se considera ahora es el trastorno nutricional más común en el mundo industrializado de hoy en día. El sobrepeso y la obesidad se pueden definir por un índice de masa corporal que excede de 25 ó 30. Los valores normales oscilan entre 18 y 25. En EE.UU. el 34% de la población tiene sobrepeso y otro 27% es obesa. Esto significa que más del 60% de toda la población en EE.UU. tiene lo que se puede definir como un problema de peso, el cual es probable que provoque serios problemas para la salud tales como hipertensión y lípidos en sangre elevados, todos ellos factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares.

30 El sobrepeso y la obesidad son provocados por un desequilibrio entre la ingesta de energía y el uso de energía. En el mundo industrializado, tendemos a comer demasiado y a dedicar demasiado poco tiempo a actividades físicas. Sin embargo, la probabilidad de convertirse en obeso bajo estas condiciones no es la misma para cada uno de nosotros, tal como se atestigua por el hecho de que existen individuos delgados bajo las mismas condiciones que las de personas con sobrepeso. Además de ello, la revelación de que factores nutritivos pueden controlar la expresión génica ha abierto la posibilidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas para tratar la obesidad. El problema principal en las estrategias terapéuticas dirigidas a tratar la obesidad y disminuir el depósito de grasa corporal es que estas estrategias actúan contra potentes y múltiples mecanismos desarrollados con el fin de almacenar energía metabólica y apoyar la supervivencia en períodos en los que la nutrición es escasa.

40 Una vez almacenada en el tejido adiposo, la energía metabólica solamente es liberada bajo condiciones de un alto equilibrio de energía negativa de ingesta de alimentos, a saber durante el ayuno y/o el ejercicio físico. De manera importante, la pérdida del contenido en energía de los tejidos bajo estas condiciones resulta tanto de la secreción incrementada de ácidos grasos a partir de células del tejido adiposo como del catabolismo de lípidos de tejidos que aumenta durante el ayuno (Wang T et al., Obesity Research 11: 880-887, 2003).

45 Las grasas están compuestas por ácidos grasos, y la grasa es el nutriente con mayor densidad de calorías. Dietas con alto contenido en grasa están ligadas a un aumento de peso en exceso, pero no todas las grasas son iguales. En el tracto gastrointestinal, las grasas se disgregan en ácidos grasos por parte de lipasas y son absorbidas en las células intestinales. En las células intestinales, el sistema linfático y el hígado, se producen complejos grasos para transportar los ácidos grasos. En la circulación, estos ácidos grasos son liberados por lipasas que penetran en células o quedan integrados en las membranas celulares. La mayoría de los ácidos grasos se utilizan para la energía, pero algunos, especialmente ácidos grasos poliinsaturados, tienen otras funciones que incluyen interactuar con proteínas celulares que, a su vez, penetran en el núcleo y desconectan y conectan los genes. Se sabe que estos genes codifican proteínas importantes para el control de la producción de energía a partir de glucosa y grasa.

55 Los ácidos grasos difieren en su estructura tridimensional, la cual se determina por la longitud de cadena y el número de dobles enlaces presentes. La mayoría de las grasas dietéticas comunes son ácidos grasos de cadenas media a larga. Los ácidos grasos saturados no tienen dobles enlaces, dando como resultado una molécula recta. Si está presente un doble enlace, entonces se produce un ángulo de 120 grados. Por tanto, los ácidos grasos

poliinsaturados (PUFAs – siglas en inglés) tienen una resolución en el espacio totalmente diferente cuando se comparan con los ácidos grasos saturados. Las diferencias en la estructura tridimensional entre ácidos grasos significa que mientras que los PUFAs pueden actuar como agentes de señalización para la célula, desconectando o conectando la transcripción de genes, los ácidos grasos saturados no son reconocidos y no tienen efecto alguno.

5 En el calorímetro de laboratorio, todas las grasas, independientemente de su naturaleza saturada o insaturada, generan 9 kcal de energía por gramo, pero cuando son parte de la dieta, los PUFAs dan efectos netos totalmente diferentes sobre la producción de energía metabólica y el aumento de peso en comparación con los ácidos grasos saturados. Por tanto, ácidos grasos saturados son la fuente principal de energía en el cuerpo humano, mientras que los PUFAs cumplen una función diferente. Los PUFAs se derivan principalmente de semillas, nueces o aceite de pescado. Pueden tener su primer doble enlace localizado ya sea tres, seis o nueve átomos de carbono alejados del extremo de la cadena. Por lo tanto, se conocen ya sea como ácidos grasos omega-3, omega-6 y omega-9, o ácidos grasos n-3, n-6 y n-9. Los seres humanos no pueden sintetizar ácidos grasos con dobles enlaces en la posición 3 ó 6, haciendo a estos ácidos grasos componentes dietéticos esenciales. En determinados casos, los dos tipos de PUFAs pueden tener la misma acción. Un ejemplo son los efectos de los PUFAs de la supresión de la síntesis de lípidos en el hígado, mientras que, al mismo tiempo, la supra-regulación de la oxidación de ácidos grasos en el hígado y en el músculo esquelético. También se ha demostrado que los PUFAs disminuyen la transcripción de genes de hepáticos que codifican enzimas glicolíticas y lipogénicas. El efecto de los PUFAs sobre la expresión de genes en el hígado y la musculatura conduce, por lo tanto, a un metabolismo incrementado y a un almacenamiento disminuido de grasa, ayudando a prevenir el aumento de peso. La conversión de energía está localizada principalmente en las mitocondrias dentro de la célula. Las mitocondrias oxidan preferentemente ácidos grasos de cadena media y corta. La energía liberada se convierte en ATP, el cual se utiliza para un gran número de procesos dependientes de energía. Sin embargo la conversión de energía de las mitocondrias no es eficaz en un 100%, y parte de la energía metabólica se libera en forma de calor. La eficacia de la conversión de energía de las mitocondrias es modulada por proteínas desacoplantes de las mitocondrias. Además, los PUFAs también afectan a otro sitio para la conversión de energía metabólica, a saber, el peroxisoma, también situado dentro de la membrana celular. Mientras que el papel principal de las mitocondrias es la producción de ATP rico en energía, los peroxisomas son más activos en la generación de calor, al tiempo que acortan los ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados antes de su oxidación ulterior en mitocondrias. El efecto neto es la producción incrementada de calor en lugar del incremento de los depósitos de grasa. Los PUFAs son proliferantes de peroxisomas que aumentan la cantidad y la actividad de peroxisomas.

Además de ello, durante el ayuno, una situación fisiológica principal que conduce a la depresión de la adiposidad, el contenido en energía de células grasas se puede reducir por varios mecanismos tales como la supra-regulación de la proteína desacoplante-2 de mitocondrias, véase (Millet L et al. J. Clin. Invest. 100: 2665-2670; 1997; Vidal-Puig A. et al. Obesity Research 7: 133-140, 1999). Además de ello, se ha demostrado que la reducción de grasa abdominal por parte de PUFAs omega-3 dietéticos en ratas está asociada con niveles incrementados de la expresión de proteínas 2 y 3 desacoplantes en tejido adiposo (Oudart H. et al. Int. J. Obesity and Metab. Disord. 24 Sup 1: S130; 2000; Hun C.S. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 259:85-90, 1999). Además de ello, también se ha demostrado que una sustitución de 6 g/día de grasa visible por aceite de pescado en adultos sanos reduce la masa de grasa y aumenta la oxidación de lípidos basales (Couet C, Delarue J, Ritz P, Antoine J-M y Lamisse F, 1997, International Journal of Obesity 21: 637-643), pero al mismo tiempo el aceite de pescado no tenía efecto significativo alguno sobre la reducción del peso corporal. Finalmente, el documento US 2003203004 A1 describe una composición que comprende ácidos grasos de cadena corta y larga que son útiles para la gestión del peso corporal.

Oudart et al. (Int. J. of Obesity (1997), 21, 955-962) describe un estudio en la termogénesis de grasa parda en ratas alimentadas con dietas con alto contenido en grasa enriquecidas con ácidos grasos omega-3 poliinsaturados. Después de un período de tratamiento de cuatro semanas, la masa corporal no se diferenciaba entre los grupos experimental y control.

Sumario de la invención

En base a la presente invención se presentan un cierto número de aspectos en las reivindicaciones adjuntas. Estos aspectos son:

1. Uso no médico de un alimento o suplemento alimenticio para apoyar la reducción del peso corporal y/o prevenir el aumento de peso corporal en un ser humano o un animal.
2. Uso no médico de un alimento dietético o suplemento alimenticio para apoyar la reducción del peso y/o

para prevenir el aumento de peso corporal.

Los aspectos anteriores se basan en la siguiente característica:

- 5 • una composición de ácidos grasos que comprende ácido (todo-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido (todo-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) según se definen en las reivindicaciones adjuntas.

10 A partir de la investigación que condujo a la invención, se encontró, sorprendentemente, que una composición de ácidos grasos de acuerdo con la invención conduce a la reducción del peso corporal en ratones y evita el aumento de peso corporal en ratones alimentados con una dieta con alto contenido en grasa (HF – siglas en inglés), la así denominada dieta fomentadora de obesidad HF.

15 Además de ello, a partir de la investigación que condujo a la invención, se encontró que el efecto de la invención que concierne a la reducción de peso se consigue mediante una composición de ácidos grasos rica en DHA. El término “rica” en esta memoria incluye una composición de ácidos grasos, en que la cantidad de DHA > EPA. Además, el término “cantidad” en esta memoria se refiere al peso o volumen de la composición de ácidos grasos.

20 Además, tal como se conoce de antes, la reducción de los alimentos por sí sola no conduce eficazmente a la reducción de peso en un ser humano. De manera adecuada, el tratamiento de acuerdo con la invención se combina con al menos una restricción de calorías, (ayuno), dietética y ejercicio físico o combinaciones de los mismos, que pueden conducir a una reducción del peso corporal y/o a inhibir el aumento de peso corporal en un ser humano o un animal. Preferiblemente, la dietética, es decir, la reducción de calorías, se diseña con el fin de hacer a un animal o a un ser humano más sensible al efecto de una composición de ácidos grasos descrita en esta memoria.

25 Además de ello, esto abre un mercado futuro para un alimento y/o producto dietético que contiene la composición de ácidos grasos descrita en esta memoria con el fin de apoyar la reducción del peso corporal (una ayuda para el control del peso, la reducción del peso corporal, preferiblemente en combinación con una ingesta reducida de calorías) y la prevención del aumento de peso corporal, preferiblemente bajo el desarrollo de una condición de obesidad o de sobrepeso.

30 En la invención, EPA y DHA en la composición de ácidos grasos están presentes en la composición en una relación de EPA:DHA de 1:X a 1:8, en donde X es mayor que 1. En una realización preferida, la relación de EPA:DHA en la composición de ácidos grasos es de aproximadamente 1:X a 1:6, en donde X es mayor que 1.

35 En otra realización, los ácidos grasos en la composición descrita en esta memoria se presentan en al menos una de una forma esterificada, forma de éster etílico, forma de sal y forma de ácido libre, o cualesquiera combinaciones de las mismas. En una realización preferida, la composición de ácidos grasos está constituida por una combinación de EPA y DHA en forma de triglicéridos.

40 En otra realización, al menos uno de EPA y DHA se obtiene a partir de al menos un origen vegetal, microbiano y animal, o combinaciones de los mismos. Por lo tanto, la invención incluye, por ejemplo, el uso de una composición de ácidos grasos que comprende al menos uno de un aceite microbiano con contenido en DHA y una mezcla de un aceite con contenido en DHA de origen microbiano y un aceite con contenido en EPA de origen marino. Además, la composición de ácidos grasos puede comprender también adicionalmente uno de ácido araquidónico (ARA), ácido docosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico y ácido octadecatetraenoico o derivados de los mismos, o cualesquiera combinaciones de los mismos. De manera adecuada, al menos una parte del EPA y/o DHA se produce a partir de un aceite marino, preferiblemente un aceite de pescado. Además de ello, en otra realización, la composición de ácidos grasos se produce a partir de un aceite marino tal como un aceite de pescado.

50 Además, debe señalarse que la composición de ácidos grasos se administra a un ser humano o un animal preferiblemente por vía oral en forma, por ejemplo, de una píldora o cápsula blanda.

55 La presente invención se refiere al uso de una composición de ácidos grasos que comprende ácido (todo-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido (todo-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) según se define en las reivindicaciones, en forma de un alimento o suplemento alimenticio para apoyar la reducción del peso corporal y/o para prevenir el aumento de peso corporal. A partir de investigación que condujo a la invención, se encontró, sorprendentemente, que una composición de ácidos grasos de acuerdo con la invención

conduce a una reducción del peso corporal en ratones y evita el aumento de peso corporal en ratones alimentados con una dieta con alto contenido en grasa (HF), la así denominada dieta promotora de la obesidad HF.

5 La presente invención se refiere al uso no médico de una composición de ácidos grasos que comprende una combinación de ácido (todo-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido (todo-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA), en donde la relación en peso de EPA:DHA en la composición de ácidos grasos es de al menos 1:X, en que X es mayor que 1, como un alimento o suplemento alimenticio para apoyar la reducción de peso y/o para inhibir o ralentizar el aumento de peso corporal. El efecto más preferido de la invención, relacionado con la reducción del peso corporal, se consigue también de esta forma mediante el uso de
10 una composición de ácidos grasos rica en DHA, es decir, más DHA en relación con EPA. Una ventaja de fabricar y vender un alimento para reducir el peso corporal, apoyar la reducción del peso corporal y/o prevenir el aumento de peso corporal es que un alimento de este tipo será más fácilmente accesible para las personas. Preferiblemente, éstas comprarán el producto o suplemento en una tienda naturista y/o un supermercado y no necesitan visitar al doctor.

15 En la invención, EPA y DHA, en la composición de ácidos grasos, están presentes en la composición en una relación de EPA:DHA de 1:X a 1:8, en donde X es mayor que 1. En una realización preferida, la relación de EPA:DHA en la composición de ácidos grasos es de aproximadamente 1:X a 1:6, en donde X es mayor que 1.

20 En una realización preferida, la composición de ácidos grasos está constituida por una combinación de EPA y DHA en forma de triglicéridos.

En otra realización, al menos uno de EPA y DHA se obtiene a partir de al menos uno de orígenes vegetal, microbiano y animal. El alimento o suplemento alimenticio incluye, por lo tanto, por ejemplo una composición de
25 ácidos grasos que comprende al menos uno de un aceite microbiano con contenido en DHA y una mezcla de un aceite con contenido en DHA de origen microbiano y un aceite con contenido en EPA de origen marino. Además, la composición de ácidos grasos de acuerdo con la invención puede comprender, adicionalmente, otros ácidos grasos que los antes mencionados. Adecuadamente, al menos una parte del EPA y/o DHA se produce a partir de un aceite marino, preferiblemente un aceite de pescado.

30 Además de ello, en otra realización del alimento o suplemento alimenticio, la composición de ácidos grasos se produce a partir de un aceite marino tal como un aceite de pescado. Además de ello, debe señalarse que la composición de ácidos grasos se administra a un ser humano o un animal preferiblemente por vía oral. Sin embargo, el alimento o suplemento alimenticio de acuerdo con la invención también se puede producir para la
35 administración a través de cualquier otra vía en la que los ingredientes activos puedan ser absorbidos y utilizados de manera eficaz, p. ej. por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intranasal, rectal, vaginal o tópica. La composición de ácidos grasos también puede ser parte de una emulsión que contenga al menos un aceite líquido, y el alimento o suplemento alimenticio se administra como un producto nutricional líquido o como una bebida.

40 En una realización preferida de la invención, la ingesta de un alimento o suplemento alimenticio se lleva a cabo junto con una toma reducida de calorías para un ser humano o un animal. En esta memoria, un animal es una mascota o un caballo. De manera adecuada, la ingesta reducida de calorías también se combina con ejercicio físico. Si la administración de un alimento o suplemento alimenticio de acuerdo con la invención a un ser humano o un animal va acompañada de una ingesta reducida de calorías, la reducción en el peso corporal será más eficaz.

45 Además de ello, en otra realización para la prevención de un aumento del peso corporal, la ingesta de un alimento o suplemento alimenticio se lleva a cabo junto con una ingesta reducida de calorías para un ser humano o un animal. Una restricción leve en calorías, preferiblemente una reducción entre 5 y 20% de las calorías en la dieta diaria, y la administración de una composición de ácidos grasos descrita en esta memoria parecen, tener un efecto aditivo respecto a la prevención de aumento del peso corporal. Por tanto, en una realización preferida de la
50 invención, el tratamiento con una composición de ácidos grasos se combina con una restricción en calorías de al menos el 5%. En una realización más preferida, el tratamiento con una composición de ácidos grasos se combina con una restricción en calorías en el intervalo de 10-15%. A la vista de lo anterior, es posible cumplir la definición de la reducción persistente de peso por parte de la FDA, que es una reducción del 10% a lo largo de un año. A partir de la investigación que condujo a la invención, se encontró sorprendentemente que una combinación de una
55 restricción en calorías de aproximadamente el 10% y el tratamiento con una composición de ácidos grasos descrita en esta memoria previene el aumento de peso corporal en animales obesos.

En otra realización preferida de la invención, dicha composición de ácidos grasos se administra en una

dosificación diaria en el intervalo de 10-40% del contenido total en lípidos de una dieta diaria para un ser humano o un animal. Esto significa que de 10 hasta 40% del contenido total en lípidos de una dieta diaria puede ser reemplazado por la composición de ácidos grasos de acuerdo con la invención.

5 En otra realización preferida de la invención, la composición de ácidos grasos que comprende una combinación de EPA y DHA se administra en una cantidad que proporciona una dosificación diaria de 1 g a 15 g de dicha composición de ácidos grasos. En una realización más preferida, se administran al día entre 2 y 10 g de dicha composición de ácidos grasos, y en una realización más preferida, entre 2 y 6 g de dicho ácido graso (al día). Tal como se menciona antes, el efecto de la composición de ácidos grasos de acuerdo con la invención parece ser
10 extra-intensa a dosis elevadas, preferiblemente en lo que concierne a la reducción de peso.

En otra realización preferida, el alimento o suplemento alimenticio se encuentra en forma de cápsula, preferiblemente una cápsula de gelatina, cápsula que tiene sabor. Esta realización incluye también una cápsula en donde tanto la cápsula como la composición de ácidos grasos encapsulada, preferiblemente un aceite de pescado,
15 tiene sabor. Al dar sabor a la cápsula tal como antes, el producto resultará más atractivo para el usuario.

Además, los seres humanos no están diseñados para perder peso corporal solamente durante el ayuno. Una estrategia sólida para la pérdida de peso también debería tener en cuenta medidas de gasto de energía y consejo dietético basado en el individuo.
20

Por tanto, de acuerdo con un segundo aspecto de la invención, la presente invención se refiere al uso no médico de una composición de ácidos grasos que comprende ácido (todo-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido (todo-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) según se define en las reivindicaciones en forma de un producto dietético para apoyar la reducción de peso corporal y/o la prevención del aumento de peso corporal.
25

En la invención, el producto dietético contiene una combinación de ácido (todo-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido (todo-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA), en donde la relación en peso de EPA:DHA en la composición de ácidos grasos es de al menos 1:X, en que X es mayor que 1. El ingrediente activo principal en la composición de ácidos grasos es DHA.
30

En otra realización de la invención, el producto dietético es un producto para cuidar el peso o un producto adelgazante.

35 En el producto dietético, EPA y DHA están presentes en la composición en una relación de EPA:DHA de hasta 1:8, preferiblemente en una relación de EPA:DHA de hasta 1:6.

En otra realización del producto dietético, al menos uno de EPA y DHA se obtiene a partir de al menos un origen vegetal, microbiano y animal, o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, la composición de ácidos grasos se produce a partir de un aceite marino, por ejemplo un aceite de pescado. De manera adecuada, la ingesta del producto dietético se combina con una ingesta reducida de calorías para un ser humano y/o junto con la actividad física con el fin de acelerar y aumentar el efecto de reducción del peso.
40

En una realización preferida del producto dietético, dicha composición de ácidos grasos se administra en una dosificación diaria que corresponde a al menos 10% del contenido en lípidos total de una dieta diaria para un ser humano o un animal.
45

Además de ello, el producto dietético puede ser una barrita, aperitivo o, por ejemplo, una bebida que contiene la composición de ácidos grasos de acuerdo con la invención.
50

Además de ello, a partir de la investigación que condujo a la invención, el efecto más preferido de la invención concierne tanto a la reducción del peso como a la prevención del aumento de peso, se consigue mediante una composición de ácidos grasos rica en DHA. Un uso específico de la composición de ácidos grasos consiste en incorporar la composición de ácidos grasos en un producto de suplemento.
55

Se describe, además, un método para suplementar un producto dietético, que comprende la etapa de añadir una composición de ácidos grasos que comprende EPA y DHA a un producto de suplemento para apoyar la reducción del peso y/o para prevenir el aumento de peso corporal, preferiblemente en un ser humano.

El método para suplementar un producto dietético puede referirse a la etapa de añadir una composición de ácidos grasos según se define en esta memoria a un producto de suplemento tal como un producto para el cuidado del peso o un producto adelgazante.

5 La mayoría de los productos dietéticos en el mercado contienen pequeñas cantidades de ácidos grasos saturados. La invención abre posibilidades de incorporar la composición de ácidos grasos en un producto dietético nuevo o ya existente. En una realización preferida de la invención, un aceite de pescado se incorpora en un producto dietético. Por lo tanto, esto puede ser una manera más rápida de acceder al mercado con un producto dietético, producto
10 que tiene el objetivo de apoyar y/o disparar la reducción del peso corporal.

Además de ello, la obesidad, con una cantidad excesiva de grasa corporal, se define en esta memoria como un índice de masa corporal superior a 30, dondequiera que el sobrepeso se define como un índice de masa corporal, que excede de 25. La obesidad incluye también la obesidad visceral o general que es debida a un pre-disposición genética, a veces descrita como el genotipo ahorrador. La obesidad provocada por el ciclo vital y el entorno tal como dietas con un elevado contenido en grasa, o un alto contenido en calorías, o la falta de ejercicio, también puede ser tratada según se describe en esta memoria. Tal como se utiliza en esta memoria, el término "tratamiento" significa tanto tratamiento con un fin de estilizado o de alivio como el tratamiento de la obesidad o una condición de sobrepeso que se puede convertir en aguda o crónica. Por tratamiento crónico se quiere dar a
15 entender el tratamiento que continúa durante más de algunas semanas o años. Además de ello, la presente invención incluye también prevenir el aumento de peso corporal al administrar una composición de ácidos grasos de acuerdo con la invención. Tal como se utiliza en esta memoria, el término prevención del aumento de peso corporal significa también inhibir el aumento de peso corporal y efectuar una pérdida de peso.

25 Breve descripción de los dibujos

En los estudios y ejemplos que figuran a continuación se hace referencia a los dibujos que se acompañan, en donde todas las figuras se refieren a estudios realizados en ratones. Los estudios se realizaron con el fin de demostrar que un tratamiento con una composición de ácidos grasos que comprende al menos uno de EPA y DHA o cualesquiera combinaciones de los mismos, reduce el peso corporal y/o, bajo ciertas condiciones, también previene el aumento de peso corporal. Se hace referencia en esta memoria a los dibujos que se acompañan, en los que:

30 La Fig. 1A muestra la composición de las dietas semisintéticas con alto contenido en grasa (20% p/p de grasa) que contiene aceite de semilla de lino con (Ln+FO), respectivamente sin EPAX 2050TG (Ln), administradas a diferentes grupos de ratones. La Figura 1B muestra el peso corporal total después de un mes de tratamiento con dietas que contienen aceite de semilla de lino con (Ln+FO), respectivamente sin EPAX 2050TG (Ln) y dietas que contienen manteca con (L+FO), respectivamente sin EPAX 2050TG (L).

40 La Figura 2A muestra la composición de dietas semisintéticas con alto contenido en grasa (20% p/p de grasa) que contienen aceite de semilla de lino (Ln), aceite de semilla de lino con una dosis elevada de EPAX2050TG (Ln+FO) y aceite de semilla de lino con una dosis baja de EPAX2050TG (Ln+FO bajo), dadas a los diferentes grupos de ratones. La Figura 2B muestra el peso corporal total después de dos meses de tratamiento.

45 Las Figuras 3A y 3B muestran la composición (en % p/p) de dietas semisintéticas con alto contenido en grasa (20% de grasa) que contienen aceite de semilla de lino (Ln), aceite de maíz (K), EPAX 1050TG (alto contenido en DHA) (D), EPAX 4510TG (alto contenido en EPA) (E), aceite de maíz + EPAX 1050TG (K+D) y aceite de maíz + EPAX 4510 (K+E), respectivamente la composición (en % del contenido total de energía de la dieta) de una dieta estándar (ST) y dieta semisintética administrada a los diferentes grupos de ratones. La Figura 3C ilustra el consumo de alimentos por día y animal durante 8 semanas de tratamiento. La Figura 3D muestra el peso corporal total después de dos meses de tratamiento en comparación con el grupo control (ST).

55 La Figura 4 muestra una reducción de ADN. Además de ello, la Figura 5A muestra el contenido de energía de una dieta de pienso estándar (ST), una dieta HF (alto contenido en grasa) regular, la así denominada dieta fomentadora de la obesidad, y una dieta semisintética con alto contenido en grasa (20% de grasa). Además de ello, la Figura 5B ilustra la reducción de peso y la prevención del aumento de peso corporal en ratones alimentados *ad libitum* con la dieta compuesta HF, ya sea sin modificación ulterior alguna (círculos negros) o con una sustitución de 15% (círculos en blanco) o 44% (triángulos en negro) de su contenido en grasa mediante EPAX

1050TG (rica en DHA), o ratones en el régimen de restricción de calorías (CR) alimentados ya sea con la dieta compuesta HF sola (triángulos en blanco) o con la dieta en la que el 15% de los lípidos en la dieta se formaron mediante EPAX 1050TG (cuadrados en negro).

5 La Figura 5C ilustra un efecto dependiente de la dosis de productos omega-3 añadidos a una dieta fomentadora de la obesidad HF regular y bajo la condición de desarrollo de obesidad.

Finalmente, la Figura 6 muestra los efectos de EPAX 1050TG y una restricción de calorías del 10% sobre el peso corporal.

10

Descripción de realizaciones preferidas

Se realizó un cierto número de realizaciones preferidas de la invención con el fin de demostrar que el tratamiento con composiciones de ácidos grasos, que comprenden al menos uno de EPA y DHA o cualesquiera combinaciones de los mismos, reduce el peso corporal y/o previene el aumento de peso corporal.

15

En una primera realización preferida se estudiaron los efectos de una composición de ácidos grasos omega-3 que contenía aproximadamente 20% de EPA y 50% de DHA (relación en peso) sobre el peso corporal.

20

En una segunda realización preferida se estudió el efecto de la dosis de una composición de ácidos grasos omega-3, rica en DHA (representada en esta memoria como una composición de ácidos grasos que comprende aproximadamente 20% de EPA y 50% de DHA) en relación con la reducción del peso corporal. En una tercera realización de la invención se estudiaron diferencias potenciales en los efectos entre un producto omega-3 enriquecido en DHA, un producto EPA y aceites vegetales que contienen ácidos grasos omega-6. En la cuarta y quinta realizaciones de la invención se estudiaron diferencias potenciales en el efecto entre solamente un producto omega-3 enriquecido en DHA y en EPA.

25

En una sexta realización de la invención se estudió el efecto de una composición de ácidos grasos omega-3 sobre la prevención de la obesidad y el aumento de peso corporal.

30

Finalmente, en el séptimo estudio, se evaluaron la reducción en peso bajo la condición de desarrollar obesidad y los efectos aditivos entre la restricción de calorías y una composición de ácidos grasos omega-3.

Ejemplos

35

Experimentos realizados en ratones:

Se realizaron en ratones siete experimentos diferentes para investigar diversos tratamientos para reducir el peso corporal y/o para prevenir el aumento de peso corporal.

40

En los estudios 1-5, ratones machos adultos (ratones C57BL/6J) fueron asignados aleatoriamente a diferentes tipos de dietas semisintéticas con alto contenido en grasa, en las que se modificaron los componentes de grasa en el estudio respectivo. En los dos últimos estudios, ratones machos adultos (ratones C57BL/6J) fueron asignados aleatoriamente a una dieta HF (alto contenido en grasa) fomentadora de la obesidad (35% p/p de contenido total en lípidos) en que se modificaron los componentes de grasa.

45

Estudio 1: Reducción del peso

En el primer estudio se estudiaron los efectos de una composición de ácidos grasos omega-3 que contenía EPA y DHA sobre el peso corporal. Se utilizó una mezcla que contenía aproximadamente 20% de EPA y 50% de DHA. Grupos (n = 7) de ratones machos adultos (ratones C57BL/6J) alimentados con una dieta de alimentación estándar (4% de grasa) fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro diferentes tipos de dietas semisintéticas con alto contenido en grasa (20% de grasa), en que el componente de la grasa era: Grupo 1) manteca (L), Grupo 2) manteca más EPAX2050TG (L+FO: EPAX 2050TG constituida por 44% p/p de contenido total en lípidos), Grupo 3) aceite de semilla de lino (formas 18:3n-3, aproximadamente 50% de lípidos totales; Ln) y Grupo 4) semilla de lino más EPAX2050TG (Ln+FO; EPAX 2050TG constituida por 44% p/p de contenido total en lípidos). Obsérvese que FO en esta memoria significa diversos concentrados de EPA y DHA (por ejemplo, EPAX con alto contenido en DHA frente a EPAX con alto contenido en EPA) utilizados en estos estudios. Los animales fueron alimentados con

55

las diferentes dietas mencionadas anteriormente durante 1 mes, y en la Figura 1A se muestra la composición de la alimentación que contiene aceite de semilla de lino con (Ln+FO) o sin EPAX2050TG (Ln). Después del estudio, se redujo el peso corporal total en el Grupo 2 (L + FO) frente al Grupo 1 (L); y el Grupo 4 (Ln + FO) frente al Grupo 3 (Ln), y la diferencia era estadísticamente significativa en el Grupo 4 frente a 3, tal como es evidente a partir de la Figura 1B. Los pesos corporales de los ratones antes del tratamiento eran similares en todos los grupos. A los ratones a los que se les administró aceite de semilla de lino más EPAX2050TG habían reducido aproximadamente un 10% su peso corporal en comparación con los ratones a los que sólo se les administró aceite de semilla de lino.

Este estudio demuestra que el tratamiento con una composición de ácidos grasos que contiene EPA y DHA, en donde la cantidad de DHA \geq EPA, conduce a la reducción del peso.

Estudio 2: Reducción del peso

En el segundo estudio se estudió el efecto de la dosis de una composición de ácidos grasos omega-3 que comprende una combinación de EPA y DHA (aproximadamente 20% de EPA y 50% de DHA) en relación con la reducción del peso corporal. Grupos (n = 7) de ratones machos adultos fueron alimentados mediante dieta de pienso estándar (4% de grasa) fueron asignados aleatoriamente a una de tres dietas semisintéticas con alto contenido en grasa (20% de grasa) diferentes durante dos meses. En este experimento al Grupo 1) se le administró aceite de semilla de lino (Ln), al Grupo 2) aceite de semilla de lino más una dosis elevada de EPAX2050TG (Ln+FO; EPAX2050TG constituida por 44% p/p del contenido total en lípidos) y Grupo 3) aceite de semilla de lino más una dosis baja de EPAX2050TG (Ln+FO bajo; EPAX2050TG constituida por 15% p/p del contenido total en lípidos) como el componente de grasa en esta memoria. La composición de las dietas que contenían sólo aceite de semilla de lino (Ln) y aceite de semilla de lino con una dosis alta (Ln+FO), respectivamente una dosis baja (Ln+FO baja) de EPAX2050TG se muestra en la Figura 2A. Al término del estudio, se redujo el peso corporal total solamente en el Grupo 2, al grupo al que se administró aceite de semilla de lino con una dosis elevada de EPAX2050TG, tal como resulta evidente de la Figura 2B.

Los resultados del segundo estudio son consistentes con el primero, con una reducción del peso en el grupo al que se le administró una composición de ácidos grasos en donde la relación en peso de DHA \geq EPA. Además, los resultados a partir del presente estudio demuestran también que la administración de una composición de ácidos grasos rica en DHA en dosis muy bajas no daba como resultado una disminución significativa del peso corporal en ratas alimentadas con una dieta con alto contenido en grasa.

Estudio 3: Reducción del peso

En este estudio se estudiaron diferencias potenciales en los efectos entre un producto omega-3 enriquecido en DHA (presentado en esta memoria como una composición de ácidos grasos que comprende aproximadamente 10% de EPA y 50% de DHA (concentrado de EPAX1050TG)), un producto de EPA (rico en EPA, presentado en esta memoria como una composición de ácidos grasos que comprende aproximadamente 45% de EPA y 10% de DHA; EPAX4510TG) y aceites vegetales que contienen ácidos grasos omega-6. Grupos (n = 7) de ratones machos adultos (ratones C57BL/6J), alimentados con una dieta de pienso estándar (4% de grasa), fueron asignados aleatoriamente a uno de seis tipos diferentes de dietas semisintéticas con alto contenido en grasa (20% de grasa), en el que el componente de grasa era: grupo 1) aceite de semilla de lino (omega-3 vegetal) (Ln), grupo 2) aceite de maíz (omega-6 vegetal) (K), grupo 3) EPAX 1050 (alto contenido en DHA) (D), grupo 4) EPAX 4510TG (alto contenido en EPA) (E), grupo 5) aceite de maíz + EPAX 1050TG (K+D) y grupo 6) aceite de maíz + EPAX 4510TG (K+E). También se incluyó un grupo control mantenido en dieta estándar (-ST). Los animales fueron alimentados con diferentes dietas durante 2 meses. La composición de las dietas se muestra en las Figuras 3A y 3B. Como se puede ver en la Figura 3C, el consumo de alimentos era aproximadamente de 70 KJ al día y animal durante las 8 semanas de tratamiento. Los resultados en la Figura 3D demuestran que el tratamiento con una composición de ácidos grasos que contiene al menos EPA y DHA o combinaciones de los mismos conduce a una reducción del peso. La reducción del peso se ha obtenido en animales alimentados con EPAX 1050TG (una composición de ácidos grasos rica en DHA) pero menos con EPAX 4510TG (una composición de ácidos grasos rica en EPA) además (44% de contenido total en grasas constituido por el producto) de aceite de maíz. Sin embargo, el efecto de EPAX 1050TG (alto contenido en DHA) era más intenso en comparación con EPAXTG 4510. Además de ello, los pesos corporales de los ratones alimentados con aceite de maíz más EPAX 1050TG (alto contenido en DHA) había disminuido en aproximadamente un 15% en peso. Los animales no toleran una dieta semisintética con alto contenido en grasa (20%) que contienen sólo EPAX 1050TG (alto contenido en DHA) como el único constituyente lipídico. Sólo 1 de 7 ratones alimentados con EPAX 1050TG sobrevivió más de 4 semanas en la dieta. Los ratones

adelgazaron demasiado. Todos los ratones a los que se alimentó con una dieta que contenía sólo EPAX 4510TG sobrevivieron, pero tenían un aspecto enfermizo.

5 Los resultados del tercer estudio demuestran que el efecto reductor del peso de una composición de ácidos grasos que comprende aproximadamente 10% de EPA y 50% de DHA (una composición de ácidos grasos rica en DHA) era más intenso en comparación con una composición de ácidos grasos que comprendía aproximadamente 45% de EPA y 10% de DHA (rica en EPA). Además de ello, la reducción en peso debida al aceite de maíz era similar a la reducción debida a la composición de ácidos grasos que comprende aproximadamente 20% de EPA y 50% de DHA en aceite de semilla de lino (en el 1^{er} y 2^o experimentos) y era más intensa que la reducción debida a una
10 composición de ácidos grasos que comprende aproximadamente 20% de EPA y 50% de DHA en manteca (en el 1^{er} experimento). Una vez más, lo anterior establece un modo óptimo de utilizar un producto rico en DHA, preferiblemente DHA ≥ EPA. Estos resultados sugieren también un efecto reductor del peso específico de un producto omega-3 de origen marino en comparación con aceites vegetales (tanto omega-3 como omega-6) y grasas saturadas (manteca).

15 Estudio 4: Efectos de una composición de ácidos grasos rica en EPA frente a una composición de ácidos grasos rica en DHA sobre la reducción del peso

20 En este estudio se estudiaron diferencias potenciales en los efectos entre un producto omega-3 enriquecido en DHA (presentado en esta memoria como una composición de ácidos grasos que comprende aproximadamente 10% de EPA y 50% de DHA (concentrado de EPAX1050TG) y un producto de EPA (rico en EPA, presentado en esta memoria como una composición de ácidos grasos que comprende aproximadamente 45% de EPA y 10% de DHA; EPAX4510TG). A los cuatro meses de edad, ratones alimentados con la dieta de pienso se dividieron en 2 grupos (n = 7) y se les alimentó con dietas semisintéticas HF's basadas en aceite de maíz (20% p/p de contenido total en lípidos) ya sea con el reemplazo de 44% (p/p) de su contenido en grasa por EPAX 4510TG (rico en EPA) o EPAX 1050TG (rico en DHA). Después de dos meses en las dietas respectivas, la adición de los dos tipos de productos PUFA omega-3 a la dieta dio como resultado una reducción del peso corporal, véase la tabla 1 que figura a continuación

Peso corporal (g)	Reemplazo de 44% (p/p) del contenido en grasa de dietas por EPAX 4510TG (rico en EPA)	Reemplazo de 44% (p/p) del contenido en grasa de dietas por EPAX 1050TG (rico en DHA)
Inicial	27,1 ± 0,6	27,2 ± 0,5
Final	26,2 ± 0,7	25,4 ± 0,7
Cambio	-0,7 ± 0,6 ^b	-1,4 ± 0,4 ^b

30 ^b Diferencias estadísticamente significativas en comparación con HF.

Tabla 1: Efectos de PUFA omega-3 sobre el peso corporal en ratones alimentados con una dieta HF semisintética basada en aceite de maíz.

35 Sin embargo, el producto rico en DHA, EPAX 1050TG, exhibía un efecto más intenso en comparación con EPAX 4510TG sobre la reducción del peso. Adicionalmente, los resultados de este estudio confirman efectos significativos que sustentan el efecto reductor del peso influenciado por un EPAX rico en DHA.

40 Estudio 5: Efectos de una composición de ácidos grasos rica en EPA frente a una composición de ácidos grasos rica en DHA sobre la reducción en el ADN

45 En este estudio se estudiaron diferenciales potenciales adicionales en efectos entre un producto omega-3 enriquecido en DHA (presentado en esta memoria como una composición de ácidos grasos que comprende aproximadamente 20% de EPA y 50% de DHA (concentrado EPAX1050TG)) y un producto EPA (rico en EPA, presentado en esta memoria como una composición de ácidos grasos que comprende aproximadamente 45% de EPA y 10% de DHA; EPAX4510TG). A los cuatro meses de edad, ratones alimentados con la dieta de pienso se dividieron en tres grupos (n = 7) y se les alimentó con dietas semisintéticas HF's basadas en aceite de semilla de lino (el ácido alfa-linoleico constituye aproximadamente el 50% de los lípidos totales) con reemplazo de 30% (p/p) de su contenido en grasa por EPAX 4510TG (rico en EPA; barras sombreadas) o EPAX 2050TG (rico en DHA; barras en negro), o dieta semisintética HF sola (barras en blanco). Después de un mes con las dietas respectivas, se analizó el ADN. La adición de producto PUFA omega-3 rico en DHA (EPAX 2050TG) a la dieta dio como resultado una reducción del ADN, lo cual puede indicar una reducción del número de células grasas, véase la

Figura 4.

Por tanto, un concentrado de DHA y/o una composición de ácidos grasos rica en DHA de acuerdo con la invención conduce a la reducción del ADN, lo que parece indicar una reducción del número de células grasas (es decir, las células grasas son exterminadas) en tejido adiposo.

Estudio 6: Prevención sobre el aumento de peso corporal y la obesidad

En este sexto estudio se estudió el efecto de una composición de ácidos grasos omega-3 que comprende una combinación de EPA y DHA (aproximadamente 20% de EPA y 50% de DHA) sobre la prevención de la obesidad y el aumento de peso. Grupos (n = 7) de ratones machos adultos C57BL/6J fueron alojados en un entorno controlado (20°C, ciclo luz-oscuridad de 12 h, luz desde las 6:00 a.m.) con acceso libre al agua y a dieta de pienso estándar enriquecida con aceite de girasol como constituyente principal de lípidos y que contenía cantidades despreciables de PUFA LC omega-3. A los 4 meses de edad (-2 semanas) la dieta de pienso fue reemplazada por una dieta HF (alto contenido en grasa) o, en esta memoria, una así denominada dieta HF fomentadora de la obesidad (35% p/p de contenido total en lípidos), véase por favor la Figura 5A para la composición de la dieta. La densidad de energía de la dieta compuesta HF era 22,3 kJ/g. Cuando a los ratones se les ofreció la dieta compuesta HF (alto contenido en grasa), éstos comenzaron a aumentar de peso corporal a una velocidad mucho mayor que la mantenida en una dieta con pienso. Dos semanas más tarde (0 semanas), los animales fueron divididos en 5 subgrupos y fueron alimentados *ad libitum* de dieta compuesta HF, ya sea sin modificación ulterior (círculos en negro) o con reemplazo de 15% (p/p; es decir, 9% de lípidos dietéticos por EPA + DHA; (círculos en blanco) o 44% (p/p, es decir, 26% de lípidos formados por EPA + DHA; triángulos en negro) de su contenido en grasa mediante EPAX 2050TG (rica en DHA), véase la Tabla 2 que figura a continuación.

Producto	Composición EPA/DHA ^a	Contenido (% de lípidos) ^b	Dieta compuesta HF ^c - cantidad EPA	Dieta compuesta HF: - cantidad DHA
EPAX 1050TG	6/51	15	0,33	2,80
EPAX 1050TG	6/51	44	0,97	8,26

- a) las cantidades de EPA y DHA en diferentes productos se expresan como g de EPA /g de DHA en 100 g del producto
- b) porcentaje (p/p) de los componentes lipídicos en la dieta, reemplazados por producto PUFA omega-3
- c) la dieta compuesta HF (35% p/p de contenido total en lípidos) y una parte del componente lipídico fue reemplazada por productos EPAX1050

Ratones en el régimen de restricción de calorías (CR) (restricción de 30% de calorías cuando se compara con ratones alimentados *ad libitum* con la misma dieta) fueron alimentados con la dieta compuesta HF sola (triángulos en blanco) o la dieta en la que el 15% (p/p) de los lípidos en la dieta estaba formado por EPAX 1050TG (es decir, aproximadamente 3 de 35 g de los lípidos en cada 100 g de la dieta, aproximadamente 9% de lípidos, fueron reemplazados por EPA/DHA; cuadrados en negro).

Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 5B. El aumento de peso era evidente después de aproximadamente 2 semanas de adaptación a la dieta HF y alcanzaron aproximadamente 6,5 g en el espacio de las siguientes 5 semanas del experimento. El aumento del peso corporal era de aproximadamente 2,7 g menor en ratones alimentados con una dieta compuesta HF en que el 15% de los lípidos en la dieta fue reemplazado por producto omega-3 EPAX 1050 TG (rico en DHA) en comparación con ratones a los que se alimentó únicamente con la dieta compuesta HF. Esto establece que incluso una dosis baja de producto omega-3 (sólo 15% p/p del contenido en grasa de la dieta) ralentizaba el desarrollo de la obesidad en ratones alimentados *ad libitum*. El reemplazo de 44% de los lípidos por EPAX1050TG dio como resultado una pérdida neta del peso corporal de aproximadamente 3 g a lo largo de un período de alimentación de 5 semanas. Bajo estas condiciones, el grupo de omega-3 perdió peso corporal durante el tratamiento de 5 semanas, mientras que el grupo control (dieta HF regular) aumentó de peso corporal. Lo anterior indica un efecto dependiente de la dosis del producto omega-3 añadido a la dieta fomentadora de la obesidad HF regular, y bajo la condición de desarrollo de obesidad, incluso a una dosis baja de una composición de ácidos grasos rica en DHA, reducía el aumento de peso corporal ya después de 5 semanas de tratamiento. Véase, por favor, también un resumen en la Figura 5C.

Tal como resulta también evidente a partir del estudio, una reducción de calorías del 30% en animales alimentados

con dieta compuesta HF dio como resultado una pérdida neta del peso corporal durante las 5 semanas de tratamiento, mientras que la mezcla de EPAX 1050 en la dieta de los animales CR sólo tenía un pequeño efecto extensivo sobre la pérdida de peso, es decir, un efecto aditivo sobre la reducción del peso corporal, en comparación con animales en una CR de 30%. Por lo tanto, la interacción entre los productos CR y omega-3 será investigada con mayor detalle en un estudio adicional. Por favor, obsérvese también que el reemplazo de lípidos dietéticos por el producto omega-3 parece no afectar al consumo de alimentos de los animales.

Además de ello, los resultados de este estudio demuestran que la administración de una composición de ácidos grasos rica en DHA a bajas dosis da como resultado una inhibición o prevención significativa del aumento de peso. Una composición de ácidos grasos rica en DHA en una dosis elevada muestra tanto una inhibición o prevención significativa del aumento de peso como un efecto reductor del peso, bajo las condiciones de obesidad en desarrollo. Por tanto, la dosis de EPAX 1050 TG requerida para contrarrestar el aumento del peso corporal en el contexto de obesidad dietética es menor que la requerida para reducir el peso corporal en animales que mantienen un peso corporal relativamente estable en la dieta semisintética HF. Aparentemente, el desarrollo de obesidad hace que el organismo sea más sensible al efecto reductor del peso de la composición de ácidos grasos que comprende EPA y DHA. Adicionalmente, el experimento descrito anteriormente demuestra una reducción significativa de la obesidad en ratones alimentados con una dieta compuesta HF que contiene ácidos grasos omega-3 de cadena larga.

Este estudio demuestra que el tratamiento de animales obesos o con sobrepeso con una composición de ácidos grasos que contiene EPA y DHA, en donde la cantidad de DHA \geq EPA conduce también a la prevención del aumento de peso. El efecto de prevenir el aumento de peso corporal significa también una prevención de la obesidad o una condición de sobrepeso.

Estudio 7: Reducción del peso bajo la condición de desarrollar la obesidad, y efecto aditivo de la restricción de calorías (CR) y una composición de ácidos grasos omega-3

En el estudio previo no se evaluó por completo el efecto de la restricción de calorías y una composición de ácidos grasos rica en DHA sobre la reducción del peso bajo la condición de desarrollar la obesidad. Por lo tanto, se realizó un estudio complementario sobre la interacción entre la restricción de calorías y los productos omega-3, presentados en esta memoria como un producto omega-3 enriquecido en DHA, que comprende aproximadamente 10% de EPA y 50% de DHA (EPAX1050TG) durante el desarrollo de la obesidad en ratones. Un grupo de ratones machos C57BL/6J ($n = 7$) fueron alojados en un entorno controlado (20°C, ciclo luz-oscuridad de 12 h, luz desde las 6:00 a.m.) con acceso libre al agua y a una dieta de pienso estándar. A los 4 meses de edad los animales fueron asignados aleatoriamente a una dieta HF (alto contenido en grasa) fomentadora de la obesidad, véase por favor la Figura 4A para la composición de la dieta. Dos semanas más tarde (semana 0) después de la adaptación a la dieta arriba mencionada, los animales fueron divididos en 4 grupos: a) dieta compuesta HF *al libitum*, b) dieta compuesta HF con restricción de calorías de 10% comparada con (a); c) alimentados *al libitum* mediante dieta compuesta HF, en que el 15% del contenido en grasa de la dieta fue reemplazado por EPAX1050TG; y d) alimentados *ad libitum* con una dieta compuesta HF en que el 15% del contenido en grasa de la dieta fue reemplazado por EPAX1050TG y la cantidad de alimento se restringió en un 10% en comparación con (a). Los animales fueron alimentados con las diferentes dietas durante 5 semanas.

Los resultados en la Figura 6 demuestran que el tratamiento bajo condiciones de desarrollo de obesidad con una composición de ácidos grasos que contiene al menos uno de EPA y DHA o combinaciones de los mismos, disminuye significativamente el aumento del peso corporal en relación con ratones que sólo fueron alimentados con una dieta HF fomentadora de la obesidad. En contraposición con el estudio previo, la leve restricción de calorías redujo el desarrollo de la obesidad. En esta memoria, la diferencia entre HF – *ad libitum* y HF+EPAX-*ad libitum* es estadísticamente significativa (ensayo t pareado, $p \leq 0,03$). Además de ello, la combinación de los dos tratamientos, es decir, en los casos en los que se restringió al 10% la cantidad de alimento y 15% del contenido en grasa de la dieta fue reemplazado por EPAX1050TG, tiene un efecto aditivo que resulta en la prevención del aumento de peso corporal en comparación con ratones alimentados con la dieta HF control.

Los resultados en el séptimo estudio demuestran que una composición de ácidos grasos rica en DHA potencia el efecto de la restricción de calorías (CR) sobre la obesidad en desarrollo en animales alimentados con una dieta compuesta HF, es decir, bajo las condiciones que mimetizan estrechamente la obesidad en seres humanos que consumen cantidades excesivas de una dieta con elevado contenido en grasa. Una ingesta elevada de alimentos hace a un animal o a un ser humano más sensible al efecto de la composición de ácidos grasos que comprende al menos uno de EPA y DHA o combinaciones de los mismos, y parece ser necesaria para el efecto aditivo

concerniente a la prevención del aumento del peso corporal de una composición de ácidos grasos que comprende al menos uno de EPA y DHA, o combinaciones de los mismos y que se produzca una restricción de las calorías. Esto establece que una composición de ácidos grasos que comprende al menos uno de EPA y DHA o cualesquiera combinaciones de los mismos no sólo reduce el peso corporal, sino que también puede prevenir el aumento de peso y la obesidad. Una vez más, un modo óptimo de acuerdo con la invención puede conseguirse utilizando un producto rico en DHA, preferiblemente $DHA \geq EPA$. Adicionalmente, estos resultados también abren la posibilidad de un régimen dietético más gestionable de restricción de calorías para un ser humano, dado que el resultado muestra un efecto ya a bajos niveles de restricción de calorías.

10 Dosis de la composición de ácidos grasos

En relación con la dosis, los resultados obtenidos de ratones pueden extrapolarse a seres humanos, en lo que se refiere al contenido relativo de la composición de ácidos grasos de acuerdo con la invención, por ejemplo una composición de ácidos grasos que contiene EPA y DHA en la dieta. En los estudios anteriores, se utilizó una dieta semisintética que contenía 20% (p/p) de grasa y se observó un efecto sobre la reducción del peso cuando al menos aproximadamente el 28% del contenido en lípidos fue reemplazado por una composición de ácidos grasos según se define en esta memoria (mediante la adición de una composición de ácidos grasos según se define en esta memoria), mientras que casi no existía efecto alguno sobre la reducción del peso cuando una composición de ácidos grasos según se define en esta memoria constituía el 9% del contenido en lípidos de la dieta. Estas dietas proporcionaban un 40% de la energía a partir de los lípidos.

El contenido relativo de la composición de ácidos grasos con respecto al contenido total en lípidos (en la dieta) puede ser más importante que la ingesta absoluta, en lo que se refiere al efecto sobre la reducción del peso. Por lo tanto una realización de la invención consiste en reemplazar al menos 1/3 de los lípidos totales en la dieta por una composición de ácidos grasos que comprende DHA y EPA según se define en esta memoria. Por favor, véanse algunos escenarios ficticios relevantes que se presentan a continuación.

1. Un ser humano en un consumo de una dieta con bajo contenido en calorías, 1000 kcal/día con 18% de calorías de la grasa. Con el fin de reemplazar el 28% de 20 g de la ingesta total de lípidos por una composición de ácidos grasos de acuerdo con la invención, la persona necesita 5,6 g de composición de ácidos grasos/día.

Asumido sinergismo entre la restricción de calorías y la composición de ácidos grasos de acuerdo con la invención en el efecto sobre la reducción de peso, también concentraciones menores de la composición de ácidos grasos en lípidos dietéticos muestran un efecto sobre la reducción del peso.

En otra realización preferida de la invención, al menos el 15% del contenido en lípidos en la dieta es reemplazado por la composición de ácidos grasos de acuerdo con la invención. Esto significa aproximadamente 3 g de la composición de ácidos grasos al día en una dieta con muy bajo contenido en calorías de 1000 kcal/día con 18% de calorías de la grasa.

En una realización preferida de la invención, el control del peso y/o la prevención del aumento de peso corporal de acuerdo con la invención se lleva a cabo junto con una ingesta reducida de calorías para un ser humano o un animal. Preferiblemente, el régimen dietético de la reducción de calorías se combina con una actividad física.

En otra realización preferida de la invención, dicha ingesta reducida de calorías se reduce al menos a 800 kcal (2520 kJ al día) o menos, para un tratamiento corto y drástico de pacientes obesos (personas adultas). En una realización más preferida, dicha composición de ácidos grasos según se define en esta memoria se administra en una dosificación diaria (correspondiente a) 10 hasta 40% del contenido total en lípidos de una dieta diaria para un ser humano. Además de ello, para conseguir un resultado mejorado, el contenido en lípidos de la dieta puede reducirse a al menos 15% de su contenido en energía. La composición de ácidos grasos se administra de preferencia diariamente, dividida en dosificaciones, durante períodos de hasta 1-5 años. Por otra parte, la dosificación de la composición de ácidos grasos también se puede relacionar con la cantidad de ácidos grasos omega-3 consumidos, por ejemplo, por esquimales o población nativa similar.

Por lo tanto en otra realización de la invención, dicha composición de ácidos grasos que comprende EPA y DHA según se define en esta memoria se administra en una cantidad que proporciona una dosificación diaria de 1 g a 15 g de dicha composición de ácidos grasos. Más preferiblemente, en una cantidad de 1 a 10 g, y lo más preferiblemente en una cantidad de entre 2 y 6 g al día.

Discusión

5 Los resultados demuestran que una composición de ácidos grasos que comprende EPA y DHA reduce el peso corporal y/o evita el aumento de peso corporal. El efecto reductor del peso de un producto que es rico en DHA es más intenso en comparación con un producto que contiene más EPA que DHA. Además de ello, preferiblemente un efecto reductor del peso específico y una prevención del aumento de peso corporal se consigue por parte de una composición de ácidos grasos de origen marino. Además, basado en estos resultados, los cálculos de dosis y el valor comercial, el uso de la composición de ácidos grasos, preferiblemente pueden ir acompañados de un régimen dietético de reducción de calorías. Además de ello, se consigue un efecto aditivo de una composición de ácidos grasos combinada con una restricción de calorías bajo condiciones de una elevada ingesta de alimentos y el desarrollo de una condición de sobrepeso u obesidad. Resulta también obvio esperar el mismo efecto reductor del peso y/o prevención del aumento de peso corporal tanto en seres humanos como en animales al administrar la composición de ácidos grasos.

10

15 Adicionalmente, un concentrado de DHA y/o una composición de ácidos grasos rica en DHA puede reducir el número de células grasas en tejido adiposo.

20 La reducción del peso corporal y/o la prevención del aumento de peso corporal debida a la administración de una composición de ácidos grasos rica en DHA puede resultar, al menos en parte, a partir de una oxidación incrementada de lípidos (ácidos grasos) en el interior de células del tejido adiposo en un ser humano o un animal. Por lo tanto, una composición de ácidos grasos rica en DHA induce la conmutación metabólica en adipocitos (células grasas) que parecen prevenir la acumulación de la grasa corporal. La conmutación se puede activar mediante la interacción directa de una composición de ácidos grasos rica en DHA con adipocitos a través de la inducción de genes que controlan la capacidad oxidativa de las mitocondrias. Parecen estar implicados factores de transcripción que orquestan la biogénesis de las mitocondrias (PGC1 y NRF1). Cambios en la expresión génica parecen dar como resultado un contenido incrementado de los componentes mitocondriales que son críticos para la oxidación de diversos sustratos, incluidos lípidos, en adipocitos. Además, la composición de ácidos grasos puede aumentar la relación entre las actividades de la oxidación de ácidos grasos y la síntesis en el tejido adiposo, activando así una conmutación metabólica.

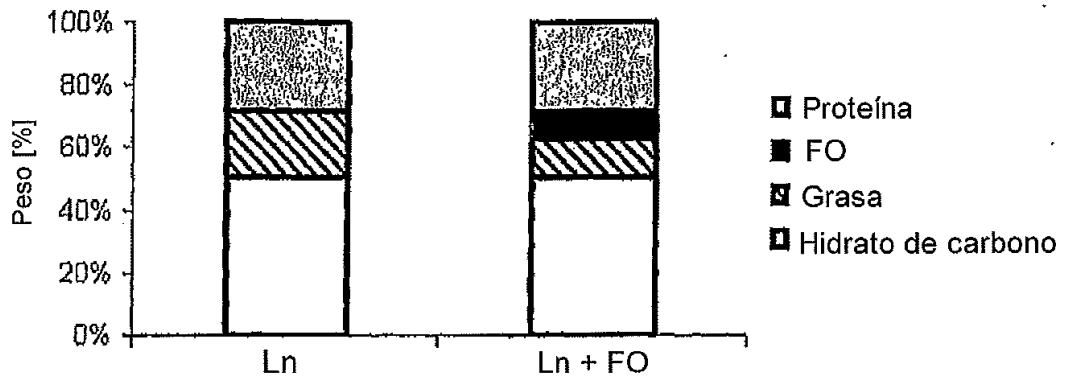
25

30

REIVINDICACIONES

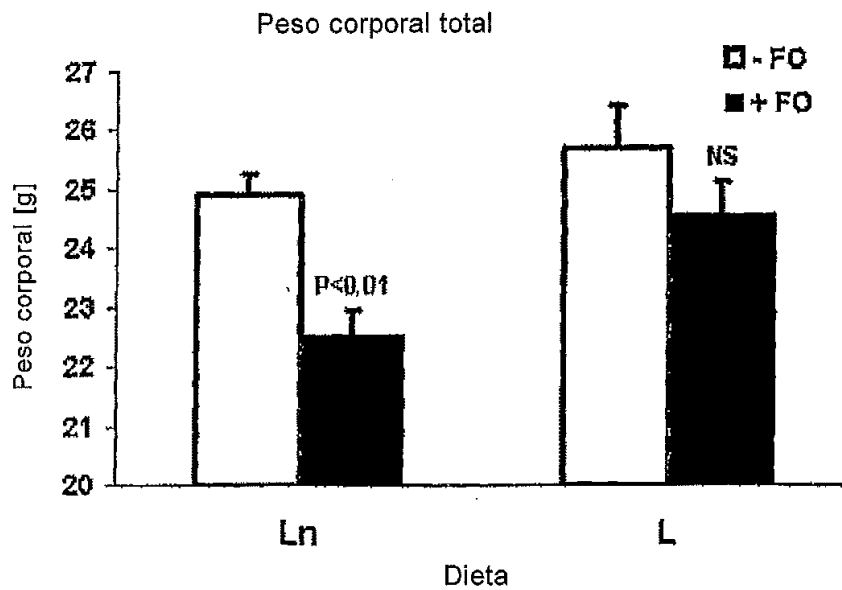
- 5 1.- Uso no médico de una composición de ácidos grasos que comprende ácido (todo-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido (todo-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) como un alimento o suplemento alimenticio para apoyar la reducción del peso corporal y/o prevenir el aumento de peso corporal en un ser humano o un animal, en donde la combinación de EPA y DHA está presente en la composición en una relación de EPA:DHA de 1:X a 1:8, preferiblemente en una relación de EPA:DHA de 1:X a 1:6, en donde X es mayor que 1, y la combinación de EPA y DHA se presenta en forma de triglicérido o en forma de éster etílico.
- 10 2.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos uno de EPA y DHA se obtiene a partir de al menos uno de origen vegetal, microbiano y animal, o combinaciones de los mismos.
- 15 3.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la al menos una parte del EPA y/o DHA se produce a partir de un aceite marino, preferiblemente un aceite de pescado.
- 4.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición de ácidos grasos se produce a partir de un aceite marino.
- 20 5.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición de ácidos grasos está constituida por una combinación de EPA y DHA en forma de triglicéridos.
- 25 6.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición de ácidos grasos se administra en una dosificación diaria en el intervalo de 10-40% del contenido total en lípidos de una dieta diaria para un ser humano o un animal.
- 30 7.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se administra por vía oral a un ser humano o un animal.
- 8.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el soporte de la reducción del peso corporal, la prevención del aumento de peso y la reducción de grasa se llevan a cabo junto con una ingesta reducida de calorías para un ser humano o un animal.
- 35 9.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición de ácidos grasos se administra en una dosificación diaria que corresponde a al menos el 10% del contenido total en lípidos de una dieta diaria para un ser humano o un animal.
- 40 10.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alimento o suplemento alimenticio está en forma de una cápsula de gelatina, cápsula que tiene sabor.
- 45 11.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición de ácido graso es un líquido o una emulsión, y el alimento o el suplemento alimenticio se administra en forma de una bebida.
- 12.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición de ácidos grasos que comprende DHA o una combinación de EPA y DHA se administra a un ser humano en una cantidad que proporciona una dosificación diaria de 1 g a 15 g de dicha composición de ácidos grasos, preferiblemente entre 2 y 6 g.
- 50 13.- Uso no médico de una composición de ácidos grasos que comprende ácido (todo-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido (todo-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) como un producto dietético para la prevención del aumento de peso corporal y/o para apoyar la reducción del peso corporal en un ser humano, en donde la combinación de EPA y DHA está presente en la composición en una relación de EPA:DHA de 1:X a 1:8, preferiblemente en una relación de EPA:DHA de 1:X a 1:6, en donde X es mayor que 1.
- 55 14.- Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha composición de ácidos grasos se incorpora en un producto dietético.
- 15.- Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde al menos uno de EPA y DHA se obtiene a partir de al menos uno de orígenes vegetales, microbianos o animales, o combinaciones de los mismos.

- 16.- Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde al menos una parte del EPA y/o DHA se produce a partir de un aceite marino, preferiblemente un aceite de pescado.
- 5 17.- Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la composición de ácidos grasos se produce a partir de un aceite marino.
- 18.- Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la composición de ácidos grasos está constituida por una combinación de EPA y DHA en forma de triglicéridos.
- 10 19.- Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la administración de la composición se lleva a cabo junto con una ingesta reducida de calorías para un ser humano o un animal.
- 15 20.- Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha composición de ácidos grasos se administra en una dosificación diaria en el intervalo de 10-40% del contenido total en lípidos de una dieta diaria para un ser humano o un animal.
- 21.- El uso de la reivindicación 13, en donde dicha composición de ácidos grasos se administra en una cantidad que proporciona una dosificación diaria de entre 2 y 6 g a un ser humano de dicha composición de ácidos grasos.



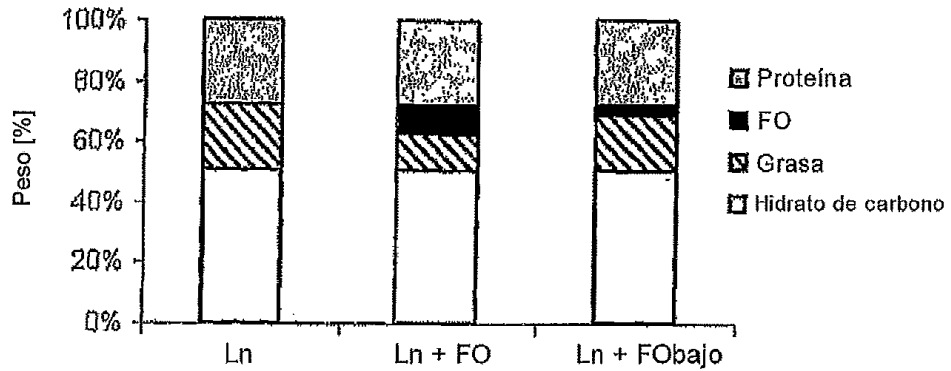
Composición de las dietas semisintéticas con alto contenido en grasa (20% p/p de grasa) que contiene aceite de semilla de lino (Ln) y aceite de semilla de lino con EPAX 2050TG; FO (Ln + FO)

Fig. 1A



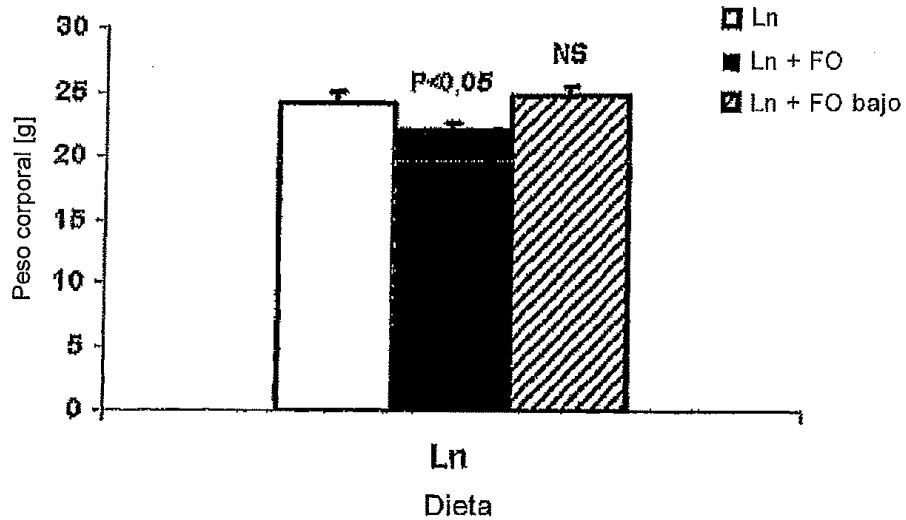
Peso corporal total después de un mes de tratamiento. Manteca (L), manteca + EPAX2050TG (L + FO), aceite de semilla de lino (Ln) y aceite de semilla de lino más EPAX2050TG (Ln + FO)

Fig. 1B



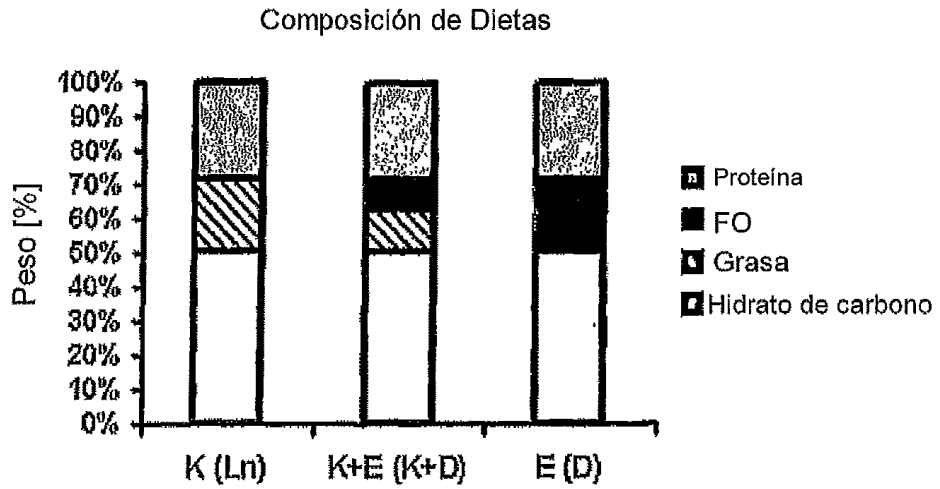
Composición de dietas semisintéticas con alto contenido en grasa (20% p/p de grasa) que contiene aceite de semilla de lino (Ln), aceite de semilla de lino con una dosis elevada de EPAX2050TG (Ln + FO) y aceite de semilla de lino con una dosis baja de EPAX2050TG (Ln + FO bajo)

Fig. 2A



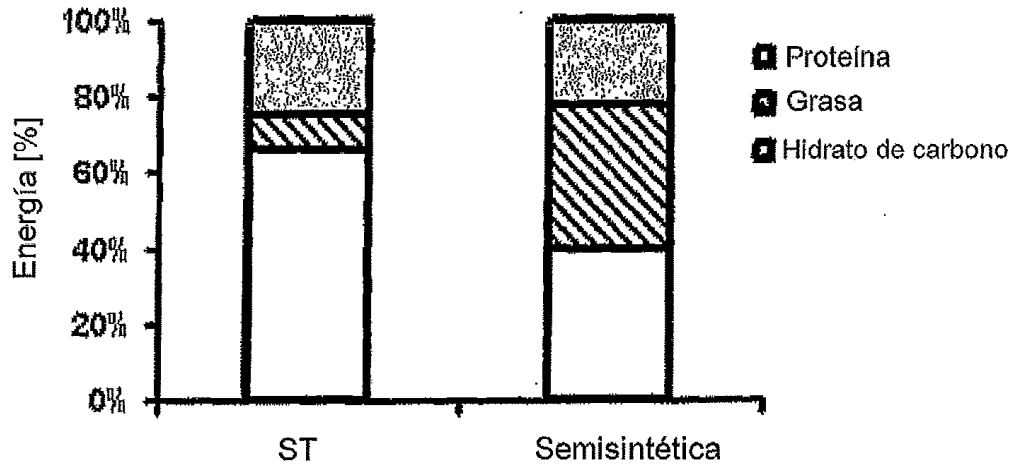
Peso corporal total después de dos meses de tratamiento. Aceite de semilla de lino (Ln), aceite de semilla de lino más dosis elevada de EPAX2050TG (Ln + FO) y aceite de semilla de lino más una dosis baja de EPAX2050TG (Ln + FO bajo)

Fig. 2B



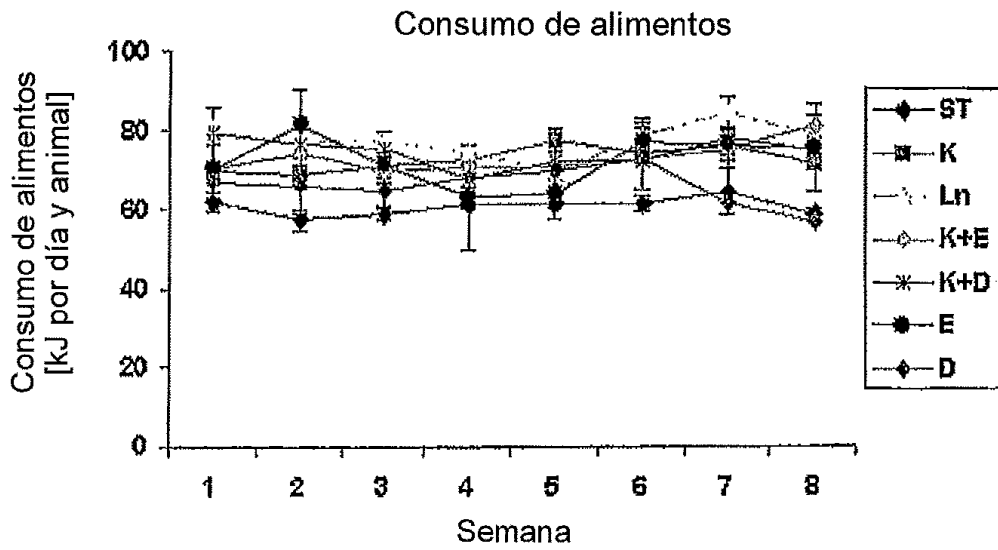
Composición de dietas semisintéticas con alto contenido en grasa (20% p/p de grasa) que contienen aceite de semilla de lino (Ln), aceite de maíz (K), EPAX 1050TG (alto contenido en DHA) (D), EPAX 4510TG (alto contenido en EPA) (E), aceite de maíz + EPAX 1050TG (K + D) y aceite de maíz + EPAX 4510TG (K + E).

Fig. 3A



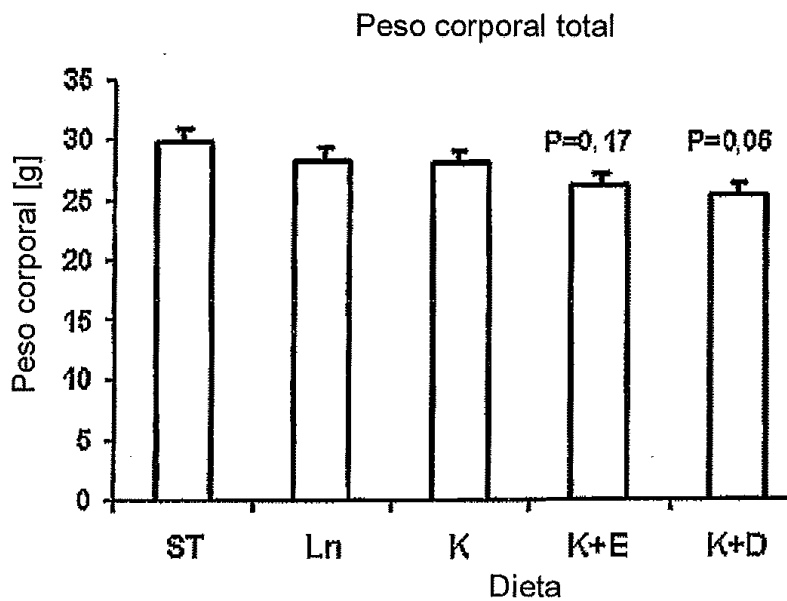
Composición de dieta estándar (ST) y dieta semisintética.

Fig. 3B



Consumo de alimentos por día y animal durante 8 semanas.

Fig. 3C



Peso corporal total después de dos meses de tratamiento comparado con un grupo control (ST). Aceite de semilla de lino (Ln), aceite de maíz (K), aceite de maíz + EPAX 1050TG (K + D) y aceite de maíz + EPAX 4510TG (K + E).

Fig. 3D

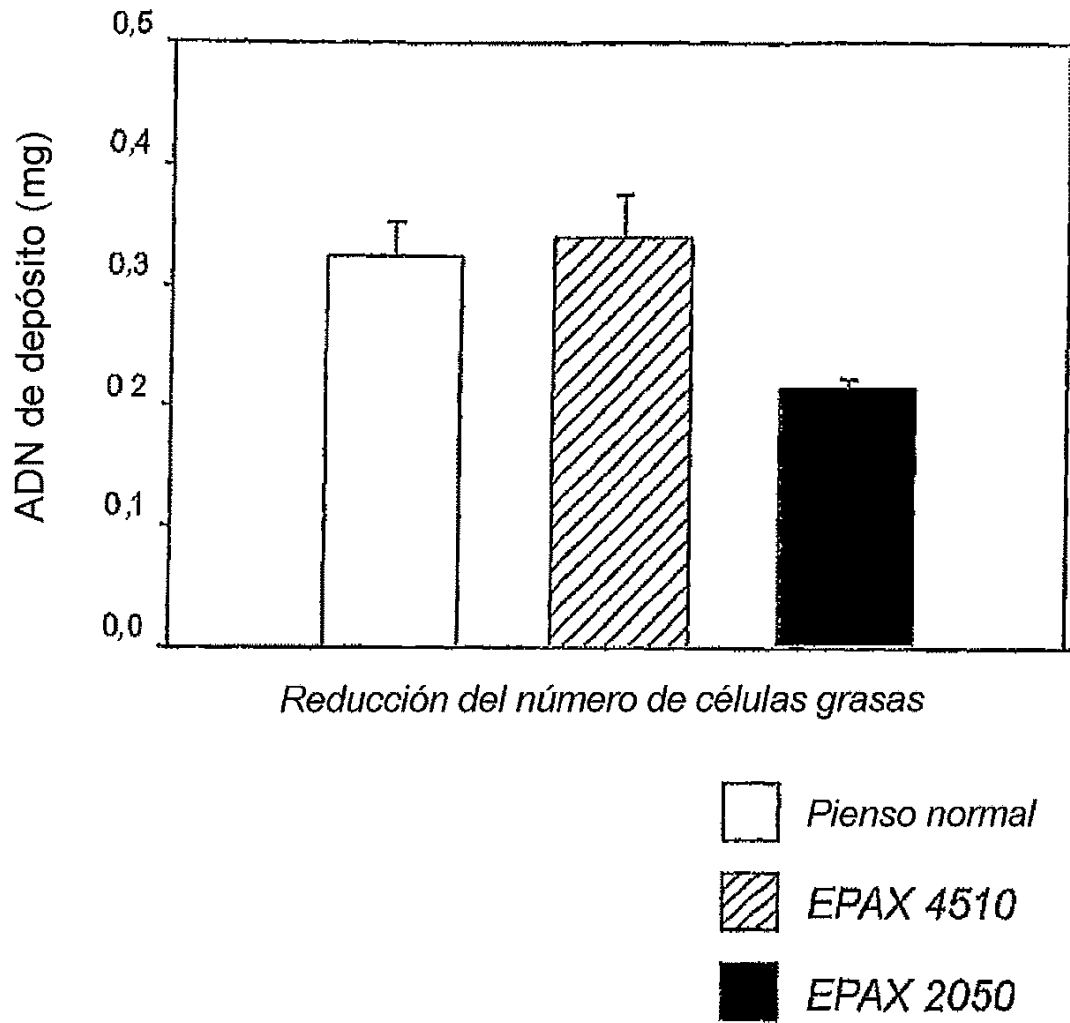
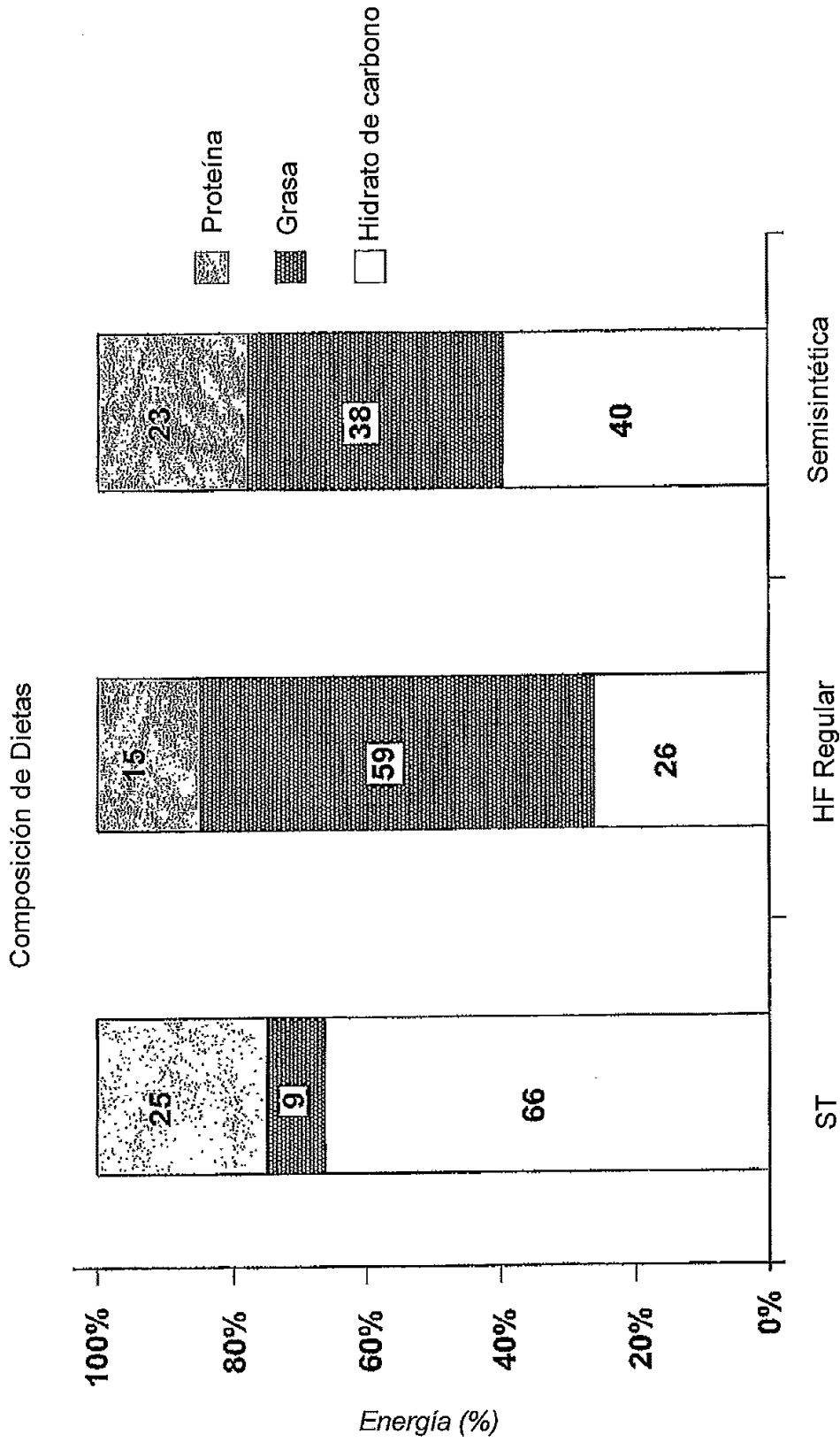


Fig. 4



Contenido en energía de una dieta de pienso estándar (ST), una dieta HF (alto contenido en grasa) regular y una dieta HF semisintética.

Fig. 5A

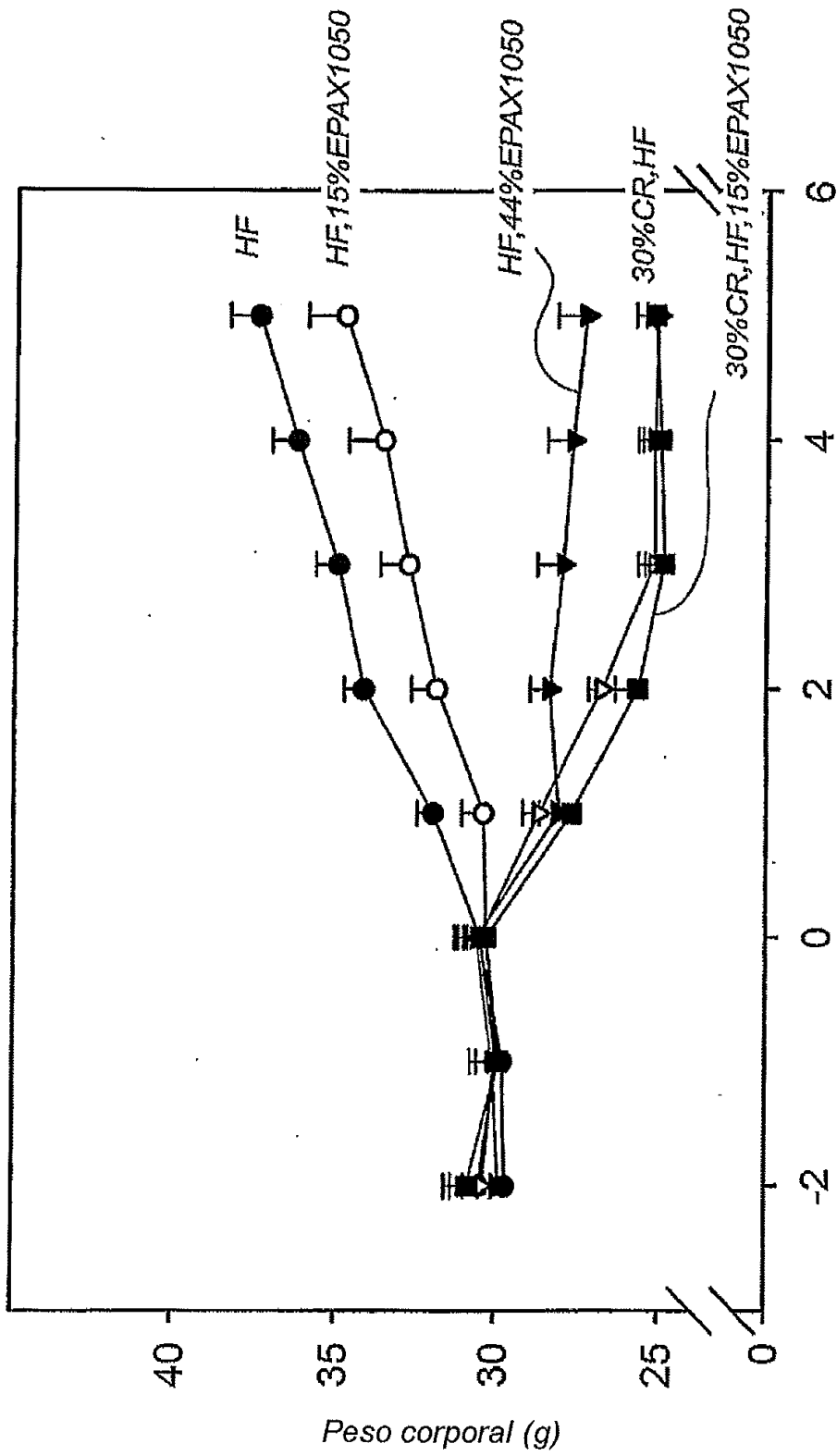


Fig. 5B

Reducción de peso y prevención del aumento de peso corporal

Cambio de peso corporal - Experimentos 7 + 8

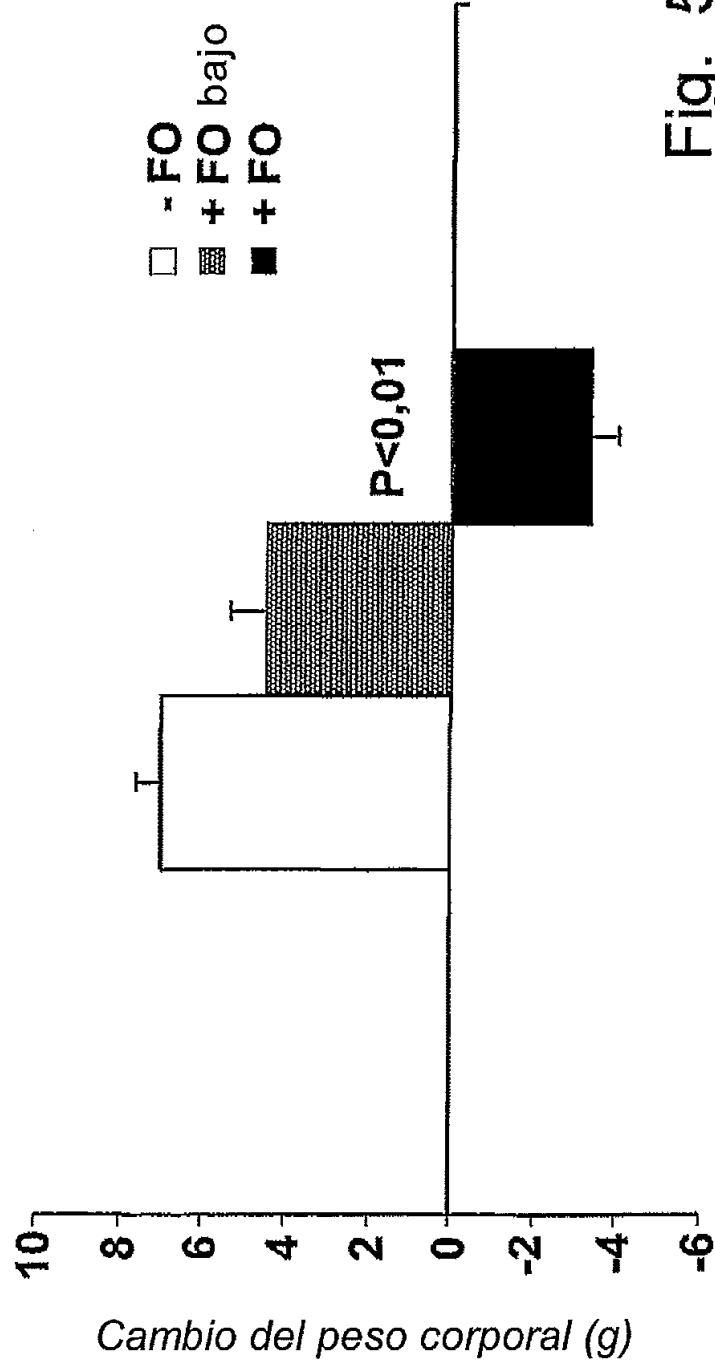
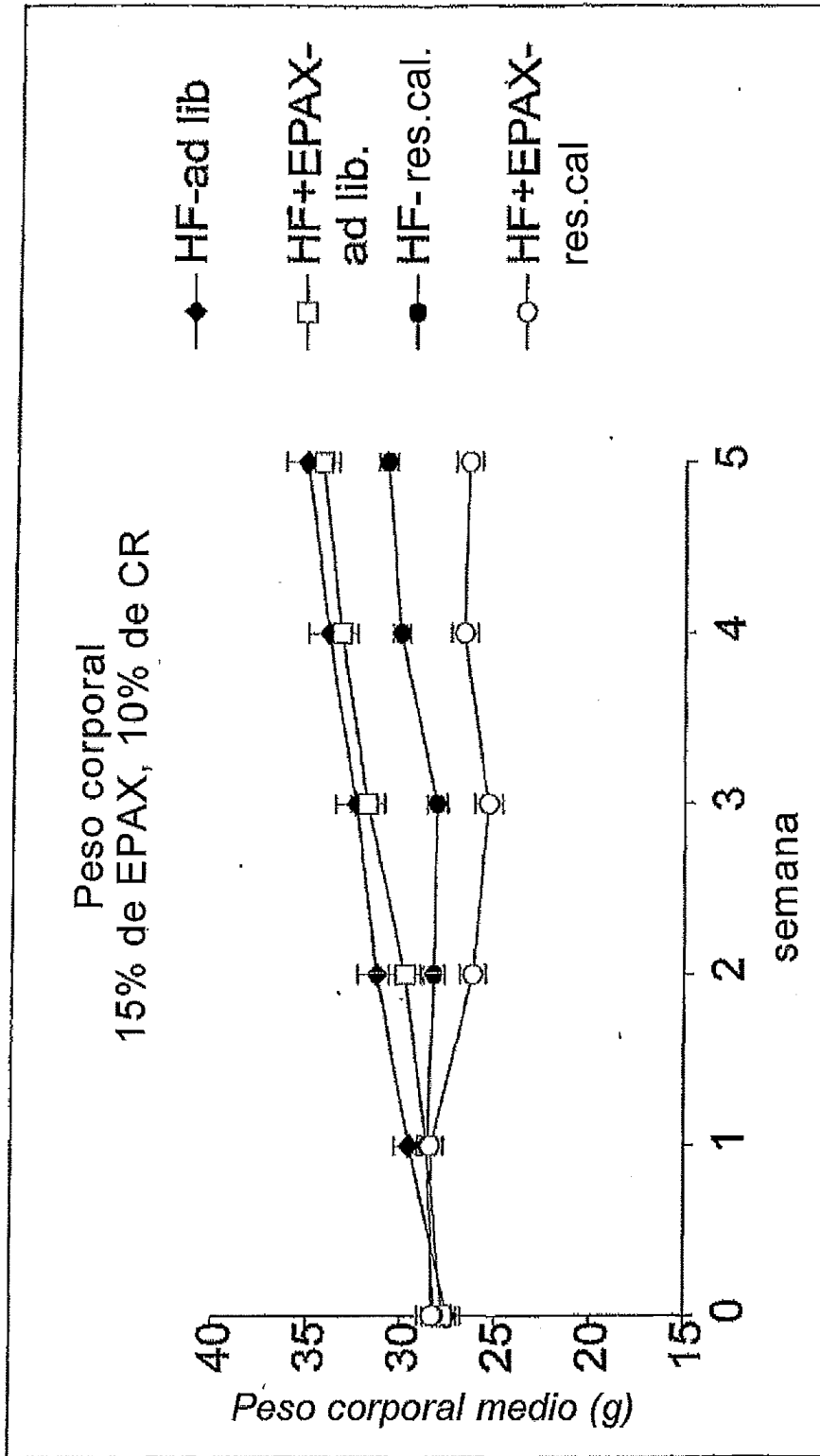


Fig. 5C

Cambio del peso corporal durante 5 semanas de tratamiento. Dieta HF regular ad libitum (-FO), dieta HF regular en que EPAX 1050 TG constituía el 15% p/p (dosis baja) del contenido de la dieta (+FO bajo) y dieta HF regular en que EPAX 1050 TG constituía el 44% p/p (dosis baja)



Efectos de EPAX1050TG y 10% de CR sobre el peso corporal

Fig. 6