

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 052**

51 Int. Cl.:

A61P 1/16 (2006.01)
A23C 7/04 (2006.01)
A23C 15/14 (2006.01)
A23L 33/12 (2006.01)
A23C 13/12 (2006.01)
A23C 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2010 PCT/EP2010/055424**
87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010 WO10122138**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2010 E 10721365 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2421380**

54 Título: **Un producto elaborado con leche con contenido reducido en colesterol para uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad hepática**

30 Prioridad:

23.04.2009 EP 09158666

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

28.12.2017

73 Titular/es:

**S. A. CORMAN (100.0%)
Route de la Gileppe 4
4834 Goe, BE**

72 Inventor/es:

DALEMANS, DANIEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 648 052 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

Un producto elaborado con leche con contenido reducido en colesterol para uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad hepática.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al campo del tratamiento y/o la prevención de enfermedad hepática en mamíferos (especialmente, en seres humanos) y se refiere a un producto elaborado con leche (leche o producto lácteo) que incluye alimentos o composiciones alimenticias que comprenden este producto elaborado con leche, obteniéndose este producto elaborado con leche de un rumiante, preferiblemente un producto elaborado con leche (leche o producto lácteo) de ganado bovino, más preferiblemente un producto elaborado con leche de vaca (leche o producto lácteo) con un contenido reducido en colesterol.

Antecedentes de la invención

Hay una tendencia en los países desarrollados a consumir alimentos ricos en triglicéridos o grasa (es decir, aproximadamente el 22 % de la ingesta total; medido en peso seco) y en colesterol.

- 15 Trastorno lipídico es un término médico para definir altas relaciones en sangre de mamíferos de colesterol y triglicéridos en sangre, que se relacionan con el aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares (tales como aterosclerosis) y otras enfermedades cardíacas en mamíferos, especialmente en seres humanos.

La leche contiene aproximadamente 3 a aproximadamente 8 % de grasa (p:p), que es principalmente una grasa saturada.

- 20 La grasa (triglicéridos) es esencial en la leche para su sabor y para algunas de sus propiedades "técnicas", especialmente en productos derivados de la leche (productos elaborados con leche), tales como pastas para untar, quesos, cremas, etc.

- 25 El contenido en grasa en productos derivados de la leche puede ser de aproximadamente 3 % a aproximadamente 100 % de peso seco (entre aproximadamente 10 % y 80 % en peso total). Por ejemplo, el queso y la mantequilla contienen aproximadamente el 45 % (expresado en peso seco) y aproximadamente el 80 % de grasa (expresado en peso total o hasta el 98 % en peso seco), respectivamente.

Los ácidos grasos insaturados, especialmente los ácidos grasos poliinsaturados ω 3, tales como ácido α -linolénico (AAL), ácido eicosapentaenoico (AEP) y/o ácido docosahexaenoico (ADH) parecen ejercer efectos positivos sobre la salud y sus propiedades se presentan en composiciones alimenticias funcionales, complementos alimenticios o nutracéuticos enriquecidos en estas grasas poliinsaturadas.

- 30 Estos ácidos grasos específicos pueden estar presentes en la forma de grasa (triglicéridos), fosfolípidos o como ácidos grasos conjugados con vehículos, tales como lipoproteínas.

Sin embargo, la leche (de rumiante) es deficiente en ácidos grasos (poli)insaturados. Por la normativa, un producto elaborado con leche (producto lácteo) enriquecido con ácidos grasos exógenos (por ejemplo, añadiendo grasa vegetal) no puede etiquetarse como un producto elaborado con leche (producto lácteo).

- 35 La grasa de la leche contiene además colesterol (aproximadamente 300 mg para 100 g de grasa). Sin embargo, la ingesta alimentaria de colesterol debería limitarse a un máximo de 300 mg al día. Por consiguiente, mejorar la imagen nutricional de la grasa de la leche implica la reducción de su contenido en colesterol.

Se sabe que tanto el colesterol como la grasa saturada afectan perjudicialmente a la salud (humana), especialmente con respecto a enfermedades cardiovasculares y a algunos tumores malignos.

- 40 Por lo tanto, la leche entera, la grasa láctea y los productos elaborados con leche, que son ricos en esta grasa láctea (tales como pastas para untar, cremas, quesos ...) y cualquier alimento o composición alimenticia que comprenda estos productos elaborados con leche adolecen de una mala imagen nutricional, debido a tanto sus altos contenidos en ácidos grasos saturados como a sus altos contenidos en colesterol relacionados con estos problemas de salud.

Estado de la técnica

- 45 Actualmente, la extracción del colesterol de la grasa láctea se consigue industrialmente por métodos físicos, tales como la encapsulación molecular por contacto con una ciclodextrina (patente europea EP-387708 B1) o por destilación por arrastre con vapor. Con estos métodos, se puede extraer un mínimo del 75 % del colesterol inicialmente presente.

- 50 Alternativamente, se desarrollaron varios métodos para reducir el contenido de colesterol en la leche o su biodisponibilidad.

Por ejemplo, la patente de EE. UU. 6 485 931 B2 describe la conversión del colesterol de la leche en coprostanol, con una menor disponibilidad.

La solicitud de patente internacional WO 2004 052 122 describe métodos para reducir el contenido de colesterol de grasa de origen animal cambiando su régimen.

5 La patente europea EP 1585508 B1 se refiere al uso de esfingolípidos para la fabricación de un alimento o producto farmacéutico para disminuir el colesterol y los triglicéridos en plasma y/o suero y al uso de esfingolípidos para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares en seres humanos por disminución del colesterol y los triglicéridos en el plasma y/o suero.

10 La patente europea EP 0615 690 describe la extracción del colesterol de la leche usando aceites y la patente de EE.UU. 5 175 015 describe una leche desnatada mezclada con grasa vegetal.

La patente internacional WO2007/090289 demuestra que el cloruro de berberina y un estanol vegetal sólo o en combinación, reduce drásticamente la concentración de colesterol en el hígado de hámsteres y podía usarse para tratar el hígado graso.

Objetos de la invención

15 La presente invención tiene por objeto proporcionar un alimento o elemento alimenticio o un alimento o una composición alimenticia que no presente las desventajas del estado de la técnica, especialmente un elemento o una composición que pueda prevenir y/o tratar una enfermedad hepática.

20 La presente invención tiene por objeto proporcionar dicho elemento o composición que pueda usarse como un alimento funcional o comida (composición) o como un nutracéutico y que puede presentarse en productos elaborados con leche habituales o en comida o composiciones alimenticias que comprenden estos productos elaborados con leche (leche y bebidas lácteas, pastas para untar, especialmente mantequilla, cremas, queso, etc.) u obtenidos a partir de estos productos elaborados con leche (helados, productos panificados y de pastelería, etc.)

Sumario de la invención

25 La presente invención se refiere a un producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido en colesterol para uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad hepática, preferiblemente esteatosis, conteniendo dicho producto elaborado con leche (leche o producto lácteo), desde el 60 % al 70 % de grasa saturada ($P_{grasa\ saturada}:P_{grasa\ total}$) en donde el contenido en colesterol está comprendido entre 30 mg/100 g de grasa y 150 mg/100 g de grasa, preferiblemente entre 30 mg/100 g de grasa y 90 mg/100 g de grasa.

30 Preferiblemente, el producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido en colesterol (leche o producto lácteo), de la invención se obtiene a partir de una vaca.

35 La presente invención también se refiere a un producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido en colesterol, para uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad hepática, en donde dicho producto elaborado con leche se enriquece con una fuente de ácidos grasos $\omega 3$ seleccionada del grupo que consiste en ácido α -linolénico (AAL), ácido eicosapentaenoico (AEP) y ácido docosahexaenoico (ADH) (en donde se añaden ácidos grasos $\omega 3$ al 2 % ($p_{\omega 3}:p_{grasa}$) al 10 % ($p_{\omega 3}:p_{grasa}$), preferiblemente al 2 % ($p_{\omega 3}:p_{grasa}$) al 8 % ($p_{\omega 3}:p_{grasa}$), preferiblemente al 6 % ($p_{\omega 3}:p_{grasa}$) (es decir, comparado con el peso total de la grasa del producto elaborado con leche que es el 100 %).

40 Ventajosamente, el producto elaborado con leche de la invención es una leche que comprende entre el 3 % y el 4 % (p:p) de proteína (de la cual aproximadamente 80 % de caseína), entre el 3 % y el 6 % (p:p) de grasa, entre el 4 % y el 5 % (p:p) de carbohidratos y entre el 0,6 % y el 1 % de minerales, siendo principalmente calcio, potasio, cloruro y fósforo (es decir, comparado con el % del peso total de producto elaborado con leche que es el 100 %).

45 Preferiblemente, el producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido de colesterol de la invención se selecciona del grupo que consiste en: leche, grasa de leche anhidra, pasta para untar, preferiblemente mantequilla, helado, crema de leche, queso, leche fermentada, leche con sabores y nata. La presente invención también se refiere a un alimento o una composición alimenticia (funcional) que comprende el producto elaborado con leche o la grasa de leche de la invención u obtenidos a partir del producto elaborado con leche o la grasa de leche de la invención, tal como helado, productos panificados o de pastelería.

Por 'aproximadamente', se quiere indicar preferiblemente cualquier número real más o menos 10 %. Por ejemplo, por "aproximadamente el 4 %", se quiere decir cualquier número real entre 3,6 % y 4,4 %.

50 El producto obtenido con leche de rumiante (leche, producto o grasa de leche) de la presente invención y obtenido de la leche de rumiante, puede usarse sólo (como leche, una crema de leche o grasa de leche anhidra), como un producto derivado (como una mantequilla tipo crema para untar, una bebida láctea o queso) o como un suplemento o principio activo en una composición alimenticia (funcional) o en una composición alimenticia (funcional) con los otros ingredientes habituales de esta composición, como, o en, una composición nutracéutica y/o como, o en, una

composición farmacéutica.

5 Ventajosamente, este medicamento (composición farmacéutica) y/o nutracéutico que comprende el producto elaborado con leche, especialmente la grasa de leche, de la invención se proporciona (está presente) en una composición alimenticia, preferiblemente una crema para untar, más preferiblemente una mantequilla que tiene entre 10 % y 50 % (preferiblemente de aproximadamente 40 %) (p:p) de grasa total (lípidos) y un contenido en colesterol comprendido entre 30 mg/100 g de grasa y 150 mg/100 g de grasa, más preferiblemente entre 30 mg/100 g de grasa y 90 mg/100 g de grasa.

10 El consumo del producto elaborado con leche, especialmente la grasa de la leche, de la presente invención aumenta ventajosamente el contenido en ácidos grasos poliinsaturados (de cadena larga) (tales como ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico) en sangre de mamífero (incluyendo el ser humano).

Más precisamente, el consumo de producto elaborado con leche, especialmente la grasa de la leche, de la presente invención aumenta más el contenido en ácidos grasos ω_3 poliinsaturados de cadena larga en la sangre de un mamífero (incluyendo el ser humano).

15 Por ácidos grasos ω_3 de cadena larga se quiere decir ácido eicosapentaenoico (AEP) y/o ácido docosahexaenoico (ADH).

El consumo del producto elaborado con leche, especialmente la grasa de la leche, de la invención disminuye además el contenido de triglicéridos en la sangre de un mamífero (incluyendo el ser humano) (comparado con la grasa de la leche de rumiante que no presenta un contenido reducido en colesterol (teniendo un contenido de colesterol de aproximadamente 280 mg/100 g de grasa)).

20 El consumo del producto elaborado con leche, especialmente la grasa de la leche, de la invención aumenta por al menos el 15 % (preferiblemente por al menos el 30 %, más preferiblemente por al menos el 50 %) el contenido de colesterol HDL en la sangre de mamífero (incluyendo el ser humano) y preferiblemente aumenta el contenido de colesterol no HDL en sangre por menos del 10 %, más preferiblemente por menos del 20 %.

25 Por lo tanto, el consumo de producto elaborado con leche, especialmente la grasa de la leche, de la presente invención también disminuye la relación aterogénica de la sangre de mamífero (incluyendo un ser humano) por al menos el 10 %, preferiblemente por al menos el 20 %, más preferiblemente por al menos el 30 %.

Descripción detallada de la invención

Como se describe en el método de la patente europea EP-387708 B1, los autores redujeron el contenido en colesterol de la leche de vaca por tratamiento con β -ciclodextrina.

30 Más precisamente, se mezclaron 5 kg de grasa de leche de vaca que contenían 278 mg de colesterol /100 g de grasa durante 30 minutos a 55 °C con 5 kg de una disolución de beta-ciclodextrina al 6 % para formar una emulsión de "aceite en agua". Se recuperó la grasa de la leche con un menor contenido en colesterol (25 mg/100 g) por centrifugación continua, lavando con agua, segunda centrifugación continua y secando a vacío.

35 Los autores trataron 56 animales hámsteres, siendo un modelo cardiovascular adaptado a la población humana con varios regímenes que imitaban dietas humanas (teniendo en cuenta un contenido en grasa de 12,5 % y 22 % (% en peso seco)) y conteniendo grasa de la leche tratada o no y con un régimen clásico (sin grasa láctea).

40 Comparando animales alimentados con régimen enriquecido (enormemente) con grasa láctea y régimen clásico, los autores observaron un aumento consistente en colesterol en sangre y una tendencia al aumento en triglicéridos en sangre. Sin embargo, la relación aterogénica, que es la relación de colesterol HDL/no HDL sólo disminuyó ligeramente.

45 Por lo tanto, los autores concluyeron que alimentar a un animal (incluyendo un ser humano) con grasa láctea rica en colesterol (o no tratada, es decir, conteniendo aproximadamente 280 mg de colesterol por 100 gramos de grasa) da como resultado el empeoramiento de la mayoría de los parámetros en sangre con respecto a un riesgo cardiovascular y enfermedades asociadas, consistente con la mala imagen nutricional de los productos elaborados con leche.

Por lo tanto, los autores observaron que el hígado de los hámsteres alimentados con la grasa láctea rica en colesterol es mayor, así como sus contenidos en colesterol y triglicéridos, que aumentan por aproximadamente 6 veces y por aproximadamente 2 veces.

50 Los autores midieron en paralelo los mismos parámetros para los hámsteres alimentados con la grasa de leche con contenido reducido en colesterol (25 mg/100 g) de la invención.

Por comparación con hámsteres alimentados con grasa de leche rica en colesterol, los autores midieron una reducción consistente en el colesterol de la sangre, en los triglicéridos y en relación aterogénica en animales alimentados con la grasa con contenido reducido en colesterol de la invención.

Los autores concluyen, por lo tanto, que (todos) los parámetros principales en sangre relevantes para una medición de un riesgo cardiovascular y enfermedades asociadas mejoran por el producto elaborado con leche de la invención (grasa de leche con contenido reducido en colesterol) por comparación con animales alimentados con grasa de leche normal (rica en colesterol).

- 5 Por comparación con hámsteres alimentados con el régimen clásico, el contenido en triglicéridos de la sangre no mejora de manera consistente en animales alimentados con la grasa de leche con contenido reducido en colesterol de la invención.

Curiosamente, por animales alimentados con grasa de leche con un contenido reducido en colesterol (en vez del régimen clásico), el colesterol "malo" (no HDL) no aumentó, mientras que el colesterol bueno (HDL) aumentó de manera consistente, especialmente cuando se proporcionan regímenes (comprendiendo la grasa de leche de la invención) al 22 % de lípidos, que imita las dietas humanas actuales, especialmente en Europa, EE. UU. y Japón.

Los parámetros hepáticos tales como peso total y contenido en colesterol (de animales alimentados con la grasa de leche de la invención) son similares a los de los hámsteres alimentados con régimen clásico (que no comprende grasa de leche), con la excepción de los contenidos en triglicéridos y fosfolípidos que fueron mayores.

- 15 En todos los casos, la relación aterogénica disminuye de manera consistente y de manera significativa en animales alimentados con grasa de leche con contenido reducido en colesterol de la invención.

Los autores concluyen, por lo tanto, que, aunque los animales alimentados con un producto que es rico en grasa saturada, los parámetros de su sangre e hígado no fueron rebajados y, en algunos aspectos, mejoraron.

Mejorando más sus observaciones, los autores midieron un aumento consistente y significativo de los contenidos en plasma de AEP y ADH en animales alimentados con la leche con contenido reducido en colesterol de la invención.

Puesto que hay la necesidad de aumentar el contenido en sangre de ácidos grasos ω_3 de cadena larga en los animales (incluyendo seres humanos), los autores deducen que la grasa de leche con bajo contenido en colesterol que ensayaron es un nutraceutico muy adecuado, composición alimenticia (o alimento) funcional o un adecuado y eficaz ingrediente farmacéutico o composición farmacéutica.

- 25 Los autores concluyen que, a largo plazo, esta grasa de leche con contenido reducido en colesterol es segura e incluso mejora varios parámetros de la sangre de un mamífero (incluyendo un ser humano).

Los autores alimentaron además otro grupo de hámsteres con grasa láctea enriquecida con ácido graso esencial ω_3 , ácido α -linolénico (AAL).

Con la excepción de un gran aumento en el contenido en plasma del ácido α -linolénico, los autores observaron sólo una reducción insignificante de los contenidos de triglicéridos y colesterol en su sangre por comparación con grupos de control.

Los autores observaron además que tanto la adición de la grasa láctea del ácido graso ω_3 , ácido α -linolénico, como la reducción del contenido en colesterol de esta grasa láctea (enriquecida en AAL) fomentan y provocan una fuerte reducción de los contenidos de colesterol y triglicéridos en la sangre, junto con un aumento consistente del contenido en el plasma de los tres ácidos grasos ω_3 medidos (AAL, AEP y ADH).

Por lo tanto, aunque se puede temer que un animal (incluyendo un ser humano) alimentado con leche (grasa) de bajo contenido en colesterol tendrá valores aumentados de triglicéridos en la sangre y el hígado (y estará en un mayor riesgo cardiovascular), estos datos comparativos muestran claramente que este temido aumento no es necesariamente espectacular o consistente y no se traslada a un aumento del tamaño del hígado. Más significativamente, la grasa de leche con contenido reducido en colesterol de la invención da como resultado un aumento de ácidos grasos ω_3 de cadena larga, tales como AEP y ADH medidos en el plasma de mamífero, siendo conocido que estos ácidos grasos ω_3 de cadena larga mejoran varios aspectos relacionados con la salud.

La presente invención se describirá con más detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

Los autores desarrollaron un régimen según el cual se reemplaza grasa láctea por grasa láctea de bajo contenido en colesterol y/o régimen enriquecido en grasa láctea de bajo contenido en colesterol.

Un régimen típico contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 22 % de grasa total (p:p; peso seco) y un contenido reducido en colesterol (comprendido entre aproximadamente 10 mg/100 g de grasa (total) y aproximadamente 150 mg/100 g de grasa (total), preferiblemente comprendido entre aproximadamente 30 mg/100 g de grasa (total) y aproximadamente 150 mg/100 g de grasa (total), más preferiblemente comprendido entre aproximadamente 30 mg/100 de grasa (total) y aproximadamente 90 mg/100 g de grasa (total)).

Alternativamente, el experto y/o el consumidor puede replicar dicho régimen reemplazando productos elaborados con leche normalmente ingeridos (y posiblemente por reducción del consumo de otros productos ricos en colesterol tales como la carne) por los productos elaborados con leche de la invención (que contienen la grasa de leche con

contenido reducido en colesterol de la invención).

Ejemplos

Ejemplo 1

Los autores dividieron 56 hámsteres en 8 grupos.

- 5
 - Grupo G1: hámsteres alimentados con grasa de leche de invierno.
 - Grupo G2: hámsteres alimentados con grasa de leche de invierno empobrecida además en colesterol (es decir, grasa de leche de bajo contenido en colesterol).
 - Grupo G3: hámsteres alimentados con grasa de leche de primavera.
 - Grupo G4: hámsteres alimentados con grasa de leche de primavera enriquecida además en AAL.
- 10
 - Grupo G5: hámsteres alimentados con grasa de leche de primavera muy enriquecida además en AAL.
 - Grupo G6: hámsteres alimentados con grasa de leche de primavera empobrecida además en colesterol y enriquecida en AAL.
 - Grupo G7: hámsteres alimentados con grasa de leche de primavera empobrecida además en colesterol y muy enriquecida en AAL.
- 15
 - Grupo G8: hámsteres de control que recibieron comida clásica.

Para empobrecer el colesterol, los autores mezclaron grasa láctea con β -ciclodextrina. El contenido en colesterol se redujo por aproximadamente el 90 %.

A los hámsteres se les suministró durante 5 semanas un primer régimen con 12,5 % de lípidos (caracterizado además en la tabla 1 a continuación).

20 Tabla 1: Dieta con 12,5 % de lípidos

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7
Alimento seco (100 g)							
almidón (g)	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50
sacarosa (g)	17,50	17,50	17,50	17,50	17,50	17,50	17,50
caseína (g)	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
lípido total (g)	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
saturado (g)	8,59	8,55	7,80	7,60	6,94	7,55	6,92
AL (g)	0,20	0,20	0,32	0,39	0,58	0,40	0,58
AAL (g)	0,08	0,08	0,10	0,37	0,95	0,36	0,96
AL/AAL	2,42	2,52	3,09	1,07	0,61	1,11	0,60
colesterol (mg)	34,8	3,1	32,0	31,9	27,8	3,8	3,3
celulosa (g)	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
minerales (g)	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
vitaminas (g)	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50

ES 2 648 052 T3

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7
Ingesta de energía total (%)							
azúcar	53,30	53,30	53,30	53,30	53,30	53,30	53,30
proteína	19,40	19,40	19,40	19,40	19,40	19,40	19,40
lípido total (g)	27,30	27,30	27,30	27,30	27,30	27,30	27,30
saturado	18,75	18,66	17,03	16,57	15,15	16,47	15,09
AL	0,43	0,43	0,69	0,85	1,25	0,87	1,26
AAL	0,18	0,17	0,22	0,80	2,07	0,78	2,08

Al cabo de 5 semanas, se recogieron muestras de sangre por punción del corazón en animales privados de alimento.

5 Después, se suministró a los hámsteres durante 12 semanas un régimen con 22 % de lípidos (caracterizado además en la tabla 2 a continuación).

Tabla 2: Dieta con 22 % de lípidos

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7
Alimento seco (100 g)							
almidón (g)	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50
sacarosa (g)	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
caseína (g)	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
lípido total (g)	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00
saturado (g)	15,12	15,05	13,73	13,37	12,22	13,29	12,17
AL (g)	0,35	0,35	0,56	0,69	1,01	0,70	1,02
AAL (g)	0,14	0,14	0,18	0,64	1,67	0,63	1,68
AL/AAL	2,42	2,52	3,09	1,07	0,61	1,11	0,60
colesterol (mg)	61,2	5,5	56,3	56,1	48,8	6,6	5,7
celulosa (g)	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
minerales (g)	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
vitaminas (g)	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Ingesta de energía total (%)							
azúcar	39,60	39,60	39,60	39,60	39,60	39,60	39,60

ES 2 648 052 T3

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7
proteína	17,40	17,40	17,40	17,40	17,40	17,40	17,40
lípido total (g)	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00
saturado	29,59	29,45	26,87	26,15	23,91	25,99	23,82
AL	0,68	0,68	1,09	1,35	1,98	1,37	1,99
AAL	0,28	0,27	0,35	1,26	3,26	1,24	3,29

Nota: en las tablas 1 y 2, se proporcionan minerales y vitaminas en una mezcla. Las mezclas estándar proporcionan la estimación diaria recomendada de minerales y vitaminas. AL representa ácido linoleico (ácido graso esencial $\omega 6$).

5 Quince semanas después del comienzo del experimento (10 semanas después de que se proporcionara el régimen del 22 % de lípidos), se recogió una segunda muestra de sangre por punción del corazón en animales privados de alimento.

Diecisiete semanas después del comienzo del experimento (12 semanas después de que se proporcionara el régimen del 22 % de lípidos), se recogió una tercera muestra de sangre por punción del corazón en animales que habían mantenido acceso libre a su comida.

10 Se sacrificaron después los animales para analizar sus órganos.

Se representan además los parámetros en plasma en la tabla 3.

Tabla 3: Parámetros en sangre en tres instantes de tiempo.

Muestras de sangre la semana 5								
	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
Colesterol (mg/dl)	290	274	283	286	265	255	241	149
Triglicéridos (mg/dl)	255	203	255	238	276	282	233	132
Fosfolípidos (mg/dl)	420	419	438	437	421	410	394	256
Colesterol HDL (mg/dl)	174	186	180	189	148	157	151	78
Colesterol no HDL (mg/dl)	116	90	103	97	117	99	90	69
Relación no HDL/HDL	0,80	0,49	0,58	0,54	0,83	0,66	0,60	0,89

ES 2 648 052 T3

Muestra de sangre la semana 15								
	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
Colesterol (mg/dl)	285	224	283	254	225	212	162	133
Triglicéridos (mg/dl)	272	121	260	188	216	174	164	105
Fosfolípidos (mg/dl)	436	345	435	393	337	329	281	227
Colesterol HDL (mg/dl)	184	150	182	172	135	131	101	82
Colesterol no HDL (mg/dl)	101	79	101	83	90	81	60	50
Relación no HDL/HDL	0,56	0,52	0,58	0,62	0,68	0,78	0,74	0,64
Muestra de sangre la semana 17								
	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
Colesterol (mg/dl)	257	214	256	242	226	208	159	226
Triglicéridos (mg/dl)	275	242	252	256	310	219	214	310
Fosfolípidos (mg/dl)	424	396	419	399	363	376	325	363
Colesterol HDL (mg/dl)	156	135	162	145	112	117	95	112
Colesterol no HDL (mg/dl)	101	79	93	97	114	91	63	114
Relación no HDL/HDL	0,69	0,61	0,61	0,68	1,08	0,82	0,70	1,08

La relación no HDL/HDL representa la relación aterogénica medida como valores de colesterol no HDL dividido por colesterol HDL. Las relaciones aterogénicas altas representan un riesgo aumentado de ataque cardiovascular.

- 5 Además de las ingestas de colesterol total, colesterol y ácidos grasos saturados, la relación aterogénica de la sangre medida es una medida independiente que predice el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Tabla 4: peso del animal y parámetros hepáticos.

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
Peso inicial (g)	56,8	57,8	56,1	56,5	56,8	56,4	55,3	58,2
Peso la semana 17	127,0	128,0	126,0	128,7	125,0	136,0	129,5	113,3
Diferencia (g)	70,3	70,3	69,9	72,0	68,3	78,7	74,3	55,2
peso hepático (g)	6,45	5,76	6,45	6,64	6,19	6,23	5,72	4,66
DE	0,81	0,69	0,55	0,78	0,44	0,59	0,69	0,42
hígado/total % (p:p)	5,07	4,5	5,11	5,15	4,97	4,58	4,42	4,11

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
Col (mg/g de hígado)	19,39	3,98	25,96	20,13	12,65	4,47	3,03	3,55
<i>DE</i>	8,36	2,17	8,92	7,99	7,18	2,51	1,59	1,16

Como se representa en la tabla 4, es evidente que el peso del hígado y el contenido en colesterol de los grupos que recibieron regímenes de grasa de leche con bajo contenido en colesterol (G2 y G7) están próximos a los valores del grupo de control (G8) o incluso mejorados sobre los grupos de control G1, G3 y para algunos aspectos de G8.

5 Además, los autores midieron valores en plasma para los ácidos grasos de todos los hámsteres en G1 a G7.

Tabla 5: Valores en plasma de ácidos grasos en los grupos 1 a 7.

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7
Triglicéridos (% AG)							
Saturado	60,58	58,58	48,68	46,54	45,71	50,64	47,02
Monoinsaturado	35,77	37,61	47,19	47,38	44,43	43,55	42,17
poliinsaturado	3,65	3,81	4,12	6,08	9,86	5,82	10,80
AEP+ADH	0,16	0,21	0,10	0,11	0,17	0,21	0,19
Fosfolípidos (% AG)							
Saturado	45,47	45,31	45,79	48,61	44,78	45,41	45,28
Monoinsaturado	36,04	32,51	33,15	30,66	27,22	27,58	22,95
poliinsaturado	18,49	22,18	21,05	20,73	28,00	27,01	31,77
AEP+ADH	2,92	4,36	2,33	1,58	2,83	3,65	3,96

10 Como se demuestra en la tabla 5, la reducción de colesterol en la grasa proporcionada a los animales dio como resultado un contenido en ácidos grasos poliinsaturados aumentado en el plasma, a expensas del contenido en ácidos grasos monoinsaturados para ácidos grasos en la forma de fosfolípidos y a expensas de ácidos grasos tanto saturados como monoinsaturados para ácidos grasos en forma de triglicéridos.

La adición de AAL en el régimen dio como resultado un aumento de ácidos grasos poliinsaturados en plasma, pero los valores AEP y ADH no aumentaron en comparación e incluso fracasaron en conseguir mayores valores que los obtenidos en G2.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido en colesterol para uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad hepática, conteniendo dicho producto de 60 % a 70 % de grasa saturada (p grasa saturada : p grasa total), en donde el contenido en colesterol está comprendido entre 30 mg/100 g de grasa y 150 mg/100 g de grasa.
2. El producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido en colesterol para uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad hepática según la reivindicación 1, en donde la enfermedad hepática es esteatosis.
- 10 3. El producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido en colesterol para uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad hepática según la reivindicación 1, en donde el contenido en colesterol está comprendido entre 30 mg/100 g de grasa y 90 mg/100 g de grasa.
- 15 4. El producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido en colesterol según la reivindicación 1 o 2, en donde el producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido en colesterol se enriquece con una fuente de ácidos grasos omega-3 seleccionada del grupo que consiste en: ácido α -linolénico (AAL), ácido eicosapentaenoico (AEP) y ácido docosahexaenoico (ADH) y en donde se añade el ácido graso omega-3 al 2 % ($p_{\omega 3}:p_{grasa}$) al 10 % ($p_{\omega 3}:p_{grasa}$).
- 20 5. El producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido en colesterol para uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad hepática según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido en colesterol se selecciona del grupo que consiste en: leche, grasa láctea anhidra, pasta para untar, helado, crema de leche, queso, leche fermentada, leche con sabores y nata.
6. El producto elaborado con leche de rumiante con contenido reducido en colesterol para uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad hepática según la reivindicación 5, en donde la pasta para untar es mantequilla o una mantequilla apta para untar.