

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 017**

51 Int. Cl.:

A61K 47/00 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2003 E 09011371 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2138190**

54 Título: **Composiciones que comprenden formadores de complejos con la grasa de la dieta y procedimientos para su uso**

30 Prioridad:

19.08.2002 US 404366 P

11.04.2003 US 461847 P

14.07.2003 US 486440 P

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

24.04.2014

73 Titular/es:

**SOHO FLORDIS INTERNATIONAL PTY LTD
(100.0%)**

**Level 4, 156 Pacific Highway
St Leonards, NSW 2065, AU**

72 Inventor/es:

**JEN, CATHERINE y
ARTISS, JOSEPH D.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 457 017 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

Composiciones que comprenden formadores de complejos con la grasa de la dieta y procedimientos para su uso

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad sobre las solicitudes de patente provisional de Estados Unidos N° de serie 60/486.440 presentada el 14 de julio de 2003, N° de serie 60/461.847 presentada el 11 de abril de 2003 y N° de serie 60/404.366 presentada el 19 de agosto de 2002.

10 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona α -ciclodextrina para usar en varios procedimientos, como se expone en las reivindicaciones.

- 15 En el presente documento se describen productos consumibles, en particular productos consumibles que contienen grasa, que comprende α -ciclodextrina y procedimientos de su uso. También se describen en el presente documento procedimientos de reducir la biodisponibilidad de grasas en productos consumibles que contienen grasa y procedimientos para potenciar las propiedades organolépticas de los productos consumibles que contienen grasa

20 **Antecedentes de la invención**

- Los esfuerzos para controlar el peso corporal mediante dietas, ejercicio y fármacos solo han tenido un éxito limitado. La obesidad sigue siendo de proporciones epidémicas en EE.UU. Se ha estimado que en 2000, más del 64,5 % de la población adulta de EE.UU. tenía sobrepeso o eran obesos y, en todo EE.UU., el 30,5 % de la población eran obesos (Flegal y col., JAMA 288: 1723 - 1727 (2002)). También parece ser que la diabetes es epidémica en EE.UU., siendo un 7,3 % de la población de EE.UU. diabéticos (et al., JAMA 286 1195 - 1200 (2001)). Aunque los médicos aconsejan a sus pacientes que luchan contra la ganancia de peso, la obesidad y la diabetes, y que hagan ejercicio y manejen tanto la cantidad como la calidad de los alimentos ingeridos, las pruebas sugieren que una porción importante de la población es incapaz o no desea realizar los grandes cambios en el estilo de vida que pueden ser necesarios para disminuir su masa corporal.

- 30 Las estrategias recomendadas por los profesionales de la atención sanitaria para reducir y/o mantener el peso suelen implicar cambios en el estilo de vida y, en algunos casos, el uso adicional de fármacos o complementos dietéticos. Los individuos que pueden mantener la pérdida de peso (definido como >10 % por debajo del peso corporal inicial tras un año) generalmente adoptan todas o al menos alguna combinación de estas estrategias (McGuire y col., "Behavioral strategies of individual who have maintained long-term weight losses" *Obes Res* 7:334 - 341 (1999)). No obstante, a pesar de todos los esfuerzos realizados por los individuos obesos y los gobiernos, la tasa de éxito para mantener el peso es decepcionantemente baja. Un metanálisis ha demostrado que la tasa de éxito de "autocuración" varió desde el 9 % al 45 % después de un año de seguimiento (Bartlett y col., "Is the prevalence of successful weight loss and maintenance higher in the general community than the research clinic?" *Obes Res* 7:407 - 413 (1999)). El Registro Nacional para el Control del Peso ha indicado que el 47 %-49 % de los pacientes obesos mantenía al menos un 10 % de pérdida de peso tras un año y el 25 % - 27 % ha mantenido esta cantidad de pérdida de peso en 5 años (McGuire y col., "The prevalence of weight loss maintenance among American adults" *Int J Obes Metab Disord* 23:1314 - 1319 (1999)). No obstante, tras 515 años, solo el 5 % de los pacientes obesos era capaz de mantener la pérdida de peso (Drenick Andy Johnson, "Weight reduction by fasting and semistarvation in morbid obesity: long term follow-up". *Int. J. Obes.* 2:25 - 34 (1978) y Sarlio-Lahteenkorva and Rissanen "A descriptive study of weight loss maintenance: 6 and 15 years follow-up of initially overweight adults" *Int J Obes* 24:116 - 125 (2000)).

- 50 Se han desarrollado tratamientos farmacéuticos para la obesidad, pero su uso tiene limitaciones. En la actualidad solo hay dos fármacos antiobesidad aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), Orlistat y Sibutramina. Orlistat inhibe la actividad de la lipasa pancreática en el intestino delgado. La lipasa pancreática descompone los triglicéridos en ácidos grasos y monoglicéridos que después son absorbidos por el cuerpo. Por tanto, la inhibición de la actividad de la lipasa reduce con eficacia la absorción de grasas. No obstante, si el paciente no sigue una dieta con un contenido reducido en grasas, que se recomienda durante el tratamiento con este medicamento, la grasa es metabolizada por las bacterias intestinales y produce cambios osmóticos y producción de gas, lo que da lugar a diarrea y flatulencia, efectos secundarios bastante desagradables de este medicamento. Por tanto, aunque este fármaco puede inducir una modesta pérdida de peso y mejora el mantenimiento del peso con respecto a la dieta por sí sola, en ausencia de cambios importantes en la dieta los efectos adversos de las molestias gastrointestinales, diarrea y flatulencia, tienen un uso limitado (Heck y col., "Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity". *Pharmacotherapy* 20:270 - 279(2000)).

- 65 La sibutramina es una serotonina e inhibidor de la recaptación de norepinefrina y reduce el peso corporal suprimiendo el apetito (Bray G., "Drug treatment of obesity". *Rev Endocr Metab Disord* 2:403 - 418(2001)). La FDA la ha aprobado para el tratamiento de la obesidad durante 2 años. No obstante, la sibutramina inhibe la recaptación de norepinefrina y, por tanto, puede aumentar la presión arterial. Por consiguiente, este fármaco está contraindicado para usar en algunos pacientes obesos (Bray 2001 *supra* y Sramek et al. "Efficacy and safety of sibutramine for

weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial" *J Hum Hypertens* 16:13 - 19 (2002)). Otros efectos secundarios de la sibutramina incluyen incremento de la frecuencia cardíaca, insomnio, estreñimiento, dolor de cabeza, dolor abdominal etc. Para los pacientes obesos normotensos, se ha demostrado que la sibutramina en combinación con modificaciones en la dieta y conductuales tiene efectos beneficiosos (Astrup y Toubro "When, for whom and how to use sibutramine?" *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 (suppl 4):S2-S7 (2001)) pero hasta la fecha no se han realizado estudios con seres humanos que usaron sibutramina sola, es decir sin ninguna modificación del estilo de vida. Además, en un estudio con animales, los efectos supresores del apetito de la sibutramina se atenuaron gradualmente durante varios días de administración (Strack et al. "Regulation of body weight and carcass composition by sibutramine in rats" *Obes Res* 10:173 - 181 (2002)).

También se han usado suplementos dietéticos para reducir la ganancia de peso corporal, para mantener el peso y para tratar algunas anomalías metabólicas asociadas con la obesidad. Por ejemplo, se ha demostrado que los ácidos grasos omega 3 y el ácido linoléico reducen la ganancia de peso y afectan a los niveles de triglicéridos y/o de resistencia a la insulina. Se sabe que los ácidos grasos omega 3 reducen los niveles de lípidos en sangre en seres humanos normales, hiperlipidémicos y diabéticos, y se ha notificado que disminuyen el peso corporal. Los pacientes diabéticos sin hiperlipidemias se alimentaron de una dieta compuesta por aceite de pescado, que se sabe que es rico en ácidos grasos omega 3, no mostraron menores niveles de lípidos en sangre, aunque sus presiones arteriales se redujeron. No obstante, los pacientes diabéticos con hiperlipidemias presentaron niveles de triglicéridos en sangre significativamente reducidos y presión arterial reducida tras alimentarse con aceite de pescado con ácidos grasos omega 3 (Kasmin et al. *J. Clin Endocrinol Metab* 67:1 - 5 (1988)). El efecto de las dietas que comprenden aceite de pescado administradas a ratas Zucker obesas genéticamente y a sus homólogas delgadas demostró que las ratas tanto obesas como normales presentaban una reducción del peso corporal y de los niveles de lípidos en sangre en comparación con los controles (Jen y col., *Nutrition Research* 9:1217 - 1228 (1989)). Una dieta rica en grasas hecha con aceite de pescado indujo la menor cantidad de ganancia de peso y de resistencia a la insulina en comparación con una dieta rica en grasas compuesta por otros tipos de aceite (Pellizzon y col., *Obesity Res.* 10:947 - 955 (2002)). Los ácidos grasos omega 3 también parecen afectar de forma beneficiosa a la resistencia a la insulina. Las ratas alimentadas con dietas ricas en grasa que comprenden aceite de pescado tenían menos resistencia a la insulina que las ratas alimentadas con dietas que comprenden otros aceites, por ejemplo manteca, aceite de maíz o triglicéridos de cadena media (Hill et al. *Int. J. Obesity*, 17:223 - 236 (1993)).

También se ha demostrado que la adición de ácido linoléico a las dietas reduce el contenido en grasa corporal y facilita la β -oxidación de los ácidos grasos en el hígado (Takada y col., *J. Nutr.* 124:469 - 474 (1994)). Se administró a ratas viejas con dietas compuestas por varios ácidos grasos, es decir ácido α -linoléico (n-3 PLTFA) o ácido gamma linoléico (n-6 PUFA) (10 % p/p) con colesterol añadido durante 15 semanas y se descubrió que ambas dietas, con α y con gamma linoléico inhibían el incremento del colesterol total en sangre, los niveles de colesterol VLDL+IDL+LDL en las ratas cuando se les administró dietas ricas en colesterol (Fukushima et al. *Lipids* 36:261 - 266 (2001)). Se hallaron resultados similares en ratas Zucker obesas que tenían una ganancia de peso corporal reducida y menos grasa corporal cuando el ácido gamma-linoléico se administró mediante sondas todos los días (Phinney et al. *Metabolism* 42:1127 - 1140 (1993)). En seres humanos, una mezcla de n-3 PUFA y ácido gamma-linoléico también alteraron de forma favorable los perfiles lipídicos y de ácidos grasos en sangre en mujeres, tras la administración durante aproximadamente 28 días (Laidlaw and Holub, *Am J. Clin. Nutr.* 77:37 - 42 (2003)).

Los cambios en estilo de vida estimulan la pérdida de peso y otros efectos beneficiosos para la salud, por ejemplo un incremento en la actividad física, una menor ingesta de calorías y una reducción de la ingesta de grasas con la dieta. En Estados Unidos se ha visto una reducción gradual del porcentaje de ingesta de grasas, desde 43,7 % en 1965 a un 33,1 % en 1995 (Kennedy y col., "Dietary-fat intake in the US population" *J Am Coll Nutr* 18:207 - 212 (1999)), no obstante, el número promedio de calorías ingeridas ha aumentado más que el incremento en el consumo de grasas. Por tanto, aunque el porcentaje de ingesta de grasa con la dieta ha disminuido, la ingesta de grasa total ha aumentado desde 1995 hasta 100,6 g (varones). Debido a la facilidad relativa con la que la grasa de la dieta se convierte en tejido adiposo, una dieta rica en grasas conduce a una elevada ganancia de peso en comparación con una dieta pobre en grasas aunque la ingesta de calorías sea comparable. Se ha notificado que este fenómeno se produce tanto en seres humanos como en ratas (Astrup y col., "Obesity as an adaptation to a high-fat diet: evidence from a cross-sectional study" *Am J Clin Nutr*;59:350 - 355 (1994)); (Jen "Effects of diet composition on food intake and carcass composition in rats" *Physiol Behav* 42:551 - 556 (1988) y; Jen y col., "Long-term weight cycling reduces body weight and fat free mass, but not fat mass in female Wistar rats" *Int J Obesity* 19:699 - 708 (1995)).

En un esfuerzo por estimular la pérdida de peso o inhibir la ganancia de peso se han desarrollado varios alimentos con bajo contenido en grasas y/o con pocas calorías. Muchos alimentos con "bajo contenido en grasas" se preparan reduciendo el porcentaje de grasas, pero se incrementa el porcentaje de hidratos de carbono en los alimentos para que los alimentos sean más sabrosos compensando la pérdida de sabor y de textura que proporcionan las grasas. Incrementar la cantidad de hidratos de carbono, por ejemplo azúcares, en los alimentos a menudo hace que los alimentos sean "pobres en grasas" pero el contenido calórico puede no reducirse y, en muchos casos, en realidad aumenta. Muchos alimentos con bajo contenido en calorías se prepara simplemente sustituyendo los componentes calóricos de los alimentos con una carga no calórica, por ejemplo fibra de la dieta. No obstante, la sustitución de porciones significativas de hidratos de carbono con cargas de fibra a menudo altera el sabor y la textura de los

alimentos, lo que hace que los alimentos sean menos sabrosos para algunos consumidores. Además, el consumo de grandes cantidades de fibra en la dieta a menudo tiene efectos secundarios tales como, por ejemplo, flatulencia, y una dieta que comprende más de aproximadamente 60 g de fibra puede tener como resultado deficiencias en los niveles de calcio, hierro, cinc y un incremento del riesgo de obstrucción intestinal. Mientras que se ha reconocido que las dietas ricas en fibra, que comprenden aproximadamente 25 – 35 g/d, tienen efectos beneficiosos, por ejemplo reduciendo los niveles de triglicéridos y colesterol en sangre, muchas personas no deberán tomar niveles altos de fibra, por ejemplo los ancianos, niños en crecimiento y aquellos que sufren afecciones médicas concretas, por ejemplo diverticulitis aguda o subaguda, y las fases agudas de determinadas afecciones inflamatorias del intestino, por ejemplo colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Después de algunos tipos de cirugía intestinal, por ejemplo una colostomía o ileostomía, se prefiere usar una dieta baja en fibras y baja en residuos como transición a una dieta normal. Por tanto, es deseable desarrollar un producto alimenticio que tenga el sabor y la textura deseados por los consumidores pero que también reduzca la ganancia de peso, los niveles de triglicéridos y colesterol en sangre y que no necesariamente sea rica en fibra.

Las ciclodextrinas son una familia de polímeros cíclicos de glucosa producidos por la digestión enzimática del almidón de maíz con una ciclodextrina gliceriltransferasa. Las α -, β - and γ -ciclodextrinas contienen 6, 7 y 8 moléculas de glucosa y toman una conformación en cono truncado o toroide. Las moléculas tienen un interior hidrofóbico y un exterior hidrofílico formando un poro interno. Las diferentes longitudes del polímero dan diferentes tamaños de poro.

Las propiedades únicas de las β y γ -ciclodextrinas se han explorado en diversos campos. Por ejemplo, se han usado para estabilizar y solubilizar fármacos, y también para potenciar los sabores de los alimentos. Aunque se ha encontrado un considerable uso para las β y γ -ciclodextrinas en las industrias farmacéutica y alimentaria, se ha hallado que la α -ciclodextrina tiene relativamente poco uso en estas industrias por su tamaño de poro pequeño, además del hecho de que no parece que se metabolice a través de la amilasa pancreática o la flora intestinal Suzuki and Sato, "Nutritional significance of cyclodextrins: indigestibility and hypolipemic effect of α -cyclodextrin" J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1985; 31:209 - 223), aunque este último aspecto está disputado por uno de los fabricantes del material (Antlsperger G SG. "Toxicological comparison of cyclodextrins" presentado en el 8ª Simposio Internacional de ciclodextrina en Budapest 1996:1 - 7). α -cyclodextrin efficiently complexes free fatty acids (FFA) in solution (McGowan et al. "A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides" Clin. Chem. 29(3):538 - 542 (1983)) y se ha usado para eliminar la turbidez causada por los AGL en una serie de reactivos diagnósticos clínicos (Morgan, Artiss and Zak "A study of turbidity in hypertriglyceridemic specimens" Microchem. J. 64:147 - 154(2000)). La α -ciclodextrina también se ha usado para eliminación específica y selectiva de los ácidos grasos libres a partir de aceite de cocina (patente de EE.UU. N° 5.560.950).

En estudios previos se divulga que la α -ciclodextrina es esencialmente indigerible y únicamente puede ejercer un efecto sobre la ganancia de peso si superar aproximadamente el 20 % de la ingesta total de la dieta, como se ha determinado en un modelo de rata. La solicitud de patente japonesa JP 05 - 298849 (N° de Publ. 07115934) analiza los efectos del ácido linolénico y la α -ciclodextrina sobre la ganancia de peso en ratas. Esta solicitud informa que las ratas a las que se ha alimentado con dietas que comprenden un 16 % de α -ciclodextrina o un 1 % de ácido linolénico ganaron peso aproximadamente igual que las ratas que se alimentaron con una dieta control. Por el contrario, esta solicitud japonesa divulga que las ratas alimentadas con dietas que comprenden una combinación de 14 % de α -ciclodextrina y 2 % de ácido linolénico sufren una significativa pérdida de peso. La solicitud de patente japonesa S60 - 149752 también analiza el efecto del ácido linolénico en combinación con la α -ciclodextrina sobre la ganancia de peso en ratas. Esta solicitud informa que una dieta que comprende 14 % peso/peso de α -ciclodextrina tiene poco efecto sobre la ganancia de peso en ratas, mientras que la combinación de 14 % peso/peso de α -ciclodextrina y 0,5 % en peso/peso de ácido linolénico produce una pérdida de peso significativa. La solicitud de patente japonesa H5 - 298850 analiza los efectos de las dietas que comprenden ácido linolénico (1,5 - 2 % peso/peso) y α -ciclodextrina (14 % peso/peso) y un elemento verde de cebada. Esta solicitud informa que las dietas que comprenden un 14 % en peso/peso de α -ciclodextrina en combinación con 1,5 - 2 % en peso/peso de ácido linolénico producen únicamente una pequeña disminución del peso corporal, mientras que la adición de un elemento verde de cebada al ácido linolénico y la ciclodextrina tiene como resultado una reducción significativa de la ganancia de peso. Esta solicitud no informa sobre los efectos de las dietas que comprenden únicamente α -ciclodextrina como componente adicional. Ninguna de estas solicitudes divulga el contenido en grasa de las dietas y enseñan la importancia de ingredientes adicionales y/o la ineficacia de la α -ciclodextrina sola.

La solicitud de patente japonesa H4 - 333575 suplementó la dieta de las ratas con cantidades totales concretas de ácido linolénico y/o α -ciclodextrina y/o un hidrolizado peptídico sondando las ratas con composiciones de almidón de trigo que comprenden 0,9 % en peso/peso de ácido linolénico solo, 9 % en peso/peso de α -ciclodextrina sola o 100 % en peso/peso de composiciones de hidrolitos de peso molecular pequeño de una proteína de peso molecular más alto o con composiciones que comprenden combinaciones de los tres componentes. El contenido en grasas de las dietas no se describió. Solo las dietas que contienen una combinación de ácido linolénico, α -ciclodextrina y el hidrolizado peptídico mostraron un cambio significativo en la tasa de ganancia de peso con el tiempo.

Las solicitudes japonesas JP05 - 113603 (N° de Publ. 08187060) y JP05 - 164024 (N° de Publ. 06343419) analizan el efecto de una mezcla de aproximadamente 15 % de α -ciclodextrina y 1,5 % de ácido linolénico sobre la ganancia

de peso en seres humanos. Las solicitudes divulgan que los sujetos que ingieren las composiciones de α -ciclodextrina / ácido linolénico en una cantidad basada en su peso corporal, de modo que la dosis diaria de la composición fuera de aproximadamente 0,015 g/kg de peso corporal tres veces al día, que es 1,37 g/91kg (2001b) individuales tres veces al día, que corresponde a 4,11 g de la composición total al día o 0,62 g de α -ciclodextrina al día (0,21 g/comida) y 0,068 g de ácido linolénico al día (0,023 g/comida), muestran un incremento significativo de la pérdida de peso en comparación con los sujetos que no ingirieron la combinación. No obstante, estas solicitudes no analizaron el efecto de la α -ciclodextrina sola o del ácido linolénico solo ni divulgaron el contenido en grasa de las dietas. Se sabe bien que el ácido linolénico reduce la ganancia de peso y de grasas en estudios tanto de animales como de seres humanos (Jen y col., Nutri. Res 9:1217 - 1228 (1989) y Takada y col., J. Nutri. 124:469 - 474 (1994) y Couet et al. Int. J. Obes. 21:637 - 643 (1997)) y es probable que sea el componente que en realidad estimulaba la pérdida de peso observada notificada en estas solicitudes.

La patente de EE.UU. 4.880.573 divulga un proceso para eliminar el colesterol de las sustancias grasas de origen animal, por ejemplo manteca, sebo o mantequilla. El proceso combina β -ciclodextrina con la sustancia grasa licuada en una atmósfera no oxidante y, después, elimina los complejos de colesterol y ciclodextrina dejando una sustancia grasa sin ciclodextrina y con un contenido bajo en colesterol.

La patente de EE.UU. 5.189.149 divulga el uso de complejos de ciclodextrinas y de ácidos grasos de cadena larga, sus sales y ésteres, incluyendo glicéridos de aceites de pescado y vegetales, para liberar ácidos grasos de cadena larga en un sujeto y evitar las características untuosas asociadas con los glicéridos de aceites de pescado y vegetales y su sabor y olor desagradable.

La patente de EE.UU. 5.232.725 se refiere a un proceso de reducir el colesterol y los ácidos grasos libres en un material que contiene grasa, por ejemplo crema fresca, combinando agua, el material que contiene grasa y ciclodextrina en condiciones adecuadas para formar una emulsión "fina" de tipo aceite en agua, que facilita la formación de complejos de ciclodextrina y colesterol o ácidos grasos libres. Después, los complejos se separan mecánicamente para producir un material que contiene grasa con niveles reducidos de colesterol y ácidos grasos libres. El documento U.S. 5.232.725 no describe un producto alimentario que comprende complejos de triglicérido y α -ciclodextrina, en los que la biodisponibilidad de la grasa en el producto alimentario se reduce, como se describe en el presente documento.

La patente de EE.UU. 5.560.950 se refiere a un proceso para reducir el contenido en ácidos grasos libres de un aceite usado mezclando el aceite usado con ciclodextrina, preferentemente con un absorbente, por ejemplo sílice, en condiciones que forman aglomerados de ciclodextrina/absorbente y ácidos grasos, y, después, eliminando los aglomerados de ciclodextrina del aceite. El proceso produce un aceite que carece de ciclodextrina y tiene un nivel reducido de ácidos grasos libres.

La patente de EE.UU. 5.571.554 se refiere a un proceso para reducir los triglicéridos en una yema de huevo preparando una mezcla de yema de huevo con agua o una solución salina y combinando la mezcla con una ciclodextrina y, después, eliminando la ciclodextrina y el agua o la solución salina añadidas. El proceso produce un producto de yema de huevo sin ciclodextrina con niveles reducidos de triglicéridos.

La patente de EE.UU. 5.738.898 se refiere a un proceso para reducir el colesterol en yema de huevo preparando una mezcla de yema de huevo, agua y ciclodextrina a un pH entre 7,5 y 12. Los complejos de colesterol y ciclodextrina se eliminan y el pH se ajusta a un pH 6 - 7. El proceso produce un producto de yema de huevo sin ciclodextrina con niveles reducidos de colesterol.

Muchos consumidores, incluyendo los individuos obesos, parecen tener una preferencia por los alimentos que tienen un elevado contenido en grasas (Mela y Sacchetti, "Sensory preferences for fats: relationships with diet and body composition" Am J Clin Nutr 1991;53 - 908 - 915). Por tanto, es muy difícil para muchos individuos, en particular los individuos obesos, reducir su ingesta de grasas con el fin de reducir su peso corporal y los efectos adversos sobre la salud asociados con una mayor ganancia de peso. Por consiguiente, una sustancia que reduce la absorción de la grasa de la dieta sin los efectos secundarios desagradables de los medicamentos actuales es extremadamente deseable. Dicha sustancia tendría significativos beneficios sobre la salud reduciendo la obesidad y sus trastornos relacionados, tales como la diabetes de tipo II (DMNID). Sería deseable desarrollar un producto alimentario que estimulen la pérdida de peso, reduzca los niveles de lípidos y reduzca los síntomas de otros trastornos asociados con la ganancia de peso/obesidad y siga teniendo propiedades organolépticas deseables. En el presente documento se describen productos consumibles que contienen grasas que tienen las propiedades organolépticas tales como sabor, textura y humedad que los consumidores desean y, al mismo tiempo, estimulan la pérdida de peso y otros beneficios sobre la salud.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona α -ciclodextrina para uso en procedimientos para incrementar el nivel de lipoproteínas de alta densidad en un sujeto, procedimientos para disminuir el nivel de lipoproteínas de baja densidad en un sujeto y procedimientos para reducir la proporción colesterol total/lipoproteínas de alta densidad en un sujeto,

como se expone en las reivindicaciones.

En el presente documento se describe un producto alimentario consumible que contiene grasa que comprende α -ciclodextrina y grasas, en el que la proporción entre ciclodextrina y las grasas es de aproximadamente 1:20
 5 peso/peso - 1:3 peso/peso. Preferentemente, la proporción entre ciclodextrina y las grasas es de aproximadamente 1:13 peso/peso - 1:5 peso/peso y, lo más preferentemente, la proporción entre ciclodextrina y las grasas es de aproximadamente 1:9 peso/peso. La ciclodextrina total en los alimentos es inferior a aproximadamente 9 - 10 % peso/peso. Preferentemente inferior a aproximadamente 6 %, y más preferentemente inferior al 3 % peso/peso, y, en particular en el caso de productos alimenticios harinosos consumibles que contienen grasas, la cantidad de
 10 ciclodextrina total es inferior a aproximadamente 3 % peso/peso. Preferentemente, los productos alimenticios que contienen grasas descritos en el presente documento comprenden, por contenido calórico, de aproximadamente 7 % a aproximadamente 80 % de grasas, preferentemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 % de grasas, más preferentemente de aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 % de grasas o en peso, de 5 % a aproximadamente 50 % peso/peso de grasas, preferentemente aproximadamente 5 - 30 % peso/peso de grasas y, más preferentemente, aproximadamente 7 - 25 % peso/peso de grasas. "Grasas", como se define en el presente
 15 documento, son triglicéridos. Las ciclodextrinas a menudo se comercializan como mezclas de α , β -, γ -ciclodextrina y n-dextrina. Preferentemente, la α -ciclodextrina que se puede usar en la presente invención es una α -ciclodextrina sustancialmente pura que comprende al menos aproximadamente 95 % de α -ciclodextrina, preferentemente al menos un 98 % de α -ciclodextrina. La α -ciclodextrina en los alimentos en el presente documento puede proporcionar
 20 una fuente de fibra además de sus otros efectos beneficiosos. Los productos consumibles pueden ser un producto alimenticio harinoso o un producto alimenticio no harinoso, por ejemplo un producto alimenticio lácteo, un producto vegetal preparado o un producto de carne preparado, por ejemplo un producto alimenticio de carne de vacuno, de carne de cordero, de carne de cerdo, de carne de pollo o de marisco. Los productos alimenticios consumibles descritos en el presente documento son adecuados para su consumo por mamíferos, por ejemplo ratones, ratas,
 25 gatos, perros y seres humanos, pero, preferentemente, seres humanos.

Las ciclodextrinas se han usado anteriormente en procedimientos para reducir los niveles de ácidos grasos libres, colesterol o triglicéridos en los productos alimenticios, pero, en contraste con los productos alimenticios descritos en el presente documento, dichos procedimientos produjeron productos que carecen esencialmente de ciclodextrina y
 30 que tienen niveles reducidos de ácidos grasos libres, colesterol y triglicéridos en comparación con un producto alimenticio similar que no se ha tratado. Si se analizan mediante calorimetría con bomba, los productos producidos mediante dichos procedimientos tendrán un contenido calórico menor debido a los niveles reducidos de colesterol y triglicéridos. Los productos alimenticios consumibles descritos en el presente documento comprenden α -ciclodextrina y no tienen niveles reducidos de ácidos grasos, colesterol o triglicéridos en comparación con un producto alimenticio
 35 sin la α -ciclodextrina añadida. Como tales, los productos consumibles descritos en el presente documento no tienen un contenido calórico sustancialmente reducido, como se analiza mediante calorimetría con bomba, en comparación con un producto similar que no contienen α -ciclodextrina y los productos alimenticios descritos en el presente documento inhiben la tasa de la ganancia de peso, estimulan la pérdida de peso y proporcionan otros beneficios a la salud. Por tanto, el producto alimenticio consumible descrito en el presente documento es un alimento de dieta que
 40 inhibe la tasa de ganancia de peso, estimula la pérdida de peso y proporciona otros beneficios a la salud.

Shimada y co., (Shimada et al. "Structure of inclusion complexes of cyclodextrins with triglyceride at vegetable oil/water interface" J. Food Sci. 1992; 57(3):655 - 656) notificaron que dos moléculas de α -ciclodextrina formaban
 45 complejo con un grupo de ácido graso (AGL) mientras que Szejtli (Szejtli J. "Utilization of cyclodextrins in industrial products and processes" J. Mater. Chem. 1997;7:575 - 587) sugieren que este fenómeno depende de la longitud de la cadena de los ácidos grasos y que es posible que 3 - 4 moléculas de α -ciclodextrina formen complejo con cada uno de los tres ácidos grasos de una molécula de triglicérido, lo que sugiere que se necesitarían 9 - 12 moléculas de α -ciclodextrina para formar un complejo completo con una molécula de triglicérido. Si esto fuera el caso, sería difícil
 50 imaginar dar suficiente α -ciclodextrina a un animal para que forme complejos con cantidades suficientes de triglicéridos como para hacer una diferencia significativa en el peso corporal.

Suzuki et al. *infra* y y col, *infra* informan que una composición de ciclodextrina sola mezclada en un alimento no estimula una pérdida de peso significativa, incluso a concentraciones del 20 % peso/peso de la ingesta total de la dieta. En concreto, Suzuki y col., Denpun Kagaku 30(2):240 - 246 (1983) analizaron el efecto de una dieta que
 55 comprende 20 % de ciclodextrina sobre la ganancia de peso de las ratas y notificaron que no había diferencias en la ganancia de peso de las ratas alimentadas con un 20 % de ciclodextrina en la dieta y de las alimentadas con un 20 % de almidón en la dieta. Asimismo, , Kaewprasert y col., J. Nutri. Sci. Vitaminol. 47:335 - 339 (2001) notificaron que la ganancia de peso corporal en ratas alimentadas con una dieta con 5 % de α -ciclodextrina no fue significativamente diferente de las ratas alimentadas con una dieta control. Kaewprasert divulga una dieta que
 60 comprende ciclodextrina y grasas en una proporción de aproximadamente 1:1,4. Suzuki no trató el contenido en grasas de las dietas experimentales ni divulgan la proporción entre ciclodextrina y la grasa en la dieta. Este efecto de cantidades relativamente grandes de ciclodextrina también se observó en la solicitud japonesa S60 - 094912. S60 - 094912 en la que se sugiere que las ciclodextrinas pueden inhibir la tasa de ganancia de peso y disminuir las grasas neutras (triglicéridos) en el hígado y el plasma, pero solo si la ciclodextrina se administra a niveles del 20 %
 65 en peso/peso o más. Si la α -ciclodextrina es inferior al 20 % de la ingesta total en la dieta, en S60 - 094912 se informa que no hay una diferencia significativa en la pérdida de peso en comparación con una dieta control.

Asimismo, Suzuki and Sato, J. Nutri. Sci. Vitaminol. 31:209 - 223 (1985) informan que las ratas alimentadas con dietas que comprenden una mezcla de α -dextrina y α -, β - y γ -ciclodextrinas (50:30:15:5 % peso/peso) mostraban una pérdida de peso sustancialmente diferente de las del grupo control, únicamente cuando al menos un 58,5 % peso/peso de la dieta consistía en la mezcla de ciclodextrina. Por el contrario, los inventores han descubierto que se puede obtener una pérdida de peso significativa en sujetos con niveles mucho menores de α -ciclodextrina si los sujetos consumen dietas que contienen grasas y la proporción de α -ciclodextrina y la grasa ingerida en la dieta es suficiente para formar complejos de grasa y ciclodextrina. El cuerpo forma de modo natural una emulsión fina de grasa en agua, que es necesaria para que la lipasa catalice la hidrólisis de las grasas. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la invención descrita en el presente documento altera este proceso formando complejos grandes de α -ciclodextrina y grasas de forma que la lipasa no puede actuar sobre la grasa. Por tanto, la grasa en los productos alimenticios que contienen grasa descritos en el presente documento no está biodisponible porque está en forma de complejos de α -ciclodextrina / grasa que son resistentes a la actividad de la lipasa.

Los niveles de ciclodextrina en los alimentos descritos en el presente documento están muy por debajo de los niveles que S60 - 94912 and Suzuki and Sato (J Nutri Sci Vitaminol 1985 *supra*) indican que son necesarios para perder peso. La ciclodextrina total en los alimentos descritos en el presente documento es inferior a aproximadamente 9 % en peso/peso, preferentemente inferior a aproximadamente 6 % en peso/peso y, más preferentemente, inferior a 3 % en peso/peso, en particular en el caso de los productos alimenticios harinosos consumibles descritos en el presente documento. Los sujetos alimentados con una dieta que comprende los alimentos que contienen α -ciclodextrina descritos en el presente documento, preferentemente los que comprenden las cantidades de α -ciclodextrina divulgadas en el presente documento y en los que la proporción entre α -ciclodextrina y grasas está dentro de las proporciones divulgadas en el presente documento, muestran, entre otros, pérdida de peso, incremento de los niveles de HDL y una reducción de los niveles de triglicéridos en sangre.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los resultados presentados en el presente documento sugieren que la α -ciclodextrina es particularmente adecuada para formar complejos con la grasa en una composición alimentaria, de modo que se reduce la biodisponibilidad de las grasas. Ingeriendo α ciclodextrina en una cantidad adecuada con una comida que contiene grasas o poco antes o después de ingerir una comida que contiene grasas, un sujeto puede formar complejos con la grasa ingerida e inhibir su absorción en el cuerpo. La cantidad de α -ciclodextrina debería ser suficiente para formar complejos con la grasa, de modo que se reduce la biodisponibilidad de las grasas, preferentemente la cantidad de α -ciclodextrina es suficiente para obtener una proporción entre α -ciclodextrina y grasa de 1:20 a 1:3, preferentemente de 1:13 a 1:5 y, más preferentemente, de aproximadamente 1:9, de modo que se forman complejos de grasa y ciclodextrina. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, es la reducción de la biodisponibilidad de las grasas ingeridas (la cantidad de grasa ingerida que se absorbe y que, por tanto, está disponible para que el cuerpo use) que tiene como resultado, por ejemplo, la pérdida de peso observada, un incremento de los niveles de colesterol HDL, disminución de los niveles de leptina y reducción de los niveles de triglicéridos en suero.

En el presente documento se describen procedimientos para formar complejos de grasa contenidos en un producto alimenticio ingerido, en particular un producto alimenticio rico en grasas y, de este modo, se reduce la biodisponibilidad de la grasa ingerida. El procedimiento comprende ingerir una cantidad de una α -ciclodextrina con un producto alimenticio de un modo tal que la proporción entre α -ciclodextrina y la grasa es de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:3 en peso/peso, preferentemente de aproximadamente 1:13 a aproximadamente 1:5 en peso/peso, lo más preferentemente de aproximadamente 1:9 en peso/peso. A dichas proporciones, la grasa forma complejos con la α -ciclodextrina y se reduce la biodisponibilidad de la grasa ingerida. Como alternativa, la α -ciclodextrina se puede combinar con el producto alimenticio antes de consumir en una cantidad tal que la proporción entre α -ciclodextrina y la grasa en el producto alimenticio ingerido es de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:3 en peso/peso, preferentemente de aproximadamente 1:13 a aproximadamente 1:5 en peso/peso, lo más preferentemente de aproximadamente 1:9 en peso/peso y se ingiere el producto alimenticio que comprende la α -ciclodextrina y la grasa.

También se describe en el presente documento procedimientos para producir un producto alimenticio que contiene grasa que tiene grasa con una biodisponibilidad reducida formando complejos de α -ciclodextrina y grasas con el producto alimenticio, en particular un producto alimenticio rico en grasas. El procedimiento comprende combinar α -ciclodextrina con un producto alimenticio en condiciones que favorecen la formación de complejos entre grasa y α -ciclodextrina, en el que las condiciones evitan la formación de una emulsión fina de grasa dentro del producto alimenticio. La cantidad de α -ciclodextrina es tal que el producto alimenticio comprende una proporción entre α -ciclodextrina y la grasa de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:3 en peso/peso, preferentemente de aproximadamente 1:13 a aproximadamente 1:5 en peso/peso, lo más preferentemente de aproximadamente 1:9 en peso/peso. A dichas proporciones y en dichas condiciones, la grasa forma complejo con la α -ciclodextrina y se reduce la biodisponibilidad de la grasa ingerida. El producto alimenticio puede ser un producto alimenticio harinoso, por ejemplo barras de cereales, cereales de desayuno, tortitas, gofres, magdalenas, pasteles rellenos de frutas, tortillas, tortillas de maíz, pedazos de tortillas, galletas saladas, panes, tartas, galletas o pasteles, o producto alimenticio no harinoso, por ejemplo una hortaliza, un lácteo o carne, por ejemplo patatas fritas, tempura, hamburguesas vegetales, judías refritas, humus, pasta de semillas de sésamo, margarina y mantequillas de frutos secos (p. ej., cacahuètes, anacardos, almendras, avellanas), mazapán, patatas fritas; leche, crema, pudín,

mantequilla, helado y queso y productos de queso procesados, carne de vacuno preparada, carne de cordero, carne de cerdo, carne de pollo o productos de marisco, por ejemplo salchichas de tipo Frankfurt, embutido, salchichas, barritas de pescado, dedos de pollo y carnes picadas, por ejemplo pastel de carne, albóndigas y hamburguesas, yogur y productos de yogur y productos de huevo.

5 En el presente documento también se describe un procedimiento para estimular la pérdida de peso o inhibir la ganancia de peso en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite α -ciclodextrina en una cantidad y durante un tiempo suficiente para producir una pérdida de peso o inhibir la ganancia de peso. Preferentemente, la α -ciclodextrina se administra a un sujeto que consume una dieta con grasa promedio
10 (aproximadamente 100 g de grasa/día, aproximadamente 33 g de grasa/comida), en el que la cantidad administrada al sujeto es tal que la proporción entre α -ciclodextrina y grasa ingerida por comida, o a diario, por el sujeto es de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:3 en peso/peso. Una vez que se pierde el peso deseado, la α -ciclodextrina se puede incluir en la dieta en una cantidad para inhibir o, preferentemente, prevenir la ganancia de peso. Para una pérdida de aproximadamente 1 - 1,5 libras por semana para un sujeto cuya ingesta con la dieta es de 100 g de grasa/día (aproximadamente 33 g de grasa/comida), la cantidad de α -ciclodextrina administrada es, preferentemente, de aproximadamente 2 g/comida, de modo que se reduce la biodisponibilidad de aproximadamente
15 54 g de grasa al día.

20 El colesterol en suero se encuentra en combinación con proteínas en la sangre. De particular interés son lipoproteínas de alta densidad (HDL, el colesterol bueno) y de baja densidad (LDL, el colesterol malo). La presente invención proporciona α -ciclodextrina para usar en un procedimiento para aumentar el nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un sujeto que comprende administrar α -ciclodextrina a un sujeto que lo necesite y durante un tiempo suficiente para aumentar los niveles de HDL. Preferentemente, la cantidad de α -ciclodextrina administrada al sujeto es de aproximadamente cuatro a aproximadamente once gramos al día. Preferentemente, la α -ciclodextrina se administra en una cantidad tal que la proporción entre α -ciclodextrina y la grasa ingerida por comida, o a diario, es de aproximadamente 1:20 a 1:3 en peso/peso, más preferentemente 1,13 - 1,5 en peso/peso o, lo más preferentemente, de aproximadamente 1:9 en peso/peso. Preferentemente, el comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida o los productos alimenticios consumibles comprende una ciclodextrina que es, predominantemente, α -ciclodextrina, la ciclodextrina es al menos aproximadamente 90 - 98 % de α -ciclodextrina.
25 30

Si es posible que los niveles totales de colesterol en sangre permanecerán constantes aunque los niveles de HDL estén elevados si existe una reducción de los niveles de LDL. Preferentemente, los niveles totales de colesterol se reducen sustancialmente o no han variado. Por tanto, la presente invención también proporciona α -ciclodextrina para usar en un procedimiento para reducir la proporción colesterol/HDL en un sujeto, que comprende administrar α -ciclodextrina a un sujeto que lo necesite en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir la proporción de colesterol/HDL. La α -ciclodextrina se puede administrar de varias formas, por ejemplo un comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida, o en productos alimenticios, por ejemplo productos de pan, por ejemplo bollos, panecillos, galletas y cereales de desayuno, por ejemplo harina de avena, crema de trigo, cereales integrales con pasas, copos de maíz u otros cereales listos para comer y, en particular, los productos alimenticios consumibles descritos en el presente documento. El comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida o productos alimenticios pueden contener α -ciclodextrina en combinación con otras ciclodextrinas, por ejemplo β y/o γ ciclodextrinas o con n-dextrina. Preferentemente, la ciclodextrina en el comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida o los productos alimenticios es, preferentemente, α -ciclodextrina, por ejemplo la ciclodextrina es, al menos, un 90 - 98 % de α -ciclodextrina.
35 40 45

En el presente documento se describe un procedimiento de reducir los niveles de triglicéridos en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad de α -ciclodextrina suficiente para reducir los niveles de triglicéridos. La cantidad de α -ciclodextrina administrada al sujeto es tal que la proporción entre la α -ciclodextrina y la grasa ingerida por comida, o a diario, por el sujeto es de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:3 en peso/peso, preferentemente la proporción es de aproximadamente 1,13 a aproximadamente 1,5 en peso/peso y, más preferentemente, la proporción es de aproximadamente 1:9 en peso/peso. La α -ciclodextrina se puede administrar de varias formas, por ejemplo un comprimido, cápsula, píldora, elixir, oblea, bebida o en productos alimenticios, por ejemplo productos de pan, por ejemplo bollos, panecillos, galletas y cereales de desayuno, por ejemplo harina de avena, crema de trigo, cereales integrales con pasas, copos de maíz u otros cereales listos para comer y, en particular, los productos alimenticios consumibles descritos en el presente documento. El comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida o productos alimenticios pueden contener α -ciclodextrina en combinación con otras ciclodextrinas, por ejemplo β y/o γ ciclodextrinas o con n-dextrina, pero, preferentemente, la ciclodextrina en el comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida o productos alimenticios es, predominantemente, α -ciclodextrina, por ejemplo la ciclodextrina es al menos aproximadamente un 90 - 98 % de α -ciclodextrina.
50 55 60

En el presente documento también se describe un procedimiento para reducir los niveles de leptina en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite α -ciclodextrina en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir los niveles de leptina en el sujeto. La α -ciclodextrina se puede administrar de varias formas, por ejemplo un comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida, o en productos alimenticios, por ejemplo productos de pan, bollos, panecillos, galletas y cereales de desayuno, por ejemplo harina de avena, crema de trigo, cereales integrales con pasas, copos de maíz u otros cereales listos para comer y, en particular, los productos alimenticios consumibles
65

descritos en el presente documento. El comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida o productos alimenticios pueden contener α -ciclodextrina en combinación con otras ciclodextrinas, por ejemplo β y/o γ ciclodextrinas o con n-dextrina, pero, preferentemente, la ciclodextrina en el comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida o productos alimenticios es, predominantemente, α -ciclodextrina, por ejemplo la ciclodextrina es al menos aproximadamente un 90 - 98 % de α -ciclodextrina.

En el presente documento también se describe un procedimiento para suprimir el apetito administrando α -ciclodextrina a un sujeto que lo necesite en una cantidad y durante un tiempo suficiente para suprimir el apetito del sujeto. La cantidad de α -ciclodextrina administrada al sujeto es tal que la proporción entre la α -ciclodextrina y la grasa ingerida por comida, o a diario, por el sujeto es de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:3 en peso/peso, preferentemente la proporción es de aproximadamente 1,13 a aproximadamente 1,5 en peso/peso y, más preferentemente, la proporción es de aproximadamente 1:9 en peso/peso. La α -ciclodextrina se puede administrar de varias formas, por ejemplo un comprimido, cápsula, píldora, elixir, oblea, bebida o en productos alimenticios, por ejemplo productos de pan, bollos, panecillos, galletas y cereales de desayuno, por ejemplo harina de avena, crema de trigo, cereales integrales con pasas, copos de maíz u otros cereales listos para comer y, en particular, los productos alimenticios consumibles descritos en el presente documento. El comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida o productos alimenticios pueden contener α -ciclodextrina en combinación con otras ciclodextrinas, por ejemplo β y/o γ ciclodextrinas o con n-dextrina, preferentemente, la ciclodextrina en el comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida o productos alimenticios es, predominantemente, α -ciclodextrina, por ejemplo la ciclodextrina es al menos aproximadamente un 90 - 98 % de α -ciclodextrina.

En el presente documento también se describe un procedimiento para reducir los niveles de insulina en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite α -ciclodextrina en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir los niveles de insulina y la resistencia a la insulina en el sujeto. Preferentemente, la cantidad de α -ciclodextrina administrada al sujeto es tal que la proporción entre la α -ciclodextrina y la grasa ingerida por comida, o a diario, por el sujeto está en una proporción de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:3 en peso/peso, preferentemente la proporción es de aproximadamente 1,13 a aproximadamente 1,5 en peso/peso y, más preferentemente, la proporción es de aproximadamente 1:9 en peso/peso. La α -ciclodextrina se puede administrar de varias formas, por ejemplo un comprimido, cápsula, píldora, elixir, oblea, bebida o en productos alimenticios, por ejemplo productos de pan, bollos, panecillos, galletas y cereales de desayuno, por ejemplo harina de avena, crema de trigo, cereales integrales con pasas, copos de maíz u otros cereales listos para comer y, en particular, los productos alimenticios consumibles descritos en el presente documento. Preferentemente, la ciclodextrina en el comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida o los productos alimenticios es, predominantemente, α -ciclodextrina, por ejemplo la ciclodextrina es, al menos, un 90 - 98 % de α -ciclodextrina.

En el presente documento también se describe un procedimiento para reducir la diarrea en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite α -ciclodextrina en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir la diarrea en el sujeto. Preferentemente, la cantidad de α -ciclodextrina administrada al sujeto es tal que la proporción entre la α -ciclodextrina y la grasa ingerida por comida, o a diario, por el sujeto está en una proporción de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:3 en peso/peso, preferentemente la proporción es de aproximadamente 1,13 a aproximadamente 1,5 en peso/peso y, más preferentemente, la proporción es de aproximadamente 1:9 en peso/peso. La α -ciclodextrina se puede administrar de varias formas, por ejemplo un comprimido, cápsula, píldora, elixir, oblea, bebida o en productos alimenticios, por ejemplo productos de pan, bollos, panecillos, galletas y cereales de desayuno, por ejemplo harina de avena, crema de trigo, cereales integrales con pasas, copos de maíz u otros cereales listos para comer y, en particular, los productos alimenticios consumibles descritos en el presente documento. Preferentemente, la ciclodextrina en el comprimido, píldora, cápsula, elixir, oblea, bebida o los productos alimenticios es, predominantemente, α -ciclodextrina, por ejemplo la ciclodextrina es, al menos, un 90 - 98 % de α -ciclodextrina.

En el presente documento también se describen procedimientos para potenciar propiedades organolépticas de un producto alimenticio que contiene grasas sin reducir el porcentaje de grasas en el producto alimenticio o el contenido calórico debido a la grasa, analizado mediante calorimetría con bomba. El procedimiento comprende añadir α -ciclodextrina al producto alimenticio que contiene grasas de modo que está presente durante el procesamiento y en el producto alimenticio ingerido final. La cantidad de α -ciclodextrina que se añade al producto alimenticio se puede basar en la cantidad de grasa en el producto consumible terminado.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 represente la masa total acumulada del alimento consumido por los cuatro grupos de ratas y demuestra que no había diferencias significativas en la masa de alimento consumido por los diferentes grupos.

La Figura 2 representa la ingesta calórica acumulada de los cuatro grupos de ratas e indica que no había diferencias significativas en las calorías de los alimentos que los dos pares de ratas (pobre en grasa y rica en grasas) habían consumido.

La Figura 3 ilustra el cambio en el peso corporal de los cuatro grupos de ratas adultas durante todo el periodo de estudio.

5 La Figura 4 representa el contenido en grasa de las heces de cuatro grupos de ratas. Los grupos que comparten un superíndice común no son significativamente diferentes.

La Figura 5 representa los parámetros plasmáticos en sangre de cuatro grupos de ratas al sacrificarlas. Se midieron las concentraciones plasmáticas de glucosa, colesterol y triglicéridos en todos los animales.

10 La Figura 6 compara los valores de leptina en plasma obtenidos de los cuatro grupos de ratas.

La Figura 7 representa los niveles en suero de triglicéridos de voluntarios alimentados con un desayuno rico en grasas tras una noche de ayuno.

15 La Figura 8 representa el cambio en el peso corporal de un voluntario humano durante un periodo de aproximadamente 6 meses.

20 La Figura 9A-9C representa los resultados de un estudio *in vitro* de aceite vegetal (4 g), agua (6 g) (con colorante alimentario añadido para contraste) y cantidades variables de (A) α -ciclodextrina (100 - 2.000 mg, de derecha a izquierda), (B) β -ciclodextrina o (C) γ -ciclodextrina. En los tubos es evidente una banda de material "de tipo cera" en capas entre las fases oleosa y acuosa. El tamaño de esta banda aumenta con cantidades crecientes de α -ciclodextrina hasta un máximo en el tubo marcado 10 % (400mg de α -ciclodextrina /4 g de aceite). Obsérvese el tamaño creciente (de derecha a izquierda) de una capa blanca de α -ciclodextrina sin reaccionar en el fondo de los tubos. Este material es desplazado de la solución por el aceite o por el complejo aceite- α -ciclodextrina. Estos tubos se centrifugaron con el fin de mejorar la definición de las capas. El complejo "de tipo cera" es de una consistencia tal que todos los tubos a excepción de los dos más alejados a la derecha se pueden invertir sin perder la fase acuosa alrededor del complejo.

30 Descripción de la invención

En el presente documento se describe un producto alimenticio consumible que contiene grasa que contiene α -ciclodextrina y los procedimientos de su uso. Los productos alimenticios consumibles son adecuados para consumir por mamíferos, por ejemplo un ratón, rata, gato, perro, vaca, caballo, mono, simio o ser humano y, por tanto, incluyen, por ejemplo, un producto alimenticio para mascotas, por ejemplo para un gato, perro o caballo, o un producto alimenticio consumible para seres humanos. Los productos alimenticios consumibles descritos en el presente documento comprenden α -ciclodextrina y grasas, preferentemente la proporción entre la cantidad de α -ciclodextrina y de grasa es de aproximadamente 1:20 - 1:3 en peso/peso, más preferentemente la proporción entre α -ciclodextrina y las grasas es de aproximadamente 1:13 - 1:5 en peso/peso, y, lo más preferentemente, la proporción entre α -ciclodextrina y las grasas es de aproximadamente 1:9 en peso/peso. Preferentemente, la ciclodextrina total en los productos alimenticios consumibles es inferior a aproximadamente 9 % en peso/peso, más preferentemente, la ciclodextrina total en los productos alimenticios consumibles es inferior a aproximadamente 6 % en peso/peso y, lo más preferentemente, la ciclodextrina total en los productos alimenticios es inferior a aproximadamente 3 %. Preferentemente, los complejos de ciclodextrina y grasa están distribuidos de forma uniforme a lo largo del producto alimenticio. Preferentemente, los productos alimenticios consumibles descritos en el presente documento son los productos alimenticios que contienen niveles altos de grasas comprende un contenido calórico de aproximadamente 7 % a aproximadamente 80 % de grasas, preferentemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 % de grasas, más preferentemente de aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 % de grasas o en peso de aproximadamente 5 % en peso/peso de grasas a aproximadamente 50 % en peso/peso de grasas, preferentemente de aproximadamente 5 - 30 % en peso/peso de grasas y más preferentemente de aproximadamente 7 % en peso/peso de grasas a aproximadamente 25 % de grasas. Procedimientos para determinar o calcular la cantidad de grasa en un producto alimenticio son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, el programa de software "Food Processor" de ESHA Research, Salem, OR. Preferentemente, los productos alimenticios descritos en el presente documento se preparan con menos del 2 % de ácido linolénico, más preferentemente con menos del 0,2 % de ácido linolénico. Más preferentemente, los productos alimenticios descritos en el presente documento se preparan si niveles detectables de ácido linolénico. Se ha demostrado que el ácido linolénico estimula la pérdida de peso, pero a los niveles necesarios para estimular la pérdida de peso, aproximadamente 2 %, la vida durante el almacenamiento de los productos que contienen ácido linolénico se reduce debido a su tendencia a quedar rancios. Además, el ácido linolénico de pureza alta es muy caro. Por tanto, preferentemente no se añade ácido linolénico a los productos alimenticios descritos en el presente documento antes, durante o después de su preparación.

65 Varias formas de ciclodextrinas están disponibles comercialmente. Por ejemplo, Wacker-Chemie GmbH produce varias ciclodextrinas modificadas y naturales. Las ciclodextrinas a menudo se comercializan como mezclas de α , β -, γ -ciclodextrinas y se pueden producir mediante diversos procedimientos. En general, las ciclodextrinas se producen tratando un almidón, por ejemplo de patata o de maíz, con una ciclodextrina transferasa, que es producida por diversos organismos, por ejemplo *Bacillus macerans*. Las ciclodextrinas se pueden aislar del almidón tratado usando

varios procedimientos que combinan la concentración, fraccionamiento, filtración, liofilización, granulación etc. Para una discusión más completa de los procedimientos para la producción y aislamiento de ciclodextrinas véase, por ejemplo, Schmid "Preparation and industrial production of cyclodextrins", Comprehensive Supramolecular Chemistry (1996), 3: 41 - 56. Eds Szejtli, Jozsef; Osa, Tetsuo. Elsevier, Oxford, Reino Unido.

5 Los productos alimenticios consumibles que contienen grasas puede ser un producto alimenticio harinoso, por ejemplo barras de cereales, cereales de desayuno, tortitas, gofres, magdalenas, pasteles rellenos de frutas, tortillas, tortillas de maíz, pedazos de tortillas, galletas saladas, panes, tartas, galletas o pasteles, o un producto alimenticio no harinoso, por ejemplo un producto vegetal preparado (hortalizas como se ha descrito en el presente documento incluyen verduras, frutas y frutos secos), en particular los hechos con un ingrediente de grasa, por ejemplo patatas fritas, tempura, hamburguesas vegetales, judías refritas, humus, pasta de semillas de sésamo, margarina y mantequillas de frutos secos (p. ej., cacahuètes, anacardos, almendras, avellanas), mazapán, patatas fritas; un producto alimenticio lácteo, por ejemplo leche, crema, pudín, mantequilla, helado y queso y productos de queso; yogur y productos de yogur, productos de huevo y productos de carne, por ejemplo carne de vacuno preparada, carne de cordero, carne de cerdo, carne de pollo, o productos de marisco, salchichas de tipo Frankfurt, embutidos, salchichas, barritas de pescado, dedos de pollo y carnes picadas, por ejemplo rollo de carne, albóndigas y hamburguesas. Preferentemente, el producto lácteo es uno en el que los complejos de α -ciclodextrina/grasas están distribuidas por el producto, preferentemente un producto lácteo sólido y semisólido, por ejemplo pudín, mantequilla, helado y productos de queso o procesados de queso y yogur y, preferentemente, no se ha afectado adversamente a las propiedades organolépticas del producto. Los productos alimenticios también pueden incluir, entre otros, por ejemplo, un producto alimenticio harinoso preenvasado, por ejemplo un plato de pasta preparado preenvasado tal como, por ejemplo, lasaña, manicotti, espaguetis con salsa, raviolis, tortellini o macarrones y queso, o un producto lácteo envasado, un producto vegetal preparado envasado o un producto cárnico preparado preenvasado, en el que el producto alimenticio comprende α -ciclodextrina y grasa en proporciones como las que se exponen en el presente documento. Preferentemente, un servicio del producto preenvasado proporciona de aproximadamente 160 mg a 11 g de α -ciclodextrina/servicio, preferentemente de aproximadamente 1 g a aproximadamente 7 g/servicio y, más preferentemente, aproximadamente 2 - 4 g por servicio y, lo más preferentemente, a aproximadamente 2 - 3 g/servicio. Un producto alimenticio preenvasado puede estar introducido en plástico, papel, cartón o metal, por ejemplo de estaño o flexifoil. El producto alimenticio preenvasado puede estar envasado a granel, en envases de múltiples servicios o envasado como un solo servicio.

Esta divulgación también se refiere a productos de confitería, por ejemplo caramelos duros tales como piruletas y caramelos de menta o caramelos de menta para después de cenar, y condimentos, por ejemplo jugos, salsas, aliños para ensaladas, mayonesa etc., que comprenden α -ciclodextrina. Preferentemente, el producto de confitería es un producto que contiene grasa, tal como, por ejemplo, chocolates.

La α -ciclodextrina se puede añadir a un producto alimenticio consumible que está cocinado, por ejemplo cocido, asado o frito, o a un producto alimenticio consumible no cocinado, por ejemplo leche, crema, nata montada, coberturas o rellenos montados no lácteos, yogur, o una bebida, por ejemplo un batido, ponche de huevo o licuado (bebida de frutas y yogur). La α -ciclodextrina se puede añadir al producto alimenticio en cualquier etapa de su preparación, por ejemplo la α -ciclodextrina se puede mezclar con los ingredientes de modo que se distribuye por el producto alimenticio y, después, el producto se puede cocinar. No obstante, en algunos casos, la α -ciclodextrina se puede aplicar a la superficie del producto alimenticio, por ejemplo como un glaseado o cobertura, para conseguir los niveles deseados de α -ciclodextrina y grasa.

En el presente documento también se describe un procedimiento para estimular la pérdida de peso o reducir la ganancia de peso corporal en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad de α -ciclodextrina suficiente para reducir la ganancia de peso corporal o estimular la pérdida de peso. Un procedimiento preferido que comprende ingerir cantidades suficientes de α -ciclodextrina para formar un complejo con una cantidad deseada de grasa en una comida que contiene grasa, o la cantidad deseada de grasa al día, para estimular la pérdida de peso, reducir la ganancia de peso o mantener el peso. Preferentemente, la pérdida de peso para un ser humano que es de aproximadamente 1 - 1,5 libras/semana. Un aspecto de esta divulgación es un procedimiento que comprende ingerir suficiente cantidad de α -ciclodextrina para formar un complejo con la grasa en exceso de una cantidad deseada de grasa por comida o día que un sujeto desee absorber. El procedimiento comprende determinar la cantidad de grasa que un sujeto desea absorber por comida o por día determinando la cantidad de grasa ingerida en exceso de la cantidad que el sujeto desea absorber y, después, ingerir cantidades suficientes de α -ciclodextrina para formar complejo con el exceso de grasa de un modo tal que solo se absorba la cantidad deseada de grasa. Por ejemplo, basándose en la divulgación del presente documento de que aproximadamente 1 g de α -ciclodextrina puede formar complejo con aproximadamente 9 g de grasa, la cantidad suficiente para estimular una pérdida de peso de 1 - 1,5 libras/semana en un sujeto que consume una dieta diaria de 2.500 g/día, comprendiendo dicha dieta aproximadamente 100 g de grasa /día, la cantidad preferida de α -ciclodextrina ingerida es de aproximadamente 2 g/comida, tres comidas al día. Preferentemente, la α -ciclodextrina total ingerida al día es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 33 g a día, más preferentemente de aproximadamente 5 g a aproximadamente 20 g al día, lo más preferentemente de aproximadamente 6 11 g/día. Preferentemente, la α -ciclodextrina se administra con una comida de forma tal que la proporción entre la α -ciclodextrina y la grasa ingerida que desea evitar que la absorba el cuerpo es de aproximadamente 1:20 en peso/peso a aproximadamente 1:3 en peso/peso, preferentemente la

proporción es de aproximadamente 1:13 en peso/peso a aproximadamente 1:5 en peso/peso, más preferentemente la proporción es de aproximadamente 1:9 en peso/peso. La α -ciclodextrina se puede administrar al sujeto en forma de un polvo, comprimido, cápsula, bebida u otro medio de administración adecuado para consumo, preferentemente uno que no comprenda ácido linolénico. La α -ciclodextrina se puede administrar antes, junto con o después de la ingestión de una comida que contiene grasas. Preferentemente, la α -ciclodextrina se administra justo antes o junto con la ingestión de una comida que contiene grasas. Más preferentemente, la α -ciclodextrina se administra a un sujeto humano mientras consume una comida que contiene grasas. La α -ciclodextrina se puede administrar en forma de un producto alimenticio, por ejemplo productos de pan, por ejemplo bollos, panecillos o galletas o un cereal de desayuno, por ejemplo harina de avena, crema de trigo, cereales integrales con pasas, copos de maíz u otros cereales listos para comer o, preferentemente, en forma de productos alimenticios descritos en el presente documento. El sujeto puede ser un mamífero, por ejemplo un ratón, rata, gato, perro, vaca, caballo, mono, simio o ser humano, pero, preferentemente, ser humano, y está dentro de la experiencia en la técnica ajustar las cantidades totales de la α -ciclodextrina administrada al mamífero para formar un complejo con suficiente grasa para conseguir la cantidad deseada de pérdida de peso. Por ejemplo, 2 g de α -ciclodextrina por comida reducen la biodisponibilidad de aproximadamente 18 g de grasa por comida o aproximadamente 54 g de grasa al día. Esto equivale a 1 - 1,5 libras de peso corporal a la semana. Esta cantidad de grasa representa aproximadamente la mitad del consumo de grasa diario normal para el norteamericano medio.

En el presente documento también se describen procedimientos para reducir la biodisponibilidad de la grasa en un producto alimenticio que contiene grasa, que comprende combinar una cantidad de una α -ciclodextrina con un producto alimenticio de un modo tal que el producto alimenticio comprende una proporción entre α -ciclodextrina y grasa de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:3 en peso/peso, preferentemente de aproximadamente 1:13 a aproximadamente 1:5 en peso/peso, lo más preferentemente de aproximadamente 1:9 en peso/peso. Por ejemplo, el producto alimenticio harinoso puede ser, por ejemplo, una barra de cereales, cereales de desayuno, tortitas, galletas, magdalenas, tortillas, palitos de maíz, palitos de tortilla, galletas saladas, tartas, galletas, donuts, zeppole y pasteles. Un producto lácteo puede ser, por ejemplo, leche, crema, leche evaporado o condensada, pudín, mantequilla, helado, batidos, yogur y bebidas preparadas con yogur, por ejemplo un "licuado" de frutas y yogur, y productos de queso o de queso procesados o productos de huevo, por ejemplo una tortilla o fideos al huevo. El producto vegetal puede ser uno que está hecho con grasa como uno de los ingredientes, sopa de verduras con base de crema, sopas con reservas a base de carne o una hamburguesa vegetal, o el producto vegetal puede ser uno que se fríe en un material que contiene grasa, por ejemplo patatas fritas, papas o croquetas, en el que la cantidad de α -ciclodextrina en el producto se basa en la estimación de la cantidad de material que contiene grasa se absorberá en el producto final. El producto cárnico puede ser una carne de vacuno preparada, carne de cordero, carne de cerdo, carne de pollo o producto de marisco, por ejemplo salchichas tipo Frankfurt, embutido, salchichas, barritas de pescado, dedos de pollo y carnes picadas para formar, por ejemplo, hamburguesas o albóndigas. El procedimiento también es aplicable a productos rebozados o recubiertos, por ejemplo patatas fritas, barritas de pescado, dedos de pollo o tempura, que se fríen y a rebozados que se usan para recubrir productos que se fríen en un material que contiene grasa. La cantidad de ciclodextrina en el rebozado de un producto recubierto rebozado se basa en la estimación de que la cantidad de material que contiene grasa que la absorberá el producto recubierto rebozado. El procedimiento también es aplicable a caramelos y condimentos, por ejemplo, chocolates, salsas, mayonesa y aliños para ensalada.

La α -ciclodextrina se puede añadir al producto alimenticio consumible en cualquier etapa en su producción y se puede añadir en condiciones que favorecen la formación de complejos de α -ciclodextrina y grasa de forma tal que los complejos se distribuyen por todo el producto alimenticio consumible. Como alternativa, la α -ciclodextrina se puede combinar con un producto alimenticio que contiene grasa ya que se consume determinando la cantidad aproximada de grasa en el producto alimenticio e ingiriendo después α -ciclodextrina en cantidad suficiente para obtener una proporción entre la α -ciclodextrina ingerida y la grasa ingerida de 1:20 a aproximadamente 1:3, preferentemente de 1:13 a aproximadamente 1:5 y, más preferentemente, de aproximadamente 1:9 en peso/peso. Preferentemente, el producto alimenticio que contiene grasa consumible comprende por contenido calórico 7 - 80 % de grasas, más preferentemente 20 - 70 % de grasas y lo más preferentemente 40 - 70 % de grasas o en peso 5 - 50 % de grasas, preferentemente 7 - 25 % de grasas.

La presente invención también se refiere a procedimientos para reducir una afección patológica a menudo asociada con obesidad y exceso de peso, por ejemplo una proporción elevada de colesterol/HDL, niveles elevados de triglicéridos, niveles elevados de leptina, niveles elevados de insulina y resistencia a la insulina, mediante la administración de α -ciclodextrina a un sujeto que lo necesite en cantidades suficientes y durante un tiempo suficiente para reducir la afección patológica asociada con la obesidad y el exceso de peso.

El colesterol sérico se encuentra en combinación con proteínas de la sangre. De particular interés son las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL). La presente invención proporciona α -ciclodextrina para uso en un procedimiento para incrementar los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un sujeto, que comprende administrar α -ciclodextrina a un sujeto que lo necesite en una cantidad suficiente y durante un tiempo suficiente para aumentar los niveles de HDL. Preferentemente, la cantidad de α -ciclodextrina administrada al sujeto es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 33 gramos al día, preferentemente aproximadamente 3 - 21 g al día y más preferentemente aproximadamente 6 - 11 g al día. La α -ciclodextrina se

puede administrar antes, junto con o después de la ingestión de una comida que contiene grasas. El sujeto puede ser uno que consuma aproximadamente 100 g de grasa/día. Preferentemente, la α -ciclodextrina se administra al sujeto con una comida que contiene grasa. Una cantidad suficiente de una α -ciclodextrina es de aproximadamente 165 mg - 11 g/comida, preferentemente de aproximadamente 1 - 7 g/comida o, más preferentemente, de aproximadamente 2 - 3,3 g de comida. La α -ciclodextrina se puede administrar en cualquier forma adecuada, por ejemplo un comprimido, píldora, cápsula, líquido u otro medio de administración adecuado para consumo humano, o en forma de productos alimenticios, por ejemplo panes, bollos, panecillos, galletas y cereales de desayuno, por ejemplo harina de avena, crema de trigo, cereales integrales con pasas, copos de maíz u otros cereales listos para comer, y, en particular, los productos alimenticios descritos en el presente documento. Preferentemente, un tamaño de servicio del producto alimenticio para uso en este procedimiento contiene aproximadamente 165 mg - 11 g/comida, preferentemente aproximadamente 1 - 7 g/comida o, más preferentemente, aproximadamente 2 - 4 g de α -ciclodextrina. Preferentemente, la α -ciclodextrina se administra al sujeto en una cantidad tal que la proporción entre α -ciclodextrina y la grasa es de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:1,3 en peso/peso, preferentemente de aproximadamente 1:13 a aproximadamente 1:5 en peso/peso, lo más preferentemente de aproximadamente 1:9 en peso/peso por comida o a diario.

Es posible que los niveles totales de colesterol en sangre permanezcan constantes aunque los niveles de HDL estén elevados si existe una reducción de los niveles de LDL. Por tanto, otro aspecto de la presente invención proporciona α -ciclodextrina para uso en un procedimiento para aumentar los niveles de HDL y reducir los niveles de LDL, reduciendo la proporción de colesterol/HDL y/o reduciendo los niveles de colesterol en un sujeto que lo necesite administrando α -ciclodextrina en una cantidad y durante un tiempo suficiente para aumentar los niveles de HDL y/o reducir los niveles de LDL, disminuir la proporción de colesterol total/HDL y/o reducir los niveles de colesterol. La reducción de LDL y el incremento de HDL reduce la proporción total de colesterol:HDL. Preferentemente, los niveles de colesterol total no se reducen no incrementan sustancialmente.

La α -ciclodextrina se puede administrar al sujeto en forma de un polvo, un comprimido, una cápsula, una bebida u otro medio de administración adecuado para consumo, preferentemente uno que no comprenda ácido linoléico. Una cantidad suficiente de α -ciclodextrina es aproximadamente 165 mg - 11 g/comida, preferentemente aproximadamente 1 - 7 g/comida o, más preferentemente, aproximadamente 2 - 3,3 g/comida. Preferentemente, la α -ciclodextrina total ingerida a diario es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 33 g al día, más preferentemente de aproximadamente 5 g a aproximadamente 20 g al día, lo más preferentemente de aproximadamente 6 - 11 g/día. Preferentemente, la α -ciclodextrina se administra con una comida de un modo tal que la proporción entre α -ciclodextrina y la grasa es de aproximadamente 1:20 en peso/peso a aproximadamente 1:1,3 en peso/peso, preferentemente la proporción es de aproximadamente 1:13 en peso/peso a aproximadamente 1:5 en peso/peso, más preferentemente la proporción es de aproximadamente 1:9 en peso/peso por comida.

Un sujeto que necesite incrementar el nivel de HDL y/o reducir los niveles de LDL reduciendo la proporción colesterol/HDL o reduciendo los niveles de colesterol es uno que tiene una proporción elevada de colesterol total:niveles de HDL o tiene una predisposición a ello. Procedimientos para determinar los niveles de colesterol, HDL y LDL en sangre son bien conocidos en la técnica y no se tienen que elaborar en el presente documento. No obstante, para una discusión de los niveles de colesterol y los procedimientos para determinar los niveles de colesterol, HDL y LDL (véase, por ejemplo, Expert Program sobre detección, evaluación y tratamiento de los niveles altos de colesterol en adultos. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), JAMA 285(19): 2486 - 97:2001, y; Handbook of Lipoprotein Testing, Rifai N, Warnick GR y Dominiczak MH, eds. Capítulos 9, 11 y 12. AACC Press, Washington DC, 2000.)

En el presente documento también se describe un procedimiento para reducir los niveles de triglicéridos en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad de α -ciclodextrina suficiente para reducir los niveles de triglicéridos. Un sujeto que lo necesite es uno que tiene niveles elevados de triglicéridos, que tiene una predisposición a niveles elevados de triglicéridos o tiene antecedentes familiares de niveles elevados de triglicéridos. Los niveles elevados de triglicéridos están implicados en varias afecciones patológicas. Por tanto, esta divulgación también se refiere a tratar una afección patológica, por ejemplo enfermedad cardiovascular, pancreatitis aguda, resistencia a la insulina y diabetes no controlada y varias dislipidemias asociadas con niveles altos de triglicéridos administrando α -ciclodextrina a un sujeto que lo necesite en una cantidad suficiente para reducir los niveles de triglicéridos en el sujeto. Los expertos en la técnica están muy versados en los procedimientos para determinar los niveles de triglicéridos en un sujeto. Para una revisión de los procedimientos para determinar los niveles de triglicéridos en sangre, véase, por ejemplo, Handbook of Lipoprotein Testing, Rifai N, Warnick GR and Dominiczak MH, eds. Capítulo 10. AACC Press, Washington, DC 2000. La α -ciclodextrina se puede administrar antes, junto con o después de la ingestión de una comida que contiene grasas. Más preferentemente, la α -ciclodextrina se administra al sujeto con una comida que contiene grasas. Una cantidad suficiente de α -ciclodextrina es aproximadamente 165 mg - 11 g/comida, preferentemente aproximadamente 1 - 7 g/comida o, más preferentemente, aproximadamente 2 - 4 g/comida. Preferentemente, la α -ciclodextrina total ingerida a diario es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 33 g al día, más preferentemente de aproximadamente 5 g a aproximadamente 20 g al día, lo más preferentemente de aproximadamente 6 - 11 g/día. Preferentemente, la proporción α -ciclodextrina:grasa ingerida por comida, o a diario, es de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:3 en peso/peso, preferentemente la

proporción es de aproximadamente 1:13 a aproximadamente 1:5 en peso/peso y, más preferentemente, la proporción es de aproximadamente 1:9 en peso/peso. La α -ciclodextrina se puede administrar al sujeto en forma de un polvo, comprimido, cápsula, bebida u otro modo de administración adecuado para consumo, preferentemente uno que no comprenda ácido linolénico. La α -ciclodextrina se puede administrar al sujeto en forma de un producto alimenticio, en particular un producto alimenticio descrito en el presente documento.

En el presente documento también se describe un procedimiento para reducir los niveles de leptina en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite α -ciclodextrina en una cantidad suficiente para reducir los niveles de leptina en el sujeto. La α -ciclodextrina se puede administrar antes, junto con o después de la ingestión de la comida que contiene grasas. Preferentemente, la α -ciclodextrina se administra justo antes o junto con la ingestión de la comida que contiene grasas. Más preferentemente, la α -ciclodextrina se administra al sujeto con una comida que contiene grasas. La cantidad de α -ciclodextrina ingerida por comida es, aproximadamente, 165 mg - 11 g/comida, más preferentemente 1 - 7 g/comida y, lo más preferentemente, aproximadamente 2 - 3,3 g/comida. Preferentemente, la α -ciclodextrina total ingerida a diario es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 33 g al día, más preferentemente de aproximadamente 5 g a aproximadamente 20 g al día, lo más preferentemente de aproximadamente 6 - 11 g/día. Preferentemente, la cantidad de α -ciclodextrina administrada a diario al sujeto y de grasa ingerida a diario por el sujeto está en una proporción de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:1,3 en peso/peso, preferentemente la proporción es de aproximadamente 1:13 a aproximadamente 1:5 en peso/peso y, más preferentemente, la proporción es de aproximadamente 1:9 en peso/peso. Un sujeto que necesite reducir los niveles de leptina es uno que tiene niveles altos de leptina, tiene una predisposición a la resistencia a la leptina. Los niveles de leptina se pueden determinar usando cualquier procedimiento conocido en la técnica para determinar los niveles de leptina. Para una revisión de varios ensayos para determinar la resistencia a la leptina, véase, por ejemplo, Maffei y col., *Nature Med* 1:1155 - 1161 (1995). La α -ciclodextrina se puede administrar al sujeto en forma de un polvo, comprimido, cápsula, bebida, confitura u otro medio de administración adecuado para consumo humano, preferentemente uno que comprenda menos del 2 % de ácido linolénico, más preferentemente uno que comprenda menos del 0,2 % de ácido linolénico y, lo más preferentemente, uno que no comprenda ácido linolénico. La α -ciclodextrina se puede administrar al sujeto en forma de un producto alimenticio, preferentemente un producto alimenticio descrito en el presente documento.

En el presente documento también se describe un procedimiento para reducir los niveles de insulina en sangre y resistencia a la insulina en un sujeto que comprende administrar α -ciclodextrina a un sujeto que lo necesite en una cantidad suficiente para reducir los niveles de insulina en sangre en el sujeto. La resistencia a la insulina normalmente es la causa de la diabetes de tipo II. La resistencia a la insulina se puede estimar mediante proporciones de triglicéridos/HDL-colesterol y proporciones de glucosa/insulina. Un sujeto que lo necesite es uno que muestra niveles elevados de insulina, tiene diabetes de tipo II o tiene una predisposición a desarrollar diabetes de tipo II o que tiene antecedentes familiares de niveles elevados de insulina o diabetes de tipo II. En el presente documento se puede usar cualquier procedimiento usado de forma rutinaria para determinar los niveles de insulina para analizar y monitorizar los niveles de insulina y resistencia. Véase, por ejemplo, Berson et al. (Eds) *Methods in Investigative and Diagnostic Endocrinology*, ch 3, Part III, Vol. 28. American Elsevier Publishing Co., New York, 1973, para una descripción de los análisis para determinar los niveles de insulina. La α -ciclodextrina se puede administrar antes, junto con o después de la ingestión de la comida que contiene grasas. Preferentemente, la α -ciclodextrina se administra justo antes o junto con la ingestión de la comida que contiene grasas. Más preferentemente, la α -ciclodextrina se administra al sujeto con una comida que contiene grasas. La cantidad de α -ciclodextrina ingerida por comida es, preferentemente, de aproximadamente, 165 mg - 11 g/comida, más preferentemente 1 - 7 g/comida y, lo más preferentemente, aproximadamente 2 - 3,3 g/comida. La α -ciclodextrina total ingerida a diario es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 33 g al día, más preferentemente de aproximadamente 5 g a aproximadamente 20 g al día y, más preferentemente, de aproximadamente 6 - 11 g/día. Preferentemente, la cantidad de α -ciclodextrina administrada a diario al sujeto se basa en la grasa ingerida a diario por el sujeto y está en una proporción de aproximadamente 1:20 - 1:3 en peso/peso, preferentemente la proporción es de aproximadamente 1:13 - 1:5 en peso/peso, preferentemente la proporción es de aproximadamente 1:9 en peso/peso. La α -ciclodextrina se puede administrara al sujeto en forma de un polvo, comprimido, gel, cápsula, líquido u otro medio de administración adecuado para consumo humano, preferentemente uno que no comprenda ácido linolénico. La α -ciclodextrina se puede administrar al sujeto en forma de un producto alimenticio, preferentemente un producto alimenticio descrito en el presente documento.

En el presente documento también se describe un procedimiento para reducir la diarrea en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite α -ciclodextrina en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir la diarrea en el sujeto. El sujeto puede ser un mamífero, por ejemplo un ratón, rata, gato, perro, vaca, caballo, mono, simio o ser humano. Dicho sujeto puede ser uno que es propenso a sufrir diarrea o actualmente sufre diarrea, por ejemplo el sujeto puede ser un paciente de colecistectomía que es propenso a sufrir diarrea o que tiene diarrea, un paciente que sufre diarrea agravada o un paciente que sufre diverticulitis aguda o subaguda, las fases agudas de determinadas afecciones inflamatorias del intestino, por ejemplo colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn y tras algunos tipos de cirugía intestinal, por ejemplo una colostomía o ileostomía. La α -ciclodextrina se puede administrar en forma de un producto alimenticio, preferentemente un producto alimenticio descrito en el presente documento, por ejemplo, un producto alimenticio harinoso o no harinoso descrito en el presente documento. La α -ciclodextrina también se puede administrar al sujeto en forma de un polvo, comprimido, cápsula, gel, líquido u otro medio de

administración adecuado para consumo. La α -ciclodextrina se puede administrar con una comida a aproximadamente, 165 mg - 11 g/comida, preferentemente 1 - 7 g/comida y, más preferentemente, aproximadamente 2 - 3,3 g/comida. Preferentemente, la α -ciclodextrina total ingerida a diario es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 33 g al día, más preferentemente de aproximadamente 5 g a aproximadamente 20 g al día, lo más preferentemente 6 - 11 g/día. La proporción de α -ciclodextrina ingerida y grasa ingerida por comida, o a diario, preferentemente por comida, es de aproximadamente 1:20 - 1:3 en peso/peso, preferentemente la proporción es de aproximadamente 1:13 - 1:5 en peso/peso, más preferentemente de aproximadamente 1:9 en peso/peso. La α -ciclodextrina se puede administrar antes, junto con o después de la ingestión de la comida que contiene grasa. Preferentemente, la α -ciclodextrina se administra justo antes o junto con la ingestión de la comida que contiene grasas.

La adición de α -ciclodextrina a un producto alimenticio para mascotas mantiene o estimula una buena calidad de las heces de una mascota y/o mejora la calidad de las heces de una mascota. Una buena calidad de las heces de una mascota es un rasgo muy deseable percibido por el propietario de la mascota en cuando que no son es generalmente más agradable estéticamente sino que también es un indicador de una buena salud de la mascota. Como tal, esta divulgación también está relacionada con un producto alimenticio para mascotas, que comprende α -ciclodextrina en una cantidad suficiente para mantener o estimular una buena calidad de las heces de una mascota y/o mejorar la calidad de las heces de una mascota. Las heces que tienen buena calidad son firmes y bien formadas y mantienen su forma. Heces con un contenido en humedad tal que la forma no se mantiene (heces sueltas o diarrea) o un contenido en humedad tal que las heces son duras y secas no son heces de buena calidad. Los alimentos para mascotas son, preferentemente, alimentos para mascotas envasados. El envase puede ser plástico, papel, cartón o metal, por ejemplo de estaño o flexifoil. El alimento para mascotas puede ser un alimento para mascotas húmedo, tales como los envasados en latas o flexifoil o un alimento para mascotas seco como los envasados en papel o cartón, por ejemplo gránulos o galletas para mascotas. Preferentemente, el alimento para mascotas es alimento desarrollado para un gato, perro, vaca o caballo. La divulgación también se refiere a un procedimiento para mantener o estimular heces de buena calidad de una mascota y/o mejorar la calidad de las heces de una mascota administrando α -ciclodextrina a una mascota, preferentemente una mascota que lo necesite, en una cantidad y durante un tiempo suficiente para mantener o estimular heces de buena calidad de la mascota y/o para mejorar la calidad de las heces de una mascota. La α -ciclodextrina se puede administrar con una comida a aproximadamente, 165 mg - 11 g/comida, preferentemente 1 - 7 g/comida y, más preferentemente, aproximadamente 2 - 3,3 g/comida. Preferentemente, la α -ciclodextrina total ingerida a diario es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 33 g al día, más preferentemente de aproximadamente 5 g a aproximadamente 20 g al día, lo más preferentemente 6 - 11 g/día. La proporción de α -ciclodextrina ingerida y grasa ingerida por comida, o a diario, preferentemente por comida, es de aproximadamente 1:20 - 1:3 en peso/peso, preferentemente la proporción es de aproximadamente 1:13 - 1:5 en peso/peso, más preferentemente de aproximadamente 1:9 en peso/peso. La α -ciclodextrina se puede administrar antes, junto con o después de la ingestión de la comida que contiene grasa. Preferentemente, la α -ciclodextrina se administra justo antes o junto con la ingestión de la comida que contiene grasas. La α -ciclodextrina se puede administrar a la mascota en forma de una píldora, oblea, comprimido, cápsula etc. o en forma de un producto alimenticio para mascotas, en particular un producto alimenticio para mascotas descrito en el presente documento, incluyendo productos alimenticios para mascotas húmedos tales como los envasados en una lata o flexifoil, o un alimento para mascotas seco como los envasados en un contenedor de papel o cartón, por ejemplo gránulos o galletas para mascotas. Una mascota que lo necesite es una que tiene heces mal formadas o que tiene predisposición a tener heces mal formadas, por ejemplo una mascota con diarrea o que tiene predisposición a sufrir diarrea.

En los procedimientos descritos en el presente documento, la α -ciclodextrina se puede administrar en forma de una unidad de dosificación única que consiste esencialmente en α -ciclodextrina. La unidad de dosificación única puede estar en forma de un polvo, comprimido, cápsula, gel, pastilla, líquido etc. a α -ciclodextrina se puede incorporar en un polvo, comprimido, cápsula, gel, pastilla, líquido etc. por cualquier medio de uso rutinario en la técnica. La α -ciclodextrina se puede incorporar el polvo, comprimido, gel, cápsula, pastilla, líquido etc. con otros aditivos de uso habitual, por ejemplo colorantes, antioxidantes, cargas, almidones, azúcares, agentes antibacterianos o antifúngicos, conservantes, estabilizantes o emulsionantes. La α -ciclodextrina se puede combinar con cualquier vehículo farmacéutico aceptable para administración oral, por ejemplo se puede incluir en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimirse en comprimidos o incorporarse directamente en la dieta del individuo. Específicamente, la α -ciclodextrina puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos digeribles, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. La α -ciclodextrina puede mezclarse con otras formas de alimentos y potenciadores del sabor farmacéuticamente aceptables. Los vehículos y formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed.) (Genarro, ed. (1995) Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Preferentemente, la formulación es tal que la α -ciclodextrina se libera en el estómago para mezclarse con el alimento ingerido de modo que forme complejos de α -ciclodextrina y grasa, de forma tal que los complejos de α -ciclodextrina: grasa ya se hayan formado cuando el quimo es empujado hacia el yeyuno y se mezcla con bicarbonato y lipasa.

Dado que solo se añade una cantidad relativamente pequeña de ciclodextrina total (p. ej., menos de aproximadamente 9 % en peso/peso, preferentemente menos de aproximadamente 6 % en peso/peso, más preferible menos de aproximadamente 3% en peso/peso) a los productos alimenticios para conseguir la proporción

deseada entre α -ciclodextrina y grasa, la α -ciclodextrina se puede añadir a una composición alimenticia en lugar de usar una α -ciclodextrina como carga para sustituir una cantidad igual de los ingredientes secos en el producto alimenticio. Por tanto, el contenido calórico de los productos alimenticios descritos en el presente documento tal como se determina mediante calorimetría con bomba no se ve sustancialmente alterada por la adición de ciclodextrina total. Incluso si se eliminan los ingredientes secos del producto alimenticio para compensar la relativamente pequeña cantidad de ciclodextrina añadida al producto alimenticio (menos de aproximadamente un 9 %, preferentemente menos de aproximadamente un 6 % en peso/peso, más preferentemente menos de aproximadamente un 3 % en peso/peso), el contenido calórico del alimento no se verá sustancialmente reducido.

En el presente documento también se describen procedimientos para potenciar propiedades organolépticas de un producto alimenticio consumible que contiene grasas sin reducir el contenido calórico (analizado mediante calorimetría con bomba) o sin reducir sustancialmente el porcentaje de grasa en el producto alimenticio. El procedimiento comprende añadir α -ciclodextrina al producto alimenticio que contiene grasa durante la preparación del producto. La cantidad de α -ciclodextrina añadida a los alimentos se basa en la cantidad de grasa en el producto terminado. Los productos alimenticios descritos en el presente documento normalmente tienen una proporción entre α -ciclodextrina y grasa de aproximadamente 1:20 - 1:3 en peso/peso, preferentemente aproximadamente 1:13 - 1:5 en peso/peso, y, más preferentemente, aproximadamente 1:9 en peso/peso. La cantidad total de ciclodextrinas añadidas al producto normalmente es inferior al 9 % en peso/peso, preferentemente inferior al 6 % en peso/peso y, más preferentemente, inferior al 3 % en peso/peso. Los productos fabricados con un nivel tan bajo como 0,7 % en peso/peso de α -ciclodextrina tienen propiedades organolépticas potenciadas, por ejemplo un sabor más dulce y una textura más suave. El producto alimenticio que contiene grasa consumible puede comprender, por contenido calórico, 7 - 80 % de grasa, preferentemente 20 - 70 % o, más preferentemente, 40 - 70 % de grasa o, en peso, 5 - 50 % en peso/peso de grasa o, preferentemente, 7 - 25 % en peso/peso de grasa. Este procedimiento se puede aplicar a diversos productos alimenticios que contienen grasa, por ejemplo un producto alimenticio harinoso, un producto vegetal preparado, un producto lácteo, un producto de carne de pollo o de marisco preparado, sopas y condimentos, por ejemplo jugos, salsas, mayonesa, aliños para ensalada etc. Por ejemplo, el producto alimenticio harinoso puede ser, por ejemplo, una barra para cereales, cereales para desayuno, tortitas, gofres, magdalenas, tortillas, palitos de maíz, palitos de tortilla, galletas saladas, pan, tarta, galletas, zeppola de donuts y pasteles u otros productos de pastelería rellenos de frutas o de frutos secos. Un producto lácteo puede ser, por ejemplo, leche, crema, leche evaporado o condensada, pudín, mantequilla, helado, batidos y salsas o sopas a base de crema, yogur y bebidas preparadas con yogur, por ejemplo un "licuado" de frutas y yogur, y productos de queso o de queso procesados o productos de huevo, por ejemplo una tortilla o fideos al huevo. El producto vegetal puede ser uno que está hecho con grasa como uno de los ingredientes, por ejemplo hummus, pasta de semillas de sésamo, margarina y mantequillas de frutos secos, o puede ser uno que se haya frito en un material que contiene grasa, por ejemplo patatas fritas, tempura o croquetas de verduras, en el que la cantidad de α -ciclodextrina en el producto frito se basa en la cantidad de material que contiene grasa que se ha estimado que está contenida en el producto alimenticio frito después de freír. El producto cárnico puede ser una carne de vacuno preparada, carne de cordero, carne de cerdo, carne de pollo o producto de marisco, por ejemplo salchichas tipo Frankfurt, embutido, salchichas, barritas de pescado, dedos de pollo y carnes picadas para formar, por ejemplo, hamburguesas o albóndigas. El procedimiento también se puede aplicar a rebozados que se usan para recubrir productos, por ejemplo patatas fritas o tempura, para freír en un material que contiene grasa, por ejemplo manteca de cerdo o aceite. Además, el procedimiento es aplicable a sopas y condimentos, por ejemplo jugos, salsas y aliños para ensalada, en el que la proporción entre α -ciclodextrina y grasa descrita anteriormente puede potenciar la textura y/o el sabor del producto. Los productos a menudo saben de forma comparable a un producto similar sin α -ciclodextrina y/o tienen una textura más suave o un sabor más dulce. Además, la inclusión de α -ciclodextrina en leche evaporada o condensada produce un producto más blanco en comparación con un producto similar sin α -ciclodextrina.

En el presente documento también se describe un procedimiento para reducir la cantidad de tiempo necesaria para preparar crema montada, que comprende añadir α -ciclodextrina a la crema antes o durante el montado. La α -ciclodextrina se añade en una cantidad suficiente para reducir la cantidad de tiempo necesaria para formar la crema montada. Preferentemente, la cantidad de α -ciclodextrina es suficiente para conseguir una proporción entre α -ciclodextrina y grasa en la crema de aproximadamente 1:20 - 1:3 en peso/peso, preferentemente aproximadamente 1:13 - 1:5 en peso/peso y, más preferentemente, de aproximadamente 1:9 en peso/peso. Reducir la cantidad de tiempo necesario para montar la crema hasta una forma reduce la cantidad de potencia necesaria para accionar un batidor, que, cuando se calcula a una escala comercial, tiene como resultado grandes ahorros de dinero tanto en electricidad como en mano de obra. La crema montada permanece blanda y se pueden formar bolas y el suero de la leche no se separa del resto de los componentes.

En el presente documento se ha previsto que la crema montada de la α -ciclodextrina se puede usar como cobertura en otro material que contiene grasa que puede o no contener la α -ciclodextrina y la cantidad de α -ciclodextrina en la crema montada sería suficiente para formar un complejo con la grasa en el otro material que contiene grasa cuando se consume, de modo que también se reduce su biodisponibilidad.

Ejemplos

EJEMPLO 1

5 Las Figura 9A-9C representan los resultados de un estudio *in vitro* de aceite vegetal (4 g), agua (6 g) (con colorante alimentario añadido para contraste) y cantidades variables de (A) α -ciclodextrina (100 - 2.000 mg, de derecha a izquierda), (B) β -ciclodextrina o (C) γ -ciclodextrina. En los tubos se pone de manifiesto una banda de material de "tipo cera" en capas entre las fases oleosa y acuosa. El tamaño de esta banda aumenta con cantidades crecientes de α -ciclodextrina hasta un máximo en el tubo marcado con 10 % (400 mg de α -ciclodextrina / 4 g de aceite).
10 Obsérvese el tamaño creciente (de derecha a izquierda) de una capa blanca de α -ciclodextrina sin reaccionar en el fondo de los tubos. Este material es desplazado de la solución por el aceite o por el complejo aceite- α -ciclodextrina. Estos tubos se centrifugaron con el fin de mejorar la definición de las capas. El complejo "de tipo cera" es de una consistencia tal que todos los tubos en 9A a excepción de los dos más alejados a la derecha se pueden invertir sin perder la fase acuosa alrededor del complejo.

15 El tamaño de poro de la α -ciclodextrina es significativamente más pequeño que el tamaño de poro de β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina. Por tanto, no cabría esperar que la α -ciclodextrina formara complejos con moléculas de triglicérido porque las moléculas no cabrían por el poro de la α -ciclodextrina. No obstante, la cantidad de grasa formando complejos en los tubos que contienen la mezcla aceite/ β -ciclodextrina (Figura 9B) y aceite/ γ -ciclodextrina (Figure 9C) es significativamente inferior que lo observado en los tubos que contienen la mezcla aceite/ α -ciclodextrina (Figura 9A). Esta diferencia es incluso más espectacular en la Figura 9C, en la que apenas se nota una banda de material de tipo cera. La sustancia blanca en el fondo de los tubos es ciclodextrina precipitada.

EJEMPLO 2- ESTUDIOS CON ANIMALES

25 Para analizar el efecto de la α -ciclodextrina sobre el peso corporal y los niveles de lípidos en plasma en animales alimentados con dietas ricas en grasas y bajas en grasas, los inventores realizaron un estudio a corto plazo usando ratas Wistar. Se obtuvieron cuarenta y dos ratas macho Wistar de 10 semanas de edad de Harlan-Sprague Dawley. Tras una semana de adaptación alimentándolas con una dieta pobre en grasas (PG) se dividieron igualmente en dos grupos, uno con una dieta pobre en grasas (PG) y el otro con una dieta rica en grasas (RG). Estos dos grupo se dividieron después en dos subgrupos. Dos grupos recibieron la dieta PG o RG y sirvieron como controles para los otros dos grupos de ensayo, que recibieron la dieta PG o RG que contenía α -ciclodextrina, en los que la cantidad de contenía α -ciclodextrina era tal que la proporción entre α -ciclodextrina y grasa en el alimento era de 1:10 en peso/peso. La dieta PG se formuló de acuerdo con la dieta AIN-93M y contiene 4 % (en peso/peso) de aceite de soja como fuente de grasa. La dieta RG fue una modificación de la diete PG con 40 % de aceite de soja. Por tanto, el grupo de PG que recibió α -ciclodextrina (PG-ciclodextrina) ingirió 0,4 g de α -ciclodextrina / 100 g de alimentos y el grupo de RG que recibió α -ciclodextrina (RG-ciclodextrina) ingirió 4 g de α -ciclodextrina / 100 g de alimento. La densidad calórica de las 4 dietas fue: PG: 3,96 kcal/g; PG-ciclodextrina: 3,66 kcal/g; RG: 5,70 kcal/g; RG-ciclodextrina: 5,59 kcal/g.

40 Las ratas se introdujeron en las jaulas por pares durante cinco semanas antes de introducirlas en jaulas metabólicas individuales para la sexta semana del estudio. Se recogieron las heces de todas las ratas durante los últimos tres días del estudio. Al final de la sexta semana del periodo de estudio se sacrificó a las ratas mediante decapitación tras una breve exposición a gas dióxido de carbono. Se extrajo sangre del tronco y los hígados de cada animal. El resto del cuerpo se evisceró y se recogió toda la grasa visible de la cavidad interna y se pesó. La carcasa se congeló para analizar la composición corporal más tarde.

Ingesta de alimentos y energía:

50 La cantidad de alimento ingerido por los animales se monitorizó durante las primeras cinco semanas del estudio y a partir de estos datos se calculó la ingesta calórica. Estos datos se presentan en la Tabla 1 y las Figuras 1 y 2 como promedio para cada grupo \pm SD.

55 **Tabla 1: Ingesta total de alimentos y calorías de 4 grupos de ratas durante las primeras 5 semanas del estudio (media \pm SD).**

Grupo	Alimento total ingerido (g)	Ingesta calórica (Kcal)
PG	779 \pm 40	2.970 \pm 154
PG-ciclodextrina	786 \pm 87	2.978 \pm 332
RG	753 \pm 70	4.072 \pm 921
RG-ciclodextrina	769 \pm 107	3.986 \pm 560

60 No se observaron diferencias estadísticas entre ninguno de los grupos con respecto a la cantidad (g) de alimento ingerido. Debido al mayor contenido calórico de la dieta RG, las ratas en los 2 grupos RG consumían significativamente más calorías que las de los 2 grupos alimentados con dieta PG. Cabe destacar que la ingesta calórica entre los dos grupos RG o los dos grupos PG no se vio afectada por la ingestión de α -ciclodextrina. Estos datos demuestran que (1) todas las ratas se saciaron con la cantidad de alimento ingerido y (2) que si la α -

ciclodextrina estaba en complejo con una porción de la grasa y, por tanto, previene que las ratas digieran la grasa, las ratas no estaban consumiendo más alimento para compensarlo. No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos, ya que atañe al consumo de agua.

5 Cambio del peso corporal:

La Figura 1 ilustra el cambio en el peso corporal de los cuatro grupos de ratas en crecimiento durante todo el periodo de estudio. Como han demostrado anteriormente los inventores (Jen *Physiol Behav* 42:551 - 556 (1988) y Jen et al. *Int J Obesity* 19:699 - 708 (1995), los animales que recibían una dieta RG ganaron más peso que los que recibían una dieta PG. Es un hecho interesante que la Figura 3 demuestra que los animales que reciben la dieta que comprende α -ciclodextrina y grasa en una proporción de 1:10 en peso/peso ganaron peso a una velocidad más lenta respecto a sus grupos control. Aunque el grupo control de la dieta RG parece seguir ganando peso a una velocidad significativa, la velocidad de la ganancia de peso de los otros tres grupos parece haber alcanzado un equilibrio. En este ejemplo, los animales alimentados con la dieta con α -ciclodextrina/rica en grasas parecen haber ganado peso a una velocidad casi idéntica a la de los animales que reciben una dieta pobre en grasas (4 % en peso/peso de grasa) sin α -ciclodextrina. Por tanto, añadiendo α -ciclodextrina a la dieta, los animales en los que la cantidad de α -ciclodextrina se basa en la cantidad de grasa en la dieta, en este ejemplo el 4 % en peso/peso de α -ciclodextrina y el 40 % en peso/peso de grasa, la velocidad de ganancia de peso se inhibe significativamente. Esto contrasta considerablemente con los estudios previos en los que se añadió una composición de ciclodextrina a las dietas de las ratas y no ejerció un efecto sobre la velocidad de la ganancia de peso hasta que el porcentaje de la composición de ciclodextrina en los alimentos fue de al menos 58,5 % en peso/peso.

Composición corporal:

El análisis de la composición corporal revela que la adición de α -ciclodextrina a la dieta PG no afectó al contenido en grasa corporal. No obstante, cuando se añadió α -ciclodextrina a la dieta RG, redujo significativamente la masa de grasa corporal (PG: $48,3 \pm 2,4$ g; PG-ciclodextrina: $51 \pm 6,5$ g; RG: $71,3 \pm 5,8$ g; RG-ciclodextrina: $55,6 \pm 2,4$ g, media \pm SE). Esto implica que la α -ciclodextrina es más eficaz reduciendo la grasa corporal cuando los niveles de grasa en la dieta son altos.

Estequiometría:

Shimada y co., (Shimada et al. "Structure of inclusion complexes of cyclodextrins with triglyceride at vegetable oil/water interface" *J. Food Sci.* 1992; 57(3):655 - 656) han notificado que dos moléculas de α -ciclodextrina formaban complejo con un ácido graso libre (AGL) mientras que Szejtli (Szejtli J. "Utilization of cyclodextrins in industrial products and processes" *J. Mater. Chem.* 1997;7:575 - 587) sugieren que este fenómeno depende de la longitud de la cadena de los ácidos grasos y que es posible que 3 - 4 moléculas de α -ciclodextrina formen complejo con cada uno de los tres ácidos grasos de una molécula de triglicérido. Estos resultados sugieren que se necesitarían 9-12 moléculas de α -ciclodextrina para formar un complejo completo de una molécula de triglicérido. Si esto fuera el caso, sería difícil imaginar dar suficiente α -ciclodextrina a un animal para que forme complejos con cantidades suficientes de triglicéridos como para hacer una diferencia significativa en el peso corporal, dado que los triglicéridos y la α -ciclodextrina tienen pesos moleculares similares. No obstante, a partir de los datos divulgados en el presente documento, en el que, por ejemplo, una dieta que comprende 4 % de α -ciclodextrina y 40 % de grasa inhibe la ganancia de peso y reduce la masa de grasa corporal, ya que los pesos moleculares son muy similares, los inventores han calculado que una molécula de α -ciclodextrina puede formar complejo con aproximadamente nueve moléculas de triglicérido, el equivalente de 27 ácidos grasos libres. Por tanto, los inventores pueden convertir esto directamente en 1 gramo de α -ciclodextrina en complejo con aproximadamente 9 gramos de triglicérido. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la diferencia en la proporción entre las moléculas de α -ciclodextrina necesarias para formar complejo con un triglicérido basado en la divulgación de Shimada o Szejtli y la proporción entre α -ciclodextrina y grasa divulgada en el presente documento formando complejos con grasa sugiere que la α -ciclodextrina cataliza la formación de partículas grandes de triglicérido recubiertas con α -ciclodextrina en forma de una micela muy estable, de modo que se reduce la biodisponibilidad de las grasas en dichas partículas. Los inventores han podido demostrar que, cuando el aceite de oliva purificado está premezclado con α -ciclodextrina, La actividad lipolítica de la lipasa pancreática porcina se reduce significativamente. Dado que estas partículas se forman en medio del quimo, una "sopa" muy compleja, las partículas pueden ser análogas a las partículas de lipoproteína en la circulación sanguínea. Esto también explicaría por qué la flora bacteriana no parece poder metabolizar la los complejos de α -ciclodextrina y grasa procedentes del intestino delgado.

Contenido de grasa en las heces:

Se realizaron determinaciones de lípidos totales en las heces recolectadas usando técnicas estándar, Folch y col., *J Biol. Chem* 226: 497 - 509 (1957). Los resultados (Figura 4) indican un incremento significativo de la grasa fecal en las ratas alimentadas con RG-ciclodextrina ($p < 0,05$) pero no en las alimentadas con PG-ciclodextrina. De media, este incremento fue de aproximadamente el 25 %. Estos datos indican que la α -ciclodextrina reduce la biodisponibilidad de la grasa evitando la absorción de la grasa cuando la ingesta de grasas es alta t, además, evitando su metabolización en la flora intestinal del intestino grueso de los animales. La última observación se

confirmó mediante inspección visual de las heces. Todo el material recolectado parecía tener una forma y consistencia normales; no había indicaciones de diarrea.

Niveles de glucosa, colesterol y triglicérido en plasma:

5 Las concentraciones de glucosa, colesterol y triglicérido en plasma se midieron en todos los animales sacrificados usando técnicas de laboratorio clínico estándar, como se pueden encontrar en Tietz Textbook of Clinical Chemistry, segunda edición: Burtis CA and Ashwood ER eds., W.B. Saunders Company A Division of Harcourt Brace & Company, 1994, Philadelphia. (Figura 5). De media, la α -ciclodextrina parecía haber disminuido los niveles plasmáticos de colesterol total en aproximadamente un 10 %. Esta disminución no fue estadísticamente significativa durante este corto periodo de estudio; los inventores prevén que con periodos de alimentación más prolongados, los niveles de colesterol seguirán disminuyendo. Los niveles de HDL-colesterol también disminuyeron, pero en menor medida, aproximadamente en un 6-8 %. Los niveles de LDC-colesterol en todos los animales fueron demasiado bajos como para medir confiabilidad, ya que las ratas, la mayoría del colesterol es transportada por la fracción de HDL-colesterol y muy poco es transportado por la fracción LDL-colesterol. Los niveles de triglicéridos se redujeron significativamente ($p < 0,05$) en aproximadamente un 30 % de los animales que recibieron la α -ciclodextrina. Los niveles de glucosa no se vieron afectados significativamente por la alimentación RG o de α -ciclodextrina en contraste con los resultados notificados en la solicitud de patente japonesa S60 - 94912 en la que los niveles elevados de ciclodextrinas (19,5 %, 39 %, 58,5 % o 78 % en peso/peso del alimento CD:total) redujeron la glucosa en sangre significativamente,

Resistencia a la insulina:

25 El incremento de la resistencia a la insulina, los niveles elevados de triglicéridos y los niveles reducidos de HDL-colesterol son todos ellos factores de riesgo del síndrome X. Se calcularon las proporciones insulina/glucosa así como las proporciones triglicéridos/HDL para proporcionar indicaciones sobre la resistencia a la insulina y el riesgo del síndrome X (Szejtli J. Mater. Chem. 1997;7:575 - 587). Aunque debido al corto periodo del estudio, la alimentación RG no indujo significativamente resistencia a la insulina, sí parecía haber una tendencia en dicha dirección. De un modo similar, los animales alimentados con RG-ciclodextrina mostraron una tendencia a la resistencia reducida a la insulina. Los inventores esperaban, basándose en los datos en seres humanos presentados a continuación, que cuando se prolonga el periodo de alimentación, la resistencia a la insulina será significativa y que la α -ciclodextrina puede reducir significativamente la resistencia a la insulina observada en ratas alimentadas con RG. La reducción de las proporciones triglicéridos/HDL-colesterol mediante α -ciclodextrina indicó una disminución significativa del riesgo de síndrome X.

Leptina:

40 La leptina es una hormona proteica con importantes efectos en la regulación del peso corporal, el metabolismo y la función reproductora. La leptina es secretada predominantemente por los adipocitos, lo que avala la idea de que el peso corporal se detecta como la masa total de la grasa en el cuerpo. Por tanto, los inventores analizaron los niveles de leptina en plasma en los animales alimentados con las dietas PG y RG \pm α -ciclodextrina usando técnicas estándar.

45 La Figura 6 compara los valores de leptina en plasma obtenidos de los cuatro grupos de ratas en los que los niveles de leptina se determinaron usando un kit de leptina en rata RIA (Linco Research, St. Charles, MO) siguiendo las instrucciones de los fabricantes. La cantidad de leptina presente en el plasma de las ratas alimentadas con RG ($18,1 \pm 3,2$ ng/ml) es estadísticamente superior ($p < 0,001$) que la de las ratas alimentadas con dieta PG ($7,5 \pm 1,9$ ng/ml). La concentración de leptina en plasma de las ratas que recibieron RG-ciclodextrina ($9,6 \pm 1,8$ ng/ml) no es estadísticamente diferente de la de las ratas que recibieron PG. Como el tejido adiposo es la fuente de leptina, los datos sugieren que hay más grasa corporal en las ratas que recibieron RG respecto a los otros tres grupos. Dado que la leptina reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal, los niveles más altos de leptina indican un estado de resistencia a la leptina en estas ratas alimentadas con RG. No obstante, cuando se añadió α -ciclodextrina a la dieta RG, las ratas que consumieron esta dieta tenían niveles de leptina significativamente menores. Esto demuestra que la masa grasa corporal se redujo en ratas alimentadas con dieta RG-ciclodextrina y sugiere que la resistencia a la leptina en estas ratas se ha reducido. Estos resultados sugieren que estas ratas son más sensibles a los efectos de la leptina y, por tanto, la futura recuperación de peso puede ser más difícil. Cuando se calculó la leptina por gramo de tejido adiposo, se reveló que tanto la dieta con grasa como con α -ciclodextrina tenían efectos independientes sobre los niveles de leptina en sangre (PG: $0,1 \pm 0,02$ ng/ml/g de tejido adiposo; PG-CD: $0,075 \pm 0,01$; RG: $0,24 \pm 0,03$; RG-CD: $0,17 \pm 0,03$; efecto de la dieta $p < 0,001$; efecto de CD $p < 0,001$). En ratas alimentadas con la dieta RG con α -ciclodextrina añadida, la reducción en los niveles en sangre de leptina fue más de lo que se puede justificar con la reducción de la masa de grasa corporal. Por tanto, la α -ciclodextrina reduce los niveles de leptina en sangre y reduce la resistencia a la leptina además de la inducida por la reducción del peso/grasa corporal. Se obtuvieron resultados similares en estudios con seres humanos (véase el Ejemplo 4).

65

EJEMPLO 3: DATOS CLÍNICOS INICIALES**Efecto de la α -ciclodextrina sobre los niveles de triglicéridos en suero**

5 Para determinar el efecto de la α -ciclodextrina sobre los niveles de triglicéridos se alimentó a ocho voluntarios dos días consecutivos con tortillas de queso y dos huevos (54 g) y un batido que contiene un total de 47 g de grasa tras ayunar durante la noche. El primer día, la comida también contenía aproximadamente 5 g de α -ciclodextrina. Se extrajeron muestras de sangre (10 ml) de cada voluntario a través de un catéter venoso permanente inmediatamente antes de la comida (a tiempo cero y a 1, 2 y 3 horas después de consumir la comida y se analizaron los niveles de triglicéridos en suero. La muestra a tiempo cero se usó como valor basal para calcular el cambio porcentual en los niveles de triglicéridos en suero sanguíneo de los voluntarios humanos tras una, dos y tres horas. La Figura 7 ilustra los datos recogidos de los voluntarios. Cabe esperar que el incremento previsto en los niveles séricos de triglicéridos sea inferior cuando la α -ciclodextrina se mezcló con el alimento que cuando no estaba presente, aunque la diferencia no alcanzó significación ($p < 0,08$) debido a la gran variación entre los individuos y el número pequeño de individuos incluidos en este estudio.

La Figura 7 también contiene datos de tres de los voluntarios que habían tomado parte en un estudio anterior de dos horas con una comida más pequeña (indicado como ***). El estudio anterior de dos horas también demuestra que el cambio en los niveles de triglicéridos es inferior cuando se incluye α -ciclodextrina en la comida.

Efectos sobre la pérdida de peso

Para determinar si la α -ciclodextrina añadida a una dieta rica en grasa tenía como resultado pérdida de peso, la α -ciclodextrina se añadió a la dieta rica en grasa de un sujeto de ensayo, es decir un voluntario humano varón de 50 años de edad y 170 cm de altura con un peso inicial de 121 kg. La α -ciclodextrina se añadió a la dieta del sujeto en una proporción de un gramo de α -ciclodextrina por cada nueve gramos de grasa que se estimó que había consumido el sujeto. La Figura 8 demuestra el cambio en el peso corporal del sujeto en un periodo de 200 días, aproximadamente 6 meses. A los 6 meses, el peso corporal del sujeto se redujo en 14 kg. Además de la pérdida de peso, en las primeras dos semanas del estudio la presión elevada del sujeto descendió hasta el punto en que se forzó a reducir su beta-bloqueante prescrito en un tercio. Asimismo se analizaron sus niveles de triglicéridos en sangre durante este tiempo y los niveles de triglicéridos en suero sanguíneo disminuyeron en un 23 % en el primer mes y en un 46 % al final de los seis meses. Los efectos de la α -ciclodextrina sobre varios parámetros se exponen en la Tabla 2.

TABLA 2

Parámetro	Basal	1 mes	6 meses
Colesterol (mmol/l)	4,76	4,76	4,0
LDL-colesterol (mmol/l)	0,97	1,00	1,11
Colesterol / LDL	4,91	4,76	4,41
Triglicéridos (mmol/l)	2,76	2,13	1,50
Resistencia a la insulina:	2,85	2,13	1,35
Índice de masa corporal		39,17	37,27
Grasa corporal (%)		33,5	30,0
Cintura (cm)		124	117
Cadera (cm)		127	117
Energía de la dieta Kcal/d		1.656	1.795
Grasa total (g/d)		112	103
Proporción de grasa (%)		60,9	51,7
Carbohidratos totales (g/d)		56	84
Proporción de carbohidratos (%)		13,5	18,7
Proteínas totales (g/d)		106	133
Proporción de proteínas (%)		25,6	29,6

También se añadió α -ciclodextrina a la dieta de dos voluntarios adicionales. La α -ciclodextrina se añadió en una proporción tal que cada comida comprendía aproximadamente 2 g de α -ciclodextrina. En la Tabla 3 se exponen los efectos de la α -ciclodextrina sobre la reducción de los niveles de colesterol, LDL, proporción de colesterol/HDL y triglicéridos en suero. Cabe destacar que ambos voluntarios, así como el voluntario inicial, habían estado tomando uno de los productos farmacéuticos estatinas, y todavía lo estaban tomando, para disminuir los niveles de colesterol sérico en sangre. Los tres voluntarios estaban tomando estatinas diferentes. Además, el voluntario "FK" estaba tomando 3 g/d de niacina, que se redujeron en un 50 % en las primeras dos semanas del estudio por los

desagradables efectos secundarios de esta medicación.

TABLA 3

Voluntario	Periodo en meses	Colesterol	Colesterol/HDL	LDL	TG
FK	2,5	-18,5 %	-16,1 %	-25,6 %	-22,2 %
JA	6	-10,2	-8,8	-15,0	-37,5 %

5 EJEMPLO 4: NIVELES DE INSULINA Y DE LEPTINA

Se extrajeron muestras de sangre de dos sujetos adicionales en el ejemplo 3 a varios puntos de tiempo y se analizaron los niveles de insulina y los niveles de leptina mediante el método de Linco Research (St. Charles, MO) usando ensayos radioinmunitarios con insulina y leptina humana.

10 Los resultados de este análisis, presentados en la Tabla 4, demuestran que la reducción de los niveles de insulina y leptina es más de lo que se puede justificar mediante el peso corporal reducido.

Tabla 4.	Días en dieta	Peso corporal (kg/kg)	Insulina (Uu/ml)	Leptina (ng/ml)
Sujeto 1	0	196/89,09	14	3,6
	55	188/85,45	13	2,9
	112	180/81,82	8	1,6
	% de disminución	5,0 %	42,9 %	55,6 %
Sujeto 2	0	232/105,45	26	6,1
	28	230/104,55	28	6,0
	62	220,5/100,23	16	3,9
	% de disminución	5,0 %	38,5 %	36 %

15 EJEMPLO 5

Un perro macho castrado de dieciocho meses de edad de linaje desconocido con diarrea crónica se desparasitó dos veces y se le administró alimento hipoalérgico en un esfuerzo por controlar la diarrea. No obstante, no se alivió la diarrea crónica y el perro dejó de comer durante un día o dos dos o tres veces distintas.

20 Después, se trató al perro con α -ciclodextrina del siguiente modo: Se alimentó al perro con una dieta que comprendía una cucharadita (2,5 g) de α -ciclodextrina mezclada con dos tazas de comida seca dos veces al día durante dos semanas y media. Basándose en el contenido en grasa en los alimentos, la proporción entre α -ciclodextrina y la grasa fue de aproximadamente 1:9. La diarrea crónica del perro se eliminó durante este periodo, a excepción de un episodio agudo de heces sueltas después de un día de nadar en un río, pero desde entonces las heces conservaron su forma.

30 Después se alimentó al perro con una dieta idéntica que no comprendía α -ciclodextrina durante 4 días. El perro perdió rápidamente el apetito, se autorestringió la ingesta de alimentos en la mitad y comenzó a comer hierba, la hierba ayuda a unir las heces. La diarrea volvió.

Después se reintrodujo la α -ciclodextrina en el alimento para perros y, de nuevo, se eliminó la diarrea.

35 EJEMPLO 6: PRODUCTOS ALIMENTICIOS

La cantidad de α -ciclodextrina incorporada en los alimentos de la presente invención se basa en la cantidad de grasa contenida en el producto alimentario. A continuación se describen varios productos alimenticios que contienen grasa convencionales en los que se ha añadido α -ciclodextrina de acuerdo con la presente invención. La Tabla 5 expone el peso total de los productos alimenticios y las cantidades de α -ciclodextrina, grasa e hidratos de carbono en los productos descritos en este ejemplo en comparación con los productos descritos en otras referencias.

40 A. Galletas expreso de chocolate con trozos de chocolate

260 g	Harina de repostería
75 g	Polvo de cacao
3,8 g	Levadura en polvo
2,8 g	Sal
226 g	margarina
150 g	Azúcar
180 ml (165 g)	melazas o azúcar moreno
28 g	α -ciclodextrina
5 g	Extracto de vainilla
22 g	Expreso (temperatura ambiente)
2	huevos
115 g	Trozos de chocolate

- 5 Se mezclaron la harina, el cacao, la levadura y la sal se mezclaron y, después, a la mezcla se añadieron margarina, azúcar, melazas (o azúcar moreno), α -ciclodextrina, vainilla y expreso. Los huevos ligeramente batidos se agitaron en el batidor y los trozos de chocolate se introdujeron. Cucharadas del tamaño de una cuchara de té grande del batido se colocaron en una bandeja para galletas ligeramente engrasada y se cocinaron durante aproximadamente 15 minutos en un horno convencional o 10-12 minutos en un horno de convección precalentado a 190,5 °C. Las galletas cocinadas se enfriaron en una bandeja de rejilla.
- 10 La mayoría de los probadores enmascarados encontraron que las galletas no se podían distinguir de las preparadas con la misma receta pero sin la adición de α -ciclodextrina. Los que detectaron una diferencia prefirieron las que incluían α -ciclodextrina, ya que describieron que eran más ricas, más suaves, más sabrosas y más húmedas con una textura más agradable en la boca que las galletas sin α -ciclodextrina.

15 **B. Galletas de avena con miel**

42 g	Mantequilla
110 g	Azúcar moreno
85 g	Miel
1	huevos
15 g	Agua
58 g	Harina
2,5 g	Sal
0,75 g	Bicarbonato
81 g	Copos de avena
4 g	α -ciclodextrina

- 20 En un mezclador, preferentemente con una paleta unida se mezclaron los ingredientes húmedos, mantequilla, azúcar moreno, miel, huevos y agua. los ingredientes secos restantes, a excepción de los copos de avena, se colaron en un cuenco. Después se añadieron los copos de avena a los ingredientes secos. Los ingredientes húmedos y secos se mezclaron y las alícuotas del batido se depositaron en una bandeja para galletas engrasada y se cocinaron durante 12-15 minutos en un horno convencional precalentado hasta 176 °C u 8-10 minutos en un horno de convección. Las galletas cocinadas se enfriaron en una bandeja de rejilla.
- 25 La mayoría de los probadores enmascarados encontraron que las galletas no se podían distinguir de las preparadas con la misma receta pero sin la adición de α -ciclodextrina. Los que detectaron una diferencia prefirieron las que incluían α -ciclodextrina, ya que describieron que eran más ricas, más suaves, más sabrosas y más húmedas con una textura más agradable en la boca que las galletas sin α -ciclodextrina.

30 **C. Barritas de cinco capas**

69 g	Gránulos de copos de maíz
100 g	Azúcar
113 g	Mantequilla o margarina
115 g	Trozos de chocolate
115 g	Trozos de dulce de manteca y azúcar
124 g	Coco en copos
63 g	Nueces troceadas
1 lata	(140z, 400 g) leche condensada edulcorada
36 g	α -ciclodextrina

- 35 Se mezclaron los trozos de copos de maíz, el azúcar, la mantequilla fundida y α -ciclodextrina en un molde de horneado de 33 x 23 x 5 cm y se agitaron. La mezcla se prensó de forma uniforme y firme en la parte inferior de la bandeja para formar una costra.

Los trozos de chocolate, los trozos del dulce de manteca y azúcar, el coco y las nueces trituradas se diseminaron de forma uniforme en capas sobre la costra y se mezclaron 400 g de leche condensada edulcorada mezclados con 18 g de α -ciclodextrina se vertieron sobre las 5 capas y después se cocinaron a 176 °C durante 23 minutos o hasta que apareció un color ligeramente marrón en los bordes. El producto se enfrió completamente y se cortó en 24 piezas.

5 La mayoría de los probadores enmascarados encontraron que las barritas no se podían distinguir de las preparadas con la misma receta pero sin la adición de α -ciclodextrina. Los que detectaron una diferencia prefirieron las que incluían α -ciclodextrina, ya que describieron que eran más ricas, más suaves, más sabrosas, más dulces y más húmedas con una textura más agradable en la boca que las barritas sin α -ciclodextrina. Cabe destacar que la leche condensada edulcorada sufre un cambio significativo después de mezclar con α -ciclodextrina. La leche condensada normalmente edulcorada es muy espesa, lo que dificulta el vertido y tiene un color blancuzco poco atractivo. Después de mezclar con α -ciclodextrina, se convierte en mucho más suave y más fluida, y cambia de aspecto a un color blanco muy brillante.

15 **D. Macarrones con queso**

98 g	Mantequilla
29 g	Harina
484 g	Crema mitad crema y mitad leche
4 g	Sal
0,53 g	Pimienta blanca molida
6 g	Chile en polvo
106 g	Queso parmesano rallado
57 g	Queso cheddar rallado
50 g	Queso fontina rallado
50 g	Queso gruyere rallado
450 g	macarrones
3 g	Ajo picado
25 g	Migas de pan fresco
3 g	condimentos
33 g	α -ciclodextrina
½ cucharadita de té	condimentos
33 g	α -ciclodextrina

20 A 56 g de mantequilla se añadieron 29 g de harina y 33 g de α -ciclodextrina, se fundieron y se cocinaron durante 3 minutos. La crema mitad leche y mitad crema se añadió lentamente a la mezcla de mantequilla fundida y harina, y después se cocinó con agitación frecuente hasta que espesó, aproximadamente 4 o 5 minutos. La mezcla se retiró del calor y a la mezcla se añadieron la sal, la pimienta, la salsa picante y la mitad del queso parmesano rallado y se agitó hasta que el queso se fundió.

25 Los macarrones se cocinaron en agua en ebullición y los macarrones cocinados se combinaron con mantequilla y el ajo picado. La mezcla de queso se añadió a los macarrones. Los quesos restantes se mezclaron y se añadieron a la mezcla de macarrones, las migas de pan se estratificaron sobre los macarrones y el queso y se cocinaron durante de 40 a 45 minutos.

30 Los probadores enmascarados hallaron que el alimento preparado con la α -ciclodextrina era más cremoso y más húmedo que el mismo alimento preparado con la α -ciclodextrina.

Tabla 5	Peso total, (g)	CHO total, (g)	Grasa total, g	α -CD añadida, g	α -CD como % total en peso	α -CD como % de CHO	α -CD como % de grasa	Kcal de grasa (%)	Peso de grasa/peso total (%)	Kcal de CHO (%)	Peso de CHO /peso total (%)
Tortilla de queso	162	5	30	3,5	2,2 %	70 %	11,7 %	68 %	18,5 %	5 %	3,1 %
Mantequilla de cacahuete	34 (2 cucharaditas de té)	8	16	2,0	5,9 %	25 %	12,5 %	70 %	47 %	15 %	23,5 %
Pastel de carne	1659	146	317	36	2,2 %	24,7 %	11,4 %	69 %	19,1 %	14 %	8,8 %
Macarrones con 4 quesos	1586	395	293	33	2,1 %	8,4 %	11,3 %	51 %	18,5 %	31 %	24,9 %
Barritas de cinco capas	1241	702	292	35	2,8 %	5,0 %	12 %	46 %	23,5 %	49 %	56,6 %
Pudin francés de pan y manzana ¹	1365	295	112	10,5	0,8 %	3,6 %	9,4 %	42,4 %	8,2 %	49,6 %	21,6 %
Galletas de avena con miel	492	308	48	3,5	0,7 %	1,1 %	7,3 %	24 %	9,8 %	69 %	62,6 %
Galletas expreso de chocolate con trozos de chocolate	1020	556	231	28	2,8 %	5,0 %	12,2 %	46 %	22,7 %	49 %	54,5 %
Biscotes	1323	870	108	12	0,9 %	1,4 %	11,1 %	20 %	8,2 %	71 %	65,8 %
Solicitud japonesa de tarta de mantequilla S60 - 94912	470	170	141	50 (CD comp) ²	10,6 % (CD comp) ² 3,2 % α -CD	29,4 % (CD comp) ² 8,8 % α -CD	35,5 % (CD comp) ² 10,6 % α -CD	64 %	30 %	31 %	36,2 %
Solicitud japonesa de fideos chinos S60 - 94912	1336	535	22,15	300 (CD comp) ²	22,5 % (comp) ² 7,5 % α -CD	56,1 % (CD comp) ² 18,7 % α -CD	1364 % (CD comp) ² 454 % α -CD	7 %	1,7 % (18,8 % frito)	72 %	74,9 %
Solicitud japonesa de galleta S60 - 94912	2015	1400	400	500 (CD comp) ²	24,8 % (CD comp) ² 7,4 % α -CD	35,7 % (CD comp) ² 10,7 % α -CD	125 % (CD comp) ² 37,5 % α -CD	45 %	19,9 %	49 %	69,5 %

¹CD comp. = una mezcla de ciclodextrina

²De Best Recipes This Side of Heaven Holy Trinity Anglican Church Cookbook Committee, Yorkton, Saskatchewan p. 172, Perksen Printers Ltd. Steinbach, Manitoba ROA 2AO CA

Existe una clara relación entre la ganancia de peso, la obesidad y diversos trastornos patológicos, por ejemplo diabetes, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, niveles elevados de lípidos en sangre, apnea del sueño, artritis, determinados tipos de cáncer y tasas elevadas de mortalidad (Solomon y Manson, "Obesity and mortality: a review of the epidemiological data". *Am J Clin Nutr* 1997;66:1044S-1050S). La atención sanitaria total y los costes de productividad perdida por trastornos relacionados con la obesidad alcanzaron los 117 billones de \$ en el año 2000 (Overweight and obesity: At a glance. Office of the Surgeon General, 2001). Los cambios en el índice de masa corporal (IMC) se ha indicado que preceden al inicio de la diabetes (Resnick y col., "Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults" *J Epidemiol Community Health* 2000;54:596 - 602), y para cada incremento de un kg en el peso corporal la prevalencia de la diabetes aumenta en un 9 % (Mokdad et al. "Diabetes trends in the U.S.: 1990 - 1998". *Diabetes Care* 2000;23:1278 - 1283). Aunque la diabetes de tipo II se asocia con un exceso de peso corporal, otras anomalías metabólicas observadas en la obesidad pueden contribuir al inicio de la diabetes de tipo II. Los individuos obesos tienden a ser hiperlipidémicos, hiperinsulinémicos y resistentes a la insulina, todos ellos se ha demostrado que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes de tipo II (Kissebah et al. Health risks of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73:111 - 138; Kreisberg y col., Insulin secretion in obesity. *N Engl J Med* 1967;276:314 - 319, and; Olefsky J. Insulin resistance and insulin action: an in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981;30:148 - 162). Por tanto, una reducción de la gravedad de cualquiera de estas anomalías también reducirá el riesgo de desarrollar diabetes de tipo II. Los productos descritos en el presente documento tienen propiedades organolépticas deseadas por los consumidores y estimulan la pérdida de peso y otros beneficios para la salud.

REIVINDICACIONES

- 5 1. α -ciclodextrina para usar en un procedimiento para aumentar el nivel de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento administrar α -ciclodextrina al sujeto en una cantidad suficiente para aumentar los niveles de HDL.
- 10 2. α -ciclodextrina para usar en un procedimiento para disminuir el nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento administrar α -ciclodextrina al sujeto en una cantidad suficiente para reducir los niveles de LDL.
- 15 3. α -ciclodextrina para usar en un procedimiento para reducir la proporción de colesterol total / lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento administrar α -ciclodextrina al sujeto en una cantidad suficiente para reducir la proporción de colesterol total / HDL.
- 20 4. La α -ciclodextrina para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en el procedimiento los niveles de colesterol total se reducen en dicho sujeto.
- 25 5. La α -ciclodextrina para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en el procedimiento se administran a dicho sujeto de 165 mg a 11 g de α -ciclodextrina con una comida que contiene grasas.
- 30 6. La α -ciclodextrina para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en el procedimiento dicho sujeto consume aproximadamente 100 g de grasa al día.
- 35 7. La α -ciclodextrina para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en el procedimiento la cantidad de α -ciclodextrina administrada a dicho sujeto y de grasa ingerida a diario por dicho sujeto está en una proporción de aproximadamente 1: 20 a aproximadamente 1: 3 en peso/peso.
- 40 8. La α -ciclodextrina para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que está en una forma seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, un polvo, una cápsula, un líquido y una confitura.
- 45 9. La α -ciclodextrina para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la α -ciclodextrina está en forma de un producto alimenticio harinoso consumible que comprende α -ciclodextrina y grasa, en donde dicho producto alimenticio tiene una proporción entre α -ciclodextrina y grasa de 1: 20 en peso/peso a aproximadamente 1: 3 en peso/peso, en donde dicho producto alimenticio comprende menos de aproximadamente el 9 % en peso/peso de ciclodextrina total.
10. La α -ciclodextrina para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde en el procedimiento se administran al sujeto que lo necesite de aproximadamente 500 mg a 33 g de α -ciclodextrina a diario para aumentar el nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL).
11. La α -ciclodextrina para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la α -ciclodextrina está en forma de un producto alimenticio no harinoso consumible que comprende complejos de α -ciclodextrina y grasa, en el que dicho producto alimenticio no harinoso tiene una proporción entre α -ciclodextrina y la grasa de 1: 20 en peso/peso a aproximadamente 1: 3 en peso/peso.

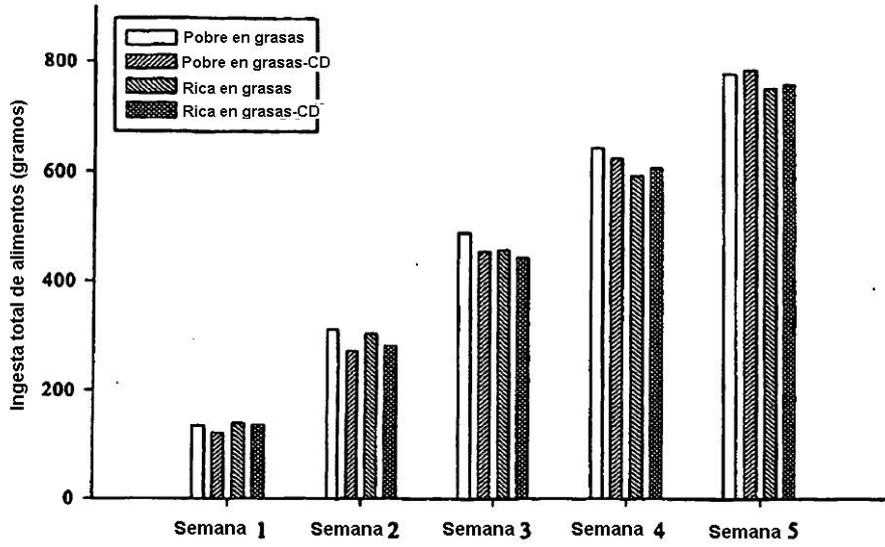


Figura 1

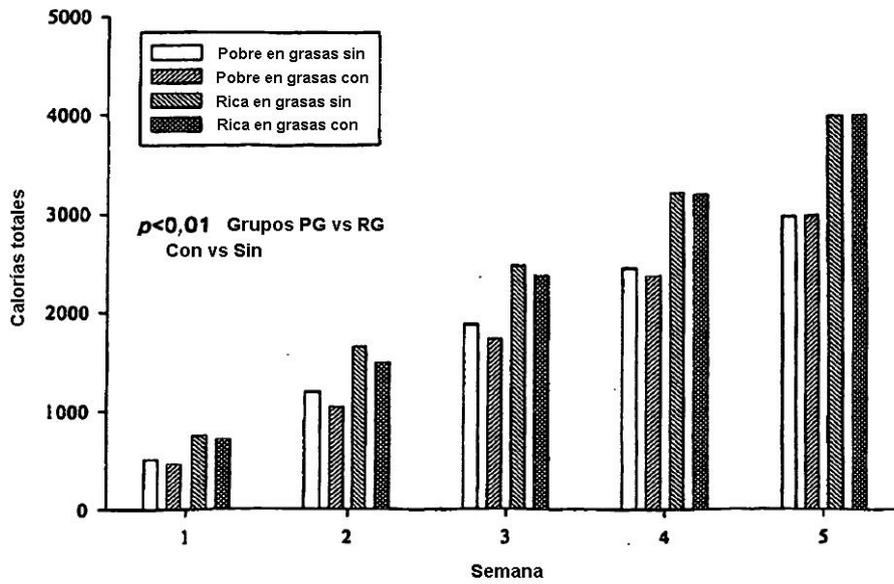


Figura 2

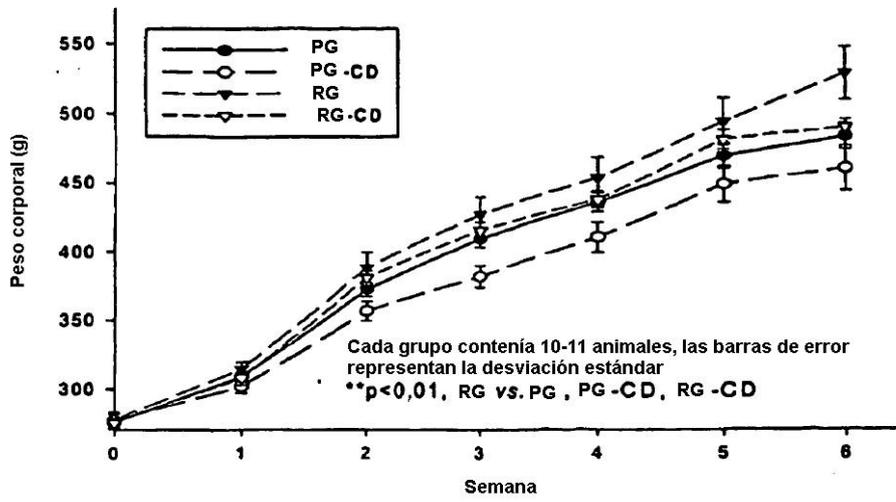
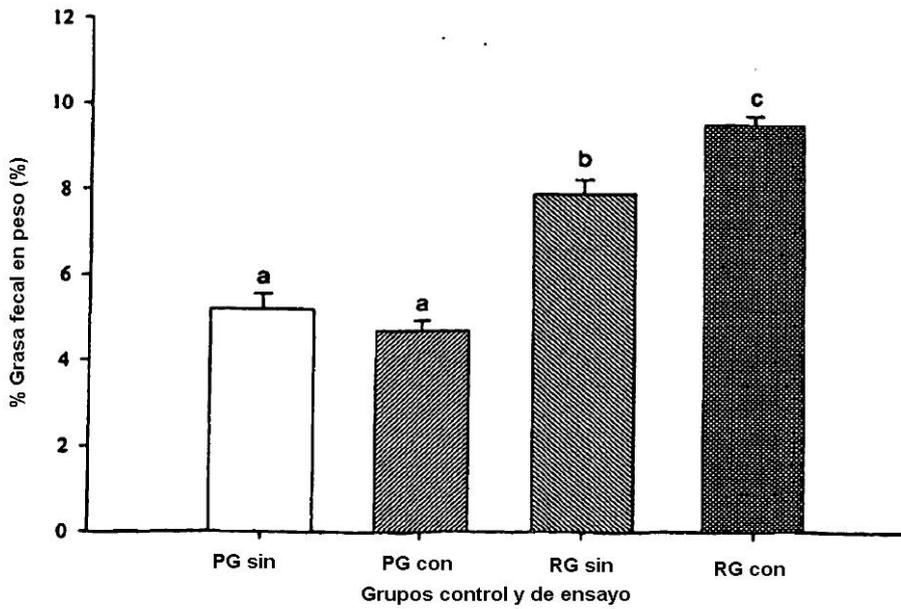
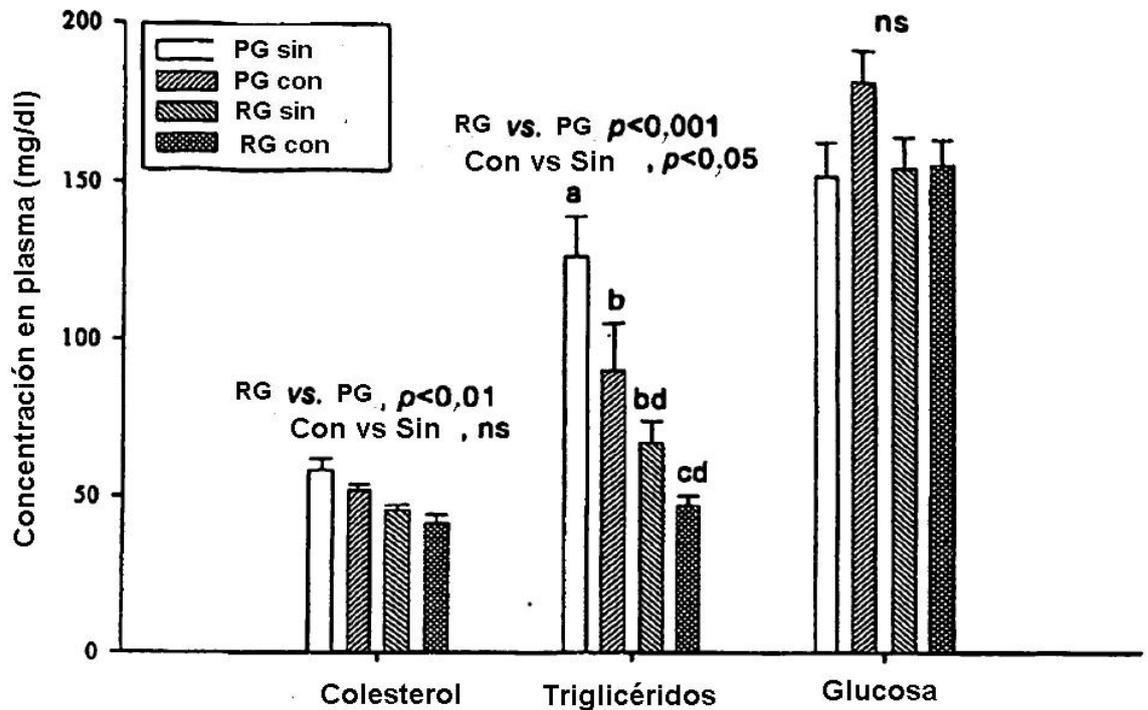


Figura 3



Los grupos que comparten un superíndice común no son significativamente diferentes

Figura 4



Los grupos que comparten un superíndice común no son significativamente diferentes

Figura 5

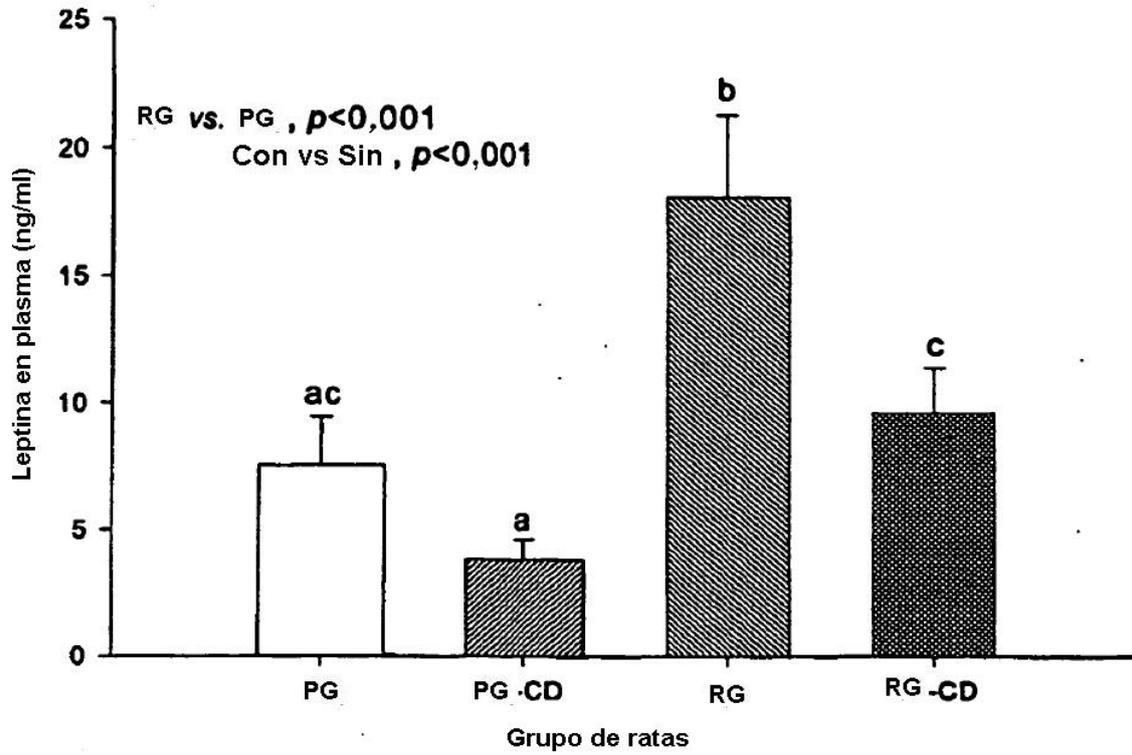


Figura 6

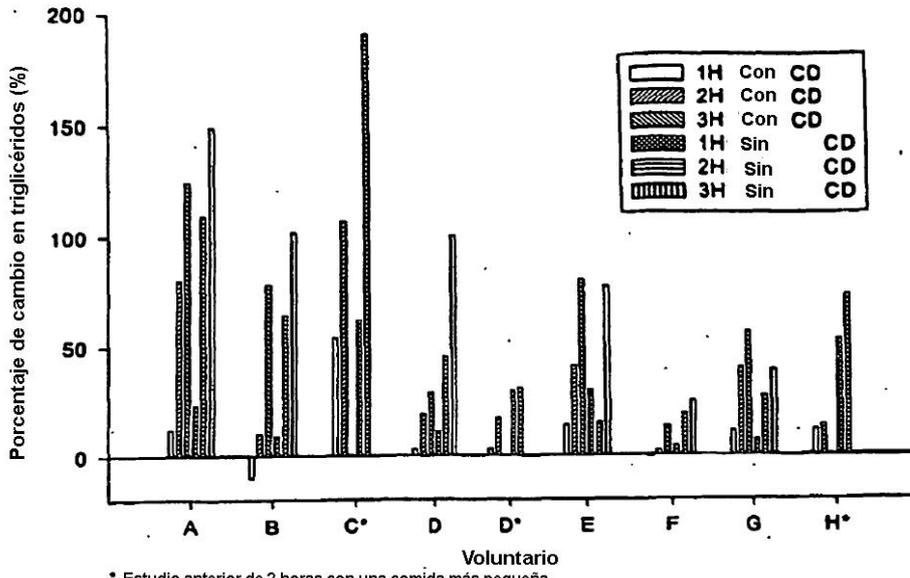


Figura 7

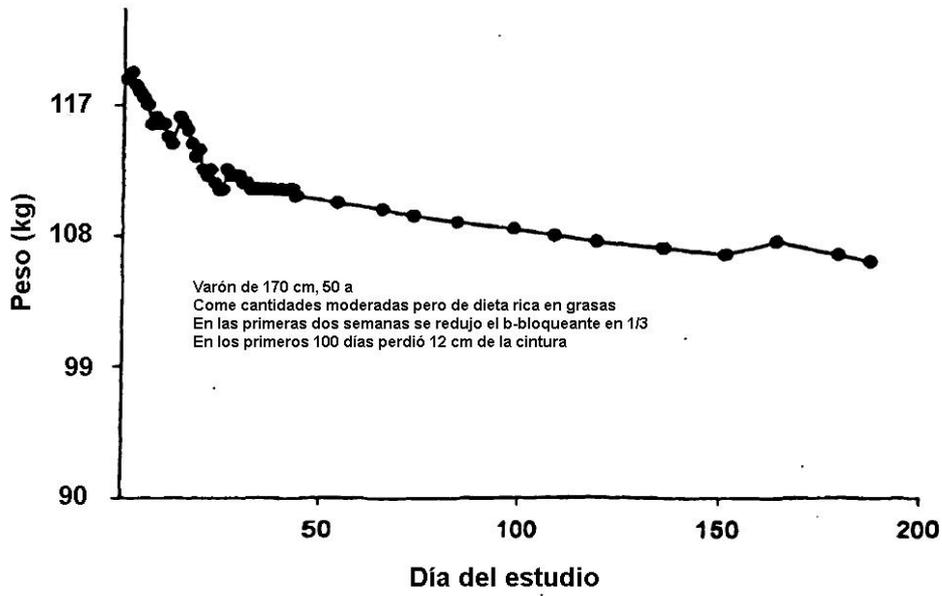


Figura 8

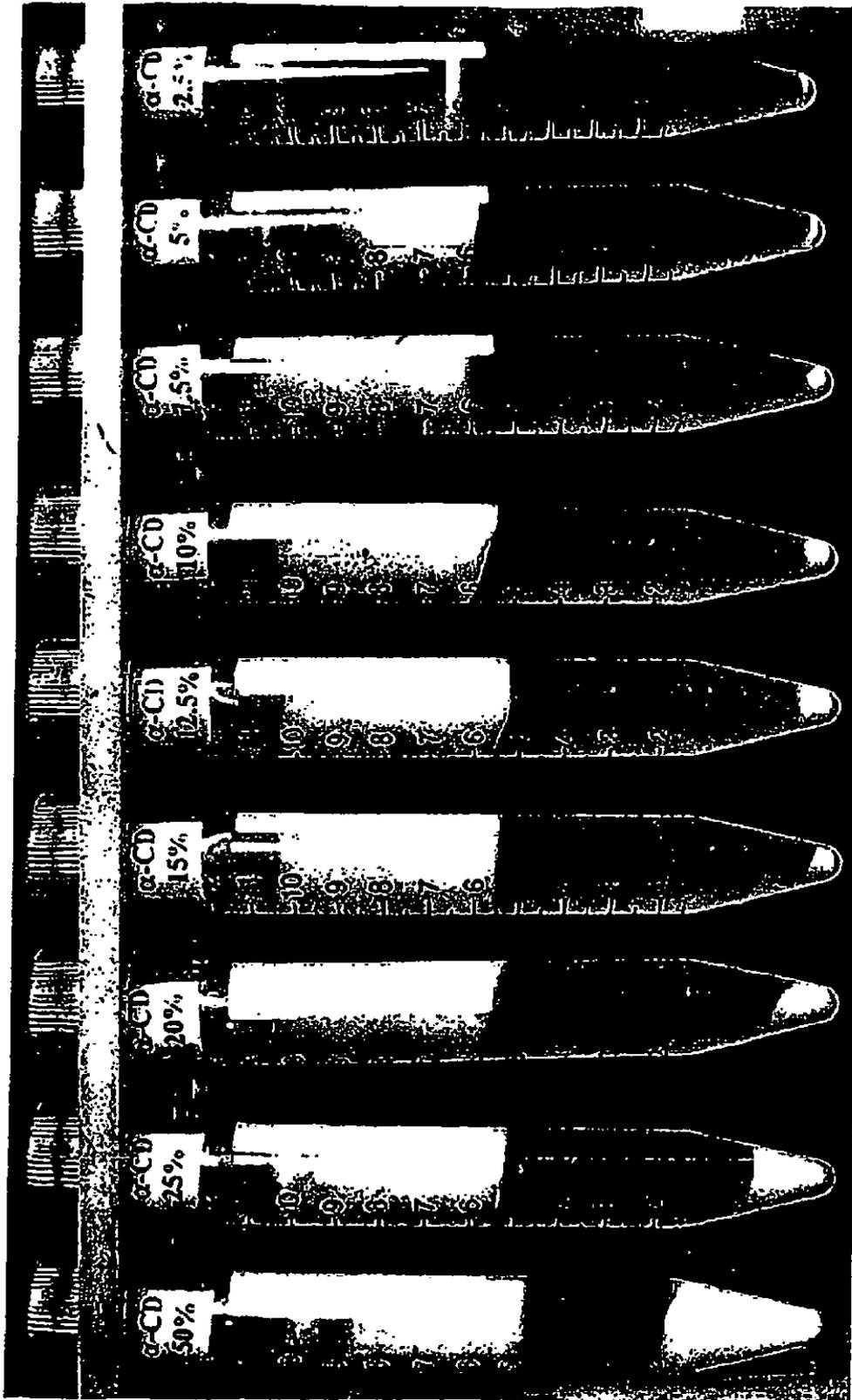


Figura 9A

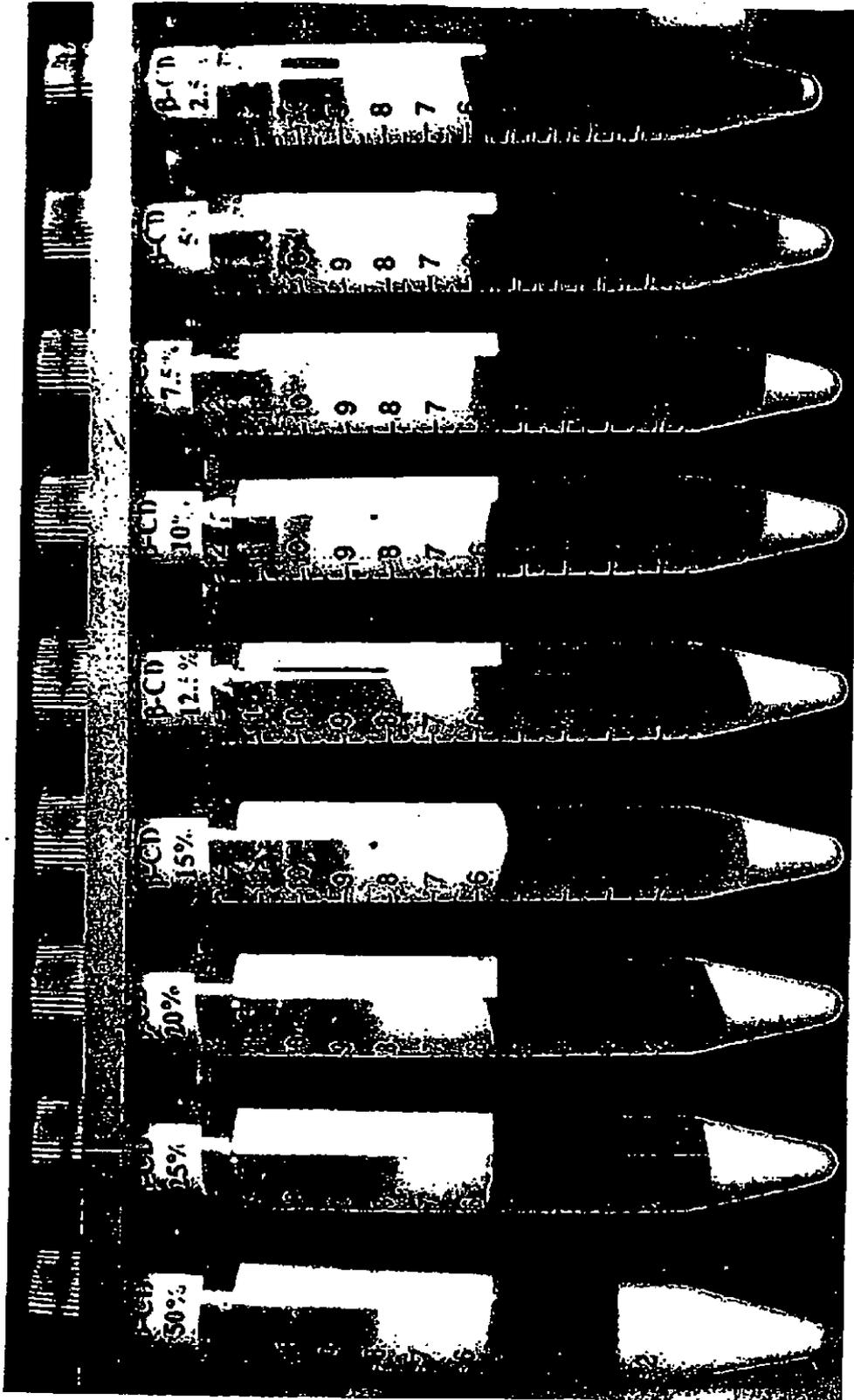


Figura 9B

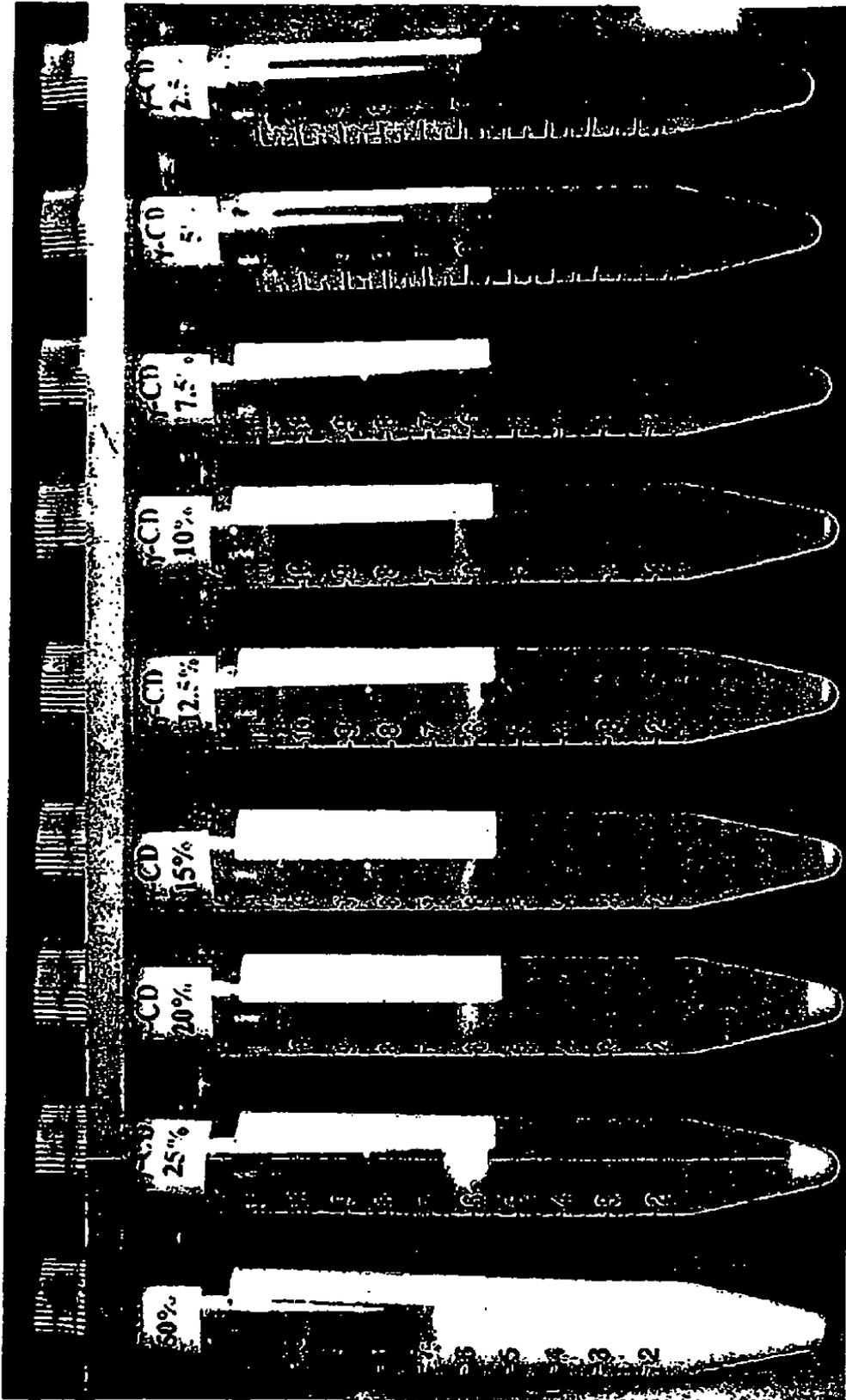


Figura 9C