

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 660**

51 Int. Cl.:

**A23C 21/08** (2006.01)  
**A23L 29/231** (2006.01)  
**A23L 33/19** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 38/01** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A23K 20/147** (2006.01)  
**A23K 20/163** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2015 PCT/EP2015/076087**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16078954**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2015 E 15790994 (6)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3220754**

54 Título: **Uso de complejos de micelas de proteína de suero y pectina para controlar el peso corporal**

30 Prioridad:

**19.11.2014 EP 14193832**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.10.2019**

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)**  
**Entre-deux-Villes**  
**1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**POUTEAU, ETIENNE;**  
**ERKNER, ALFRUN;**  
**POPA NITA, SIMINA FLORENTINA y**  
**DONATO-CAPEL, LAURENCE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 727 660 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**

Uso de complejos de micelas de proteína de suero y pectina para controlar el peso corporal

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende complejos de micelas de proteína de suero y pectina para su uso en el tratamiento o prevención de la obesidad o el sobrepeso. Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso no terapéutico de una composición que comprende complejos de micelas de proteína de suero y pectina. La invención está estrictamente definida por las reivindicaciones.

## Antecedentes de la invención

En las últimas décadas, la prevalencia de la obesidad ha aumentado en todo el mundo a una proporción epidémica. Aproximadamente mil millones de personas en todo el mundo tienen sobrepeso u obesidad, afecciones que aumentan la mortalidad, la movilidad y los costos económicos. El sobrepeso u obesidad se define clásicamente en función del porcentaje de grasa corporal o, más recientemente, el índice de masa corporal o IMC. El IMC se define como la relación de peso en kg dividida por la altura en metros cuadrados. La obesidad se desarrolla cuando el consumo de energía es mayor que el gasto de energía, y el exceso de energía se almacena principalmente como grasa en el tejido adiposo. La pérdida de peso corporal y la prevención del aumento de peso pueden lograrse reduciendo el consumo de energía o la biodisponibilidad, aumentando el gasto de energía y/o reduciendo el almacenamiento como grasa.

Se sabe desde hace muchos años que la ingestión de proteínas en la dieta estimula el gasto de energía en el período postprandial inmediatamente después de la ingesta de comida. Ciertamente, en términos teóricos, el costo energético de digerir, absorber y metabolizar proteínas es mayor que el de los carbohidratos o la grasa, y estos valores teóricos han sido respaldados y confirmados para proteínas y carbohidratos en ensayos clínicos en humanos [Tappy L. et al., 1993, Am J Clin Nutr, 57: 912-916; Acheson K. et al., 1984, J Clin Invest, 74: 1572-1580].

Las proteínas no solo aumentan el gasto de energía, sino que también disminuyen la ingesta de energía a través de mecanismos que influyen en el control del apetito [Halton TL. et al., 2004, J Am Coll Nutr, 23: 373-385; Anderson GH. et al., 2004, J Nutr 134: 974S- 979S; Lejeune MP. et al., 2005, Br J Nutr, 93: 281-289]. Por lo tanto, el efecto de la hiperaminoacidemia, especialmente de los aminoácidos de cadena ramificada y, lo que es más importante, de la leucina, es importante para aumentar el gasto de energía, que es en parte el resultado de un mayor recambio de proteínas. Los resultados de muchos ensayos clínicos a medio plazo han proporcionado evidencia de que las dietas altas en proteínas favorecen la pérdida de peso y reducen los biomarcadores de enfermedades metabólicas relacionadas, al menos durante períodos de varios meses a varios años [Skov A.R. et al. 1999, Int J Obes 23: 528-536; Brehm B.J. et al. 2003, J Clin Endocrinol Metab 88: 1617-1623; Foster G.D. et al. 2003, N Engl J Med 348: 2082-2090; Samaha F.F. et al., 2003, N Engl J Med 348: 2074-2081; Debido A. et al. 2004, Int J Obes Relat Metab Disord 28: 1283-1290].

Otros estudios han demostrado que las proteínas de la leche se absorben y se digieren a diferentes velocidades que, por ejemplo, las proteínas animales y vegetales, y por lo tanto estimulan el gasto de energía de manera diferente [Boirie Y et al., 1997, Proc Natl Acad Sci USA 94: 14930- 14935; Mikkelsen PB et al., 2000, Am J Clin Nutr 72: 1135-1141]. Por lo tanto, las diferentes proteínas parecen tener una variedad de efectos metabólicos agudos y crónicos, lo que afecta el gasto de energía postprandial y la saciedad, y en la pérdida de peso a medio plazo, un aumento de la masa corporal magra y una disminución de la masa grasa corporal.

Acheson K et al. [2011, Am J Clin Nutr 93: 525-534] investigó las respuestas térmicas y metabólicas y los efectos saciantes de 4 comidas de prueba isocalóricas en 23 hombres y mujeres sanos. Tres de las comidas proporcionaron el 50% de la energía como proteínas de suero de leche, caseína o soja, respectivamente, y una comida fue una comida isoenergética alta en carbohidratos como control. Los resultados indicaron que el gasto de energía, así como el efecto térmico de las comidas con proteínas fue mayor que el de las comidas ricas en carbohidratos. Además, entre las comidas ricas en proteínas, la harina de proteína de suero de leche mostró el efecto térmico significativamente más fuerte y el mayor efecto de gasto de energía en los sujetos evaluados. La oxidación de grasa acumulada también fue mayor después de la harina de proteína de suero en comparación con las otras 3 comidas proporcionadas.

El documento EP2583565 demostró que se pueden usar micelas de proteína de suero en el tratamiento o la prevención del sobrepeso y/o la obesidad en un sujeto.

Los documentos WO 2004/022074 A1 y EP 2 074 891 A1, así como Lambers et al., Food Digestion 2013, vol. 4, (1), pág. 1-6 describen composiciones que comprenden agregados de proteína de suero microparticulados y pectina que no se basan en complejos de estructuras micelares de proteína de suero y pectina y se caracterizan por sus propiedades de gelificación en frío.

Existe una necesidad persistente de encontrar mejores soluciones nutricionales para sujetos con sobrepeso o sujetos con riesgo de tener sobrepeso para controlar mejor su peso corporal, por ejemplo, a través del aumento de la saciedad, el gasto de energía postprandial, el aumento de la masa corporal magra y/o la reducción de la grasa corporal masa. El objeto de la presente invención es mejorar el estado de la técnica y proporcionar una solución mejorada para la prevención o el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso.

Cualquier referencia a los documentos de la técnica anterior en esta especificación no debe considerarse una admisión de que dicha técnica anterior es ampliamente conocida o forma parte del conocimiento general común en el campo. Tal como se utiliza en esta especificación, las palabras "comprende", "que comprende", y palabras similares, no deben interpretarse en un sentido exclusivo o exhaustivo. En otras palabras, se pretende que signifiquen "incluyendo, pero no limitado a".

#### Resumen de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona en un primer aspecto una composición que comprende complejos de micelas de proteína de suero y pectina para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad, en la que la relación en peso de micelas de proteína de suero a pectina en la composición está entre 30:1 y 0,8:1, y las micelas de proteína de suero se pueden obtener ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas.

En un segundo aspecto, la invención se refiere al uso no terapéutico de una composición que comprende complejos de micelas de proteína de suero y pectina para aumentar la saciedad y/o el gasto de energía postprandial en un sujeto, en donde la relación en peso de micelas de proteína de suero respecto a la pectina en la composición está entre 30:1 y 0,8:1, y las micelas de proteína de suero se pueden obtener ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 °C y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas.

Las "micelas de proteína de suero" (MPS) se definen en el presente documento como se describe en el documento EP1839492A1 y se caracterizan adicionalmente en Schmitt C et al. [Soft Matter 6: 4876-4884 (2010)], donde se les conoce como microgeles de proteína de suero (MPS). Particularmente, las "micelas de proteína de suero" son las micelas comprendidas en el concentrado de micelas de proteína de suero que se puede obtener por el proceso como se describe en el documento EP1839492A1. En él, el proceso para la producción de concentrados de micelas de proteína de suero comprende los pasos de: a) ajustar el pH de una solución acuosa de proteína de suero a un valor entre 3,0 y 8,0; b) someter la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C; y c) concentrar la dispersión obtenida en la etapa b). De este modo, las micelas producidas tienen una distribución de tamaño extremadamente marcada, de manera que más del 80% de las micelas producidas tienen un tamaño más pequeño que 1 micra de diámetro y preferiblemente tienen un tamaño de entre 100 nm y 900 nm. Las "micelas de proteína de suero" pueden estar en concentrado líquido o en forma de polvo. Es importante destacar que la estructura básica de las micelas de las proteínas del suero se conserva, en el concentrado, el polvo y se reconstituye a partir del polvo, por ejemplo, en agua. Las "micelas de proteína de suero" son físicamente estables en dispersión, en forma de polvo, así como durante el secado por pulverización o la congelación.

Tener "sobrepeso" se define para un humano adulto que tiene un IMC entre 25 y 30. El IMC (índice de masa corporal) significa la relación de peso en kg dividida por la altura en metros, al cuadrado.

"Obesidad" es una condición en la cual la reserva natural de energía, almacenada en el tejido graso de los animales, en particular los humanos y otros mamíferos, se incrementa hasta un punto en el que se asocia con ciertas condiciones de salud o mayor mortalidad. "Obeso" se define para un ser humano que tiene un IMC superior a 30.

Ahora, los inventores han descubierto sorprendentemente que el consumo de una composición que comprende complejos de micelas de proteína de suero (MPS) y pectina por mini cerdos induce una absorción de aminoácidos más sostenida que el consumo de una composición de control isocalórica e isonitrogenosa con solo micelas de proteína de suero. Los resultados del estudio preclínico se presentan en la sección de ejemplos. Por lo tanto, los inventores han encontrado una composición que induce un nivel sostenido pero alto de aminoácidos plasmáticos en un sujeto. Un alto nivel de aminoácidos en la sangre durante un período postprandial prolongado es más favorable para estimular al máximo y aumentar el gasto energético postprandial, la saciedad y la partición energética del sujeto para mejorar la composición de la masa corporal y controlar el peso corporal. El aumento resultante en la termogénesis también aumentará la saciedad. Los aminoácidos circulantes y, por lo tanto, la hiperaminoacidemia inducida pueden aumentar la saciedad a través de la activación del nervio vago y actuar directamente sobre el núcleo arqueado del cerebro. La aparición retardada de aminoácidos en la sangre (hiperaminoacidemia prolongada) indica un retraso en la digestión de las proteínas (incluido un retraso en el vaciamiento gástrico) y, por lo tanto, una exposición más prolongada a las hormonas gastrointestinales implicadas en la regulación de la saciedad a las proteínas, lo que significa una señalización más prolongada de saciedad al sistema nervioso central.

"Hiperaminoacidemia" es un alto nivel de aminoácidos en el torrente sanguíneo, el conjunto de aminoácidos, que puede conducir a un aumento en la síntesis de proteínas y la degradación de proteínas a través de la oxidación de proteínas, con un balance global de nitrógeno positivo. Por lo tanto, el balance positivo de nitrógeno indica más construcción de tejido magro que destrucción, lo que lleva en general a un aumento de la masa corporal magra y, por tanto, a la reducción de la masa grasa corporal.

Aunque no desean estar limitados por la teoría, los inventores creen que las micelas de proteína de suero de leche complejadas con pectina inducen un vaciado gástrico retardado o se digieren más lentamente que las micelas de proteína de suero de leche sola. De este modo, los complejos de micelas de proteína de suero y pectina liberan los aminoácidos más lentamente en la circulación sanguínea periférica.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: variación de la carga superficial (potencial  $\zeta$ ) en función del pH para MPS y pectina en soluciones de concentración 0,1% en peso y a T = 25 °C.

Figura 2: Distribución de tamaño de partícula en sistemas MPS/pectina (a pH = 4) de concentración de proteína de 1% en peso y diferentes concentraciones de pectina (relaciones en peso MPS:pectina entre 1:1 y 10:1). Los resultados se presentan como intensidad de luz dispersada frente al diámetro de partícula en volumen.

Figura 3: Distribución del tamaño de partícula en sistemas MPS/pectina (a pH = 4) de concentración de proteína del 1% en peso y diferentes concentraciones de pectina (relaciones en peso MPS:pectina entre 1:1 y 10:1). Los resultados se presentan como porcentaje del volumen total en función del diámetro de las partículas.

Figura 4: concentración de leucina en plasma ( $\mu\text{M}$ ) en función del tiempo después de la comida para MPS (A) y MPS /complejos de pectina (B).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende complejos de micelas de proteína de suero y pectina para su uso en el tratamiento o prevención de la obesidad, en donde la relación en peso de micelas de proteína de suero a pectina en la composición está entre 30:1 y 0,8:1, por ejemplo entre 10:1 y 1:1. Las micelas de proteína de suero en la composición de la invención se obtienen ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas.

La invención puede relacionarse con el uso de una composición que comprende complejos de micelas de proteína de suero y pectina para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de la obesidad, en donde la relación en peso de micelas de proteína de suero respecto a pectina en la composición está entre 30:1 y 0,8:1. A medida que la proporción de MPS respecto a pectina aumenta por encima de 30:1, el efecto beneficioso de los complejos se vuelve indistinguible para MPS solo. Por ejemplo, un mínimo de 0,1% de la composición total puede ser pectina en una base de peso seco, para un ejemplo adicional, un mínimo de 2% de la composición total puede ser pectina en una base de peso seco. La pectina puede ser una pectina altamente metilesterificada. Para proporciones de MPS respecto a pectina por debajo de 0,8:1, las composiciones no pueden proporcionar suficiente proteína para afectar a los aminoácidos plasmáticos sin volverse inaceptablemente viscosas. La relación en peso de micelas de proteína de suero respecto a pectina en los complejos comprendidos dentro de la composición de la invención puede estar entre 30:1 y 0,8:1, por ejemplo entre 10:1 y 1:1. Los complejos se pueden usar en forma de una dispersión acuosa, o se pueden secar, por ejemplo, para usar como un polvo.

La composición para su uso de acuerdo con la invención puede administrarse en combinación con una comida. La mayoría de las comidas comprenden proteínas de una fuente de leche, planta y/o animal y, por lo tanto, con el consumo conducen a un aumento de aminoacidemia postprandial, es decir, una concentración elevada de aminoácidos en el plasma del consumidor. Es una ventaja combinar la administración de complejos MPS/pectina con dicha comida. De este modo, los niveles de aminoácidos plasmáticos postprandiales resultantes de las proteínas presentes en la comida se combinan con los niveles sostenidos de aminoácidos postprandiales resultantes de los complejos MPS/pectina. De este modo, la hiperaminoacidemia resultante global se extiende y se prolonga en el tiempo. A cambio, esto es más favorable para estimular al máximo y aumentar el gasto de energía postprandial, la saciedad y la división de la energía del sujeto para mejorar la composición de la masa corporal y controlar el peso corporal.

La comida puede comprender aislados de proteína de suero (APS), proteínas de leche nativas o hidrolizadas, aminoácidos libres o una combinación de los mismos. Como se sabe por estudios anteriores, una harina de proteína de suero de leche exhibe un efecto de aminoacidemia significativamente más fuerte en los sujetos que, por ejemplo, una comida de proteína vegetal. Por lo tanto, ventajosamente, los complejos de MPS/pectina se combinan con una comida que comprende proteínas de suero en forma de APS o leche. Ventajosamente, la comida puede complementarse aún más con aminoácidos libres en combinación con el suero o las proteínas de la leche para

inducir de manera óptima una hiperaminoacidemia al consumir dicha comida. La composición que comprende los complejos de MPS/pectina se puede proporcionar como parte de la comida en forma de bebida, composición nutricional, barra, copos o como gránulos. Esas formas de aplicaciones de productos alimenticios son ideales para incorporar complejos de MPS/pectina en una cantidad suficiente para proporcionar el efecto deseado y aún ser aceptables para un consumidor en vista del aspecto organoléptico.

La composición que comprende complejos de micelas de proteína de suero y pectina para uso de acuerdo con la invención puede administrarse a un niño o adulto. Alternativamente, pueden administrarse a una mascota, por ejemplo, un gato o un perro. La prevalencia de la obesidad se observa principalmente en humanos adultos. Sin embargo, cada vez más niños se ven afectados y/o ya están en riesgo de tener sobrepeso u obesidad más adelante en la vida. Por lo tanto, ventajosamente, la prevención y/o tratamiento del sobrepeso comienza cuando son jóvenes. Alternativamente, y de manera similar a lo observado con los humanos, la obesidad está cada vez más extendida entre los animales, particularmente con animales mantenidos como animales de compañía. Por lo tanto, la invención también puede pertenecer a gatos y perros.

La composición puede administrarse en una dosis diaria para proporcionar entre 0,1 g y 2,0 g de peso seco de micelas de proteína de suero y pectina por 1 kg de peso corporal, por ejemplo entre 0,15 g y 1,5 g de peso seco de micelas de proteína de suero y pectina por 1 kg de peso corporal. La composición puede administrarse en una dosis diaria para proporcionar entre 0,1 g y 2,0 g de peso seco de complejos de micelas de proteína de suero y pectina por 1 kg de peso corporal, por ejemplo entre 0,15 g y 1,5 g de peso seco de complejos de micelas de proteína de suero y pectina por 1 kg de peso corporal. Esas dosis deben asegurar una cantidad diaria suficiente para proporcionar el efecto deseado a un sujeto en al menos un período intermedio.

La composición puede estar en cualquier forma conveniente, por ejemplo, la composición puede estar en forma de una bebida, composición nutricional, barra, copos o en forma de gránulos. La composición puede ser un soporte nutricional oral.

La composición puede ser tratada térmicamente. Un método importante para controlar los riesgos de higiene de los alimentos es el tratamiento térmico de composiciones comestibles que pueden albergar patógenos de alimentos u organismos que se descomponen. Ejemplos conocidos de tales tratamientos térmicos son la pasteurización, por ejemplo, calentar un material comestible a 72 °C durante 15 segundos, y el tratamiento de temperatura ultra alta (UHT), por ejemplo calentar un material comestible a más de 135 °C durante al menos 2 segundos.

La composición puede ser un líquido tratado térmicamente. En general, el contenido de proteína que puede incluirse en composiciones líquidas esterilizadas por calor está muy limitado. Las composiciones con alto contenido de proteínas forman geles espesos al calentar y, por lo tanto, no proporcionan un formato líquido conveniente una vez que se tratan con calor. Por ejemplo, una dispersión de proteína de suero nativa forma un gel en presencia de 0,1 M de cloruro de sodio a una concentración de proteína de solo 4% en peso después de un tratamiento térmico a 85 °C durante 15 min. Se espera que la adición de pectina empeore el problema de la gelificación. Por ejemplo, se ha encontrado que la adición de pectina a la proteína de suero de leche disminuye la concentración de gelificación de la proteína o el tiempo de gelificación en el tratamiento térmico [S.L. Turgeon et al., Food Hydrocolloids, 15, 583-591 (2001)]. El sorprendente hallazgo de que las composiciones líquidas que comprenden complejos de MPS/pectina pueden tratarse térmicamente y seguir siendo líquidas, por lo tanto, permite proporcionar una composición líquida ventajosa. La composición para uso de acuerdo con la invención permite que una gran cantidad de proteína se administre en un volumen relativamente pequeño sin mal sabor o textura. Esto es particularmente ventajoso para los pacientes bariátricos donde el consumo de grandes volúmenes puede ser problemático. La composición líquida tratada térmicamente para uso de acuerdo con la invención puede tener un contenido total de micelas de proteína de suero de al menos 5% en peso, por ejemplo, al menos 10% en peso.

La composición líquida para uso de acuerdo con la invención puede ser un sustituto de comida líquida. El reemplazo de comida líquida puede estar en una forma adecuada para la alimentación enteral por sonda. Ventajosamente, dicho sustituto de la comida se puede utilizar, por ejemplo, en hospitales donde los pacientes, por ejemplo los pacientes con obesidad mórbida antes o después de la cirugía bariátrica, requieren una dieta controlada para la recuperación. Por lo tanto, un reemplazo de comida líquida es muy conveniente y proporciona las cantidades requeridas de proteínas en una formulación bien adaptada.

El contenido total de micelas de proteína de suero en la composición para uso de acuerdo con la invención puede ser de al menos el 5% en peso, por ejemplo, al menos el 10% en peso. El contenido total de complejos de micelas de proteína de suero y pectina en la composición para uso de acuerdo con la invención puede ser de al menos el 5% en peso, por ejemplo, al menos el 10% en peso.

Como se discutió anteriormente, es una ventaja combinar la administración de complejos de MPS/pectina con proteínas de suero en forma de APS, leche y/o incluso aminoácidos libres para inducir y extender de manera óptima una hiperaminoacidemia al consumo de tal comida. Sin embargo, los diferentes componentes proteicos se combinan en un producto de reemplazo de comida o kit de productos. De este modo, los componentes proteicos individuales

se pueden dosificar de manera óptima para proporcionar un mejor y más prolongado efecto de hiperaminoacidemia y, al mismo tiempo, optimizarse para una buena aplicación de producto organolépticamente mejor aceptable.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso no terapéutico de una composición que comprende complejos de micelas de proteína de suero y pectina para aumentar la saciedad y/o el gasto de energía postprandial en un sujeto, en el que la relación en peso de micelas de proteína de suero respecto a pectina en la composición está entre 30:1 y 0,8:1, por ejemplo entre 10:1 y 1:1. Las micelas de proteínas en la composición utilizada de acuerdo con la invención se obtienen ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas.

Es una ventaja de la presente invención que las composiciones que comprenden complejos de micelas de proteína de suero y pectina también puedan administrarse a sujetos sanos que pueden estar en riesgo de tener sobrepeso. De hecho, los complejos de micelas de proteína de suero y pectina, o composiciones que los comprenden como se describe en el presente documento proporcionan a humanos y animales sanos mayor saciedad y/o mayor gasto de energía después del consumo de dichos complejos de micelas de proteína de suero y pectina. El efecto se debe al efecto postprandial de hiperaminoacidemia sostenido y prolongado descrito aquí. Además, este efecto es más favorable para mejorar la composición de la masa corporal, como mejorar la masa corporal magra y controlar el peso corporal al disminuir, por ejemplo, la masa grasa corporal. El uso no terapéutico de la invención puede ser mejorar la masa corporal magra y/o disminuir la masa grasa corporal. Las composiciones que comprenden complejos de micelas de proteína de suero y pectina pueden usarse para ayudar a mantener una composición corporal saludable después de la pérdida de peso. Es un deseo legítimo que los sujetos saludables deseen mantenerse sanos y delgados.

## Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de complejos de micelas de proteína de pectina y suero

Se produjo polvo de micelas de proteína de suero (MPS) por tratamiento térmico a 85 °C/15min de una dispersión de aislado de proteína de suero (Prolacta 90) a 4% en peso de proteína a pH 5.89, luego se concentró por microfiltración hasta 22% en peso sólido total y se secó mediante pulverización.

Se preparó una solución madre de pectina (pectina con alto contenido de metilo, Classic CU201, Herbstreith y Fox KG) de 5% en peso en agua desionizada agitando durante 2-3 horas a 60 °C. Para permitir la hidratación completa de las cadenas, la solución se agitó durante la noche a 4 °C. Se preparó una solución madre de MPS de 15% en peso y pH 3,5. En primer lugar, el polvo se dispersó en una solución de HCl 135 mM, durante la noche a 4 °C. La dispersión se homogeneizó entonces a 250 bares, 2 pases y a 50 bares, 1 pase. La materia seca final y la concentración de proteína posterior se verificaron utilizando un analizador halógeno de humedad HR73 (Mettler Toledo) y el tamaño de las partículas se verificó mediante dispersión dinámica de la luz (Zetasizer Nanoseries, Malvern, Reino Unido). Los valores típicos fueron: diámetro hidrodinámico  $D_h = 300$  nm, índice de polidispersidad  $pdl = 0,15$ . Se obtuvieron mezclas de diferentes concentraciones de proteínas (rango 0.1 - 10% en peso) y relaciones en peso MPS/pectina (rango 1:1 - 10:1) mezclando las dos soluciones (y agregando agua si es necesario). La mezcla se homogeneizó luego a 500 bares durante 2 pases a 25 °C. El pH final del sistema se ajustó a pH 4,0 usando NaOH 1M.

Caracterización fisicoquímica de los sistemas:

- Carga superficial.

La carga superficial correspondiente a la movilidad electroforética, el potencial  $\zeta$  de las partículas se midió con un instrumento de distribución de movilidad de partículas (Zetasizer Nanoseries, Malvern, Reino Unido). Se utilizó una unidad de titulación multipropósito (MPT 2, Malvern) con soluciones de HCl 1 M y titulador de NaOH para variar el pH de 8 a 2 con un incremento de 0,5 y un objetivo de precisión de pH de 0,3. Se utilizó una celda DTS1060C y las mediciones se realizaron a 25 °C. Se emplearon 15 ml de solución al 0,1% en peso. El procesamiento de los datos se realizó de forma automática.

- Distribución de tamaño de partícula

La distribución del tamaño de partícula se midió usando dispersión de luz estática de múltiples ángulos con un banco largo Mastersizer S (Malvern, Reino Unido). En el cálculo se utilizaron índices de refracción de 1,36 para la fase dispersa y 1,33 para la fase continua y un índice de retrodispersión de 0,1 (presentación 3JHD). Los valores residuales fueron siempre inferiores a 1,5. Teniendo en cuenta la elección arbitraria del índice de refracción de la fase dispersa y el modelo matemático utilizado (que asume que las partículas son esféricas), las mediciones actuales solo proporcionan una indicación cualitativa de la agregación en los sistemas en lugar de una determinación cuantitativa de los tamaños de partículas.

Resultados

I. Identificación de las condiciones de pH que permiten la formación de complejos electrostáticos de MPS/pectina

5 La carga superficial (potencial  $\zeta$ ) de MPS y pectina como función del pH se ilustra en la Figura 1. A medida que el pH aumentó de 2 a 8, el potencial  $\zeta$  de la pectina disminuyó de neutro a -45 mV. Esta variación se puede relacionar con los grupos carboxilo en el esqueleto de pectina. A un pH bajo, la neutralización de estos grupos indujo valores de potencial cercanos a cero. Para MPS, el potencial  $\zeta$  varió de 20 mV a pH 2 a 40 mV a pH 3,8 y disminuyó a -45 mV a pH 8 con la electroneutralidad medida a pH 4,6. Esta última puede relacionarse con el punto isoeléctrico de la  $\beta$ -lactoglobulina, la principal proteína constitutiva del MPS.

Estos resultados mostraron que en el rango de pH 2,5-4,5 los dos componentes portaban cargas opuestas y, por lo tanto, son susceptibles de formar complejos electrostáticos.

15 II. Distribución de tamaño de partícula

Para evaluar las variaciones inducidas por la adición de pectina a MPS, se midió la distribución del tamaño de partícula y las Figuras 2 y 3 presentan los resultados obtenidos para sistemas que contienen 1% en peso de MPS y cantidades crecientes de pectina, desde 0,1% en peso hasta 1% en peso. %, correspondiente a MPS: relaciones de peso de pectina de 10:1 a 1:1.

A una concentración baja de pectina (0,1% en peso), el diámetro medio de las partículas era superior a 10  $\mu\text{m}$  y menos del 10% del volumen total de la muestra estaba representado por partículas con diámetros inferiores a 1  $\mu\text{m}$ . A medida que la concentración de pectina aumentó hasta el 1% en peso, el diámetro medio disminuyó por debajo de 1  $\mu\text{m}$  y más del 80% del volumen total se representó por partículas con diámetros inferiores a 1  $\mu\text{m}$ . A una concentración de pectina de 1% en peso, el tamaño promedio de las partículas fue comparable a MPS solo. Para relaciones altas de MPS:pectina (es decir, bajas concentraciones de pectina), es probable que se produzcan interacciones entre MPS y pectina debido al efecto de carga y se forman principalmente grandes agregados. A medida que aumenta la concentración de pectina, se forman complejos comparables en tamaño con MPS, probablemente debido a la compactación de las cadenas de pectina en la superficie del MPS.

Los resultados muestran que una dispersión acuosa de pectina y micelas de proteína de suero formará complejos de proteína de pectina-suero en condiciones de pH entre 2,5 y 4,5.

35 Ejemplo 2: Influencia de complejos de micelas de proteína de suero y pectina en la apariencia de aminoácidos

Los inventores monitorizaron la respuesta postprandial de la concentración de aminoácidos en plasma en un estudio aleatorio de doble ciego cruzado en mini cerdos sanos. Se mantuvo un período de lavado de al menos 6 días entre dos comidas y durante este tiempo, se administró una dieta regular a los mini cerdos.

40 Se compararon los siguientes sustitutos de comida isocalóricos e isonitrogenados.

A	micelas de proteína del suero (MPS) + lípidos + maltodextrina
B	MPS/complejos de pectina + lípidos + maltodextrina

45 Ambas comidas fueron de aproximadamente 300 ml y contenían 30 g de proteína de suero, 11 g de lípidos y 30 g de maltodextrina. La comida B también contenía 1,5 g de pectina (pectina con alto contenido de metilo, Classic CU201, Herbstreith y Fox KG). El valor calorífico y el contenido de proteínas se midieron analíticamente y el tamaño de cada comida de prueba se ajustó ligeramente para garantizar que fueran todos isocalóricos e isonitrogenados. La comida A tenía un pH neutro y la comida B tenía un pH ácido.

50 Comida A: Se produjo el polvo de MPS por tratamiento térmico de una dispersión de proteína al 4% en peso (pH 5,89) de APS (Prolacta 90) a 85 °C durante 15 minutos, luego concentración por microfiltración hasta 22% en peso de sólidos y pulverización el secado. Un 15% de solución t.s. (pH 7) de MPS se homogeneizó y se mezcló con una emulsión homogeneizada de 40% de aceite en agua estabilizada con 4% de emulsionante Citrem. Se añadió maltodextrina (DE 21) y la mezcla se sometió a un tratamiento UHT a 148 °C durante 3 segundos antes de llenar botellas estériles.

60 Comida B: Se produjo polvo de MPS como para la comida A. Un 15% de solución t.s. (pH 4) de MPS se homogeneizó y se mezcló con pectina y maltodextrina a 60 °C durante 1 hora para formar complejos de MPS/pectina. La mezcla se homogeneizó luego a 250 bar y se mezcló con una emulsión homogeneizada de 40% de aceite en agua estabilizada con 4% de emulsionante Citrem. El pH se verificó/ajustó para que fuera de pH 4. La mezcla se sometió a un tratamiento de UHT a 148 °C durante 3 segundos antes de llenar las botellas estériles.

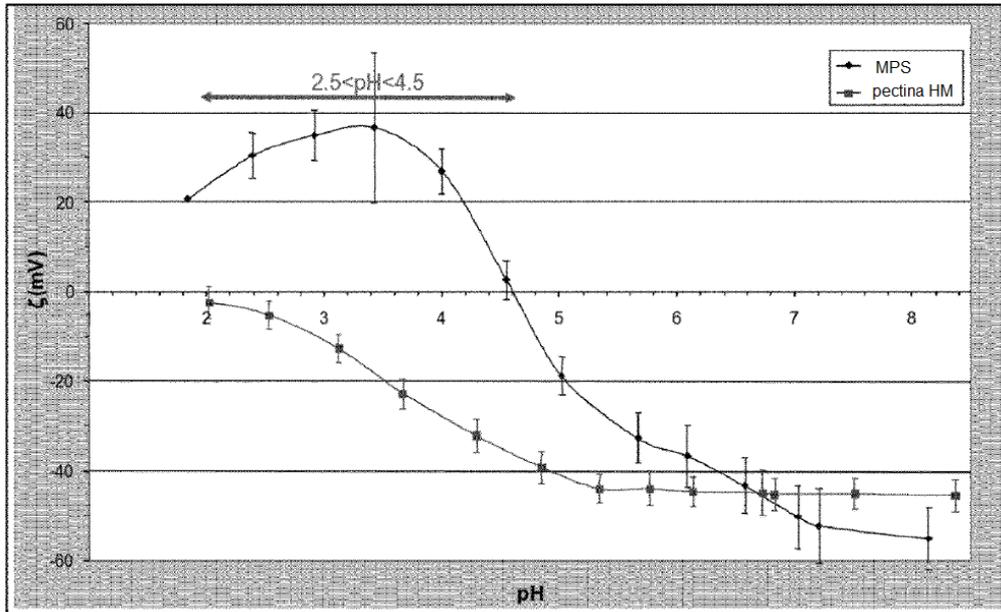
5 Se tomaron muestras de sangre en 11 puntos de tiempo desde 30 minutos antes de la comida hasta 270 minutos después, y se determinó la concentración plasmática de leucina. Los resultados se representan en la Figura 4. Las áreas debajo de las dos curvas son esencialmente las mismas, lo que muestra que la leucina total administrada fue la misma. Sin embargo, se puede observar que mientras la concentración de leucina comienza a disminuir entre 210 y 270 minutos para la muestra A (MPS), la concentración de leucina permanece más alta para la muestra B (MPS/pectina), lo que demuestra una absorción de aminoácidos más sostenida. Este estudio mostró la ventaja de las composiciones que comprenden complejos de MPS/pectina para mantener una concentración elevada de aminoácidos plasmáticos en un sujeto.

10

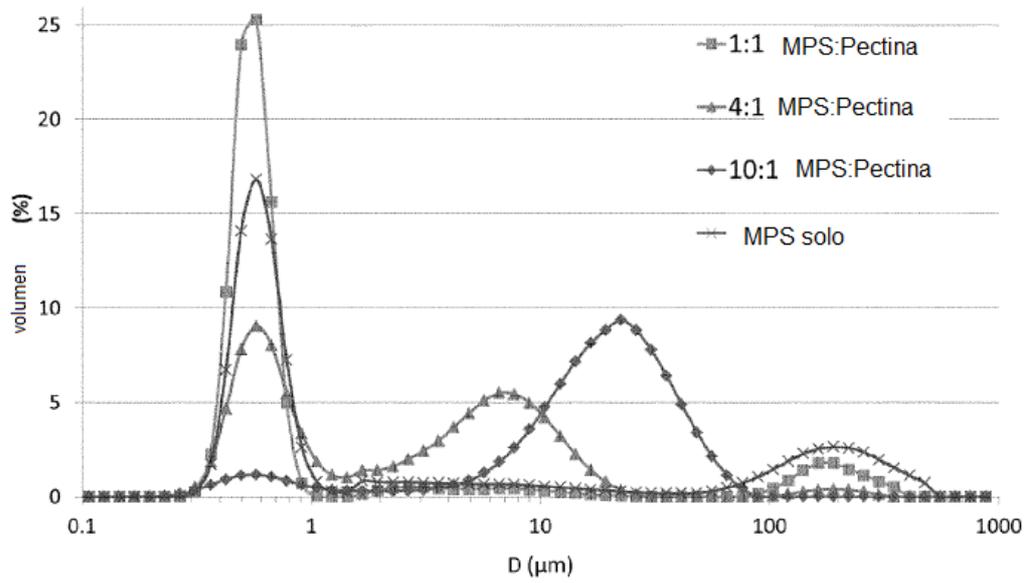
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende complejos de micelas de proteína de suero y pectina para su uso en el tratamiento o prevención de la obesidad, en donde la relación en peso de micelas de proteína de suero respecto a pectina en la composición está entre 30:1 y 0,8:1, y las micelas de proteína de suero se pueden obtener ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y someter la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas.
- 10 2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se administra en combinación con una comida.
3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la comida comprende aislados de proteína de suero, proteínas de leche nativa o hidrolizada, aminoácidos libres o una combinación de los mismos.
- 15 4. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición se debe administrar a un niño o un ser humano adulto.
- 20 5. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición debe administrarse a una mascota.
6. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición se administra en una dosis diaria para proporcionar entre 0,1 g y 2,0 g de peso seco de micelas de proteína de suero y pectina por 1 kg de peso corporal.
- 25 7. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición está en forma de bebida, composición nutricional, barra, copos o en forma de gránulos.
- 30 8. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición es un soporte nutricional oral.
9. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición es un líquido tratado térmicamente.
- 35 10. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la composición es un sustituto de comida líquida.
11. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el sustituto de comida líquida está en una forma adecuada para la alimentación por sonda enteral.
- 40 12. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el contenido total de micelas de proteína de suero en la composición es de al menos el 5% en peso.
- 45 13. El uso no terapéutico de una composición que comprende complejos de micelas de proteína de suero y pectina para aumentar la saciedad y/o el gasto de energía postprandial en un sujeto, en donde la relación en peso de micelas de proteína de suero respecto a pectina en la composición está entre 30:1 y 0,8:1, y las micelas de proteína de suero se pueden obtener ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas.
- 50 14. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 13 para mejorar la masa corporal magra y/o disminuir la masa grasa corporal.
- 55 15. Un uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14 para ayudar a mantener una composición corporal saludable después de la pérdida de peso.

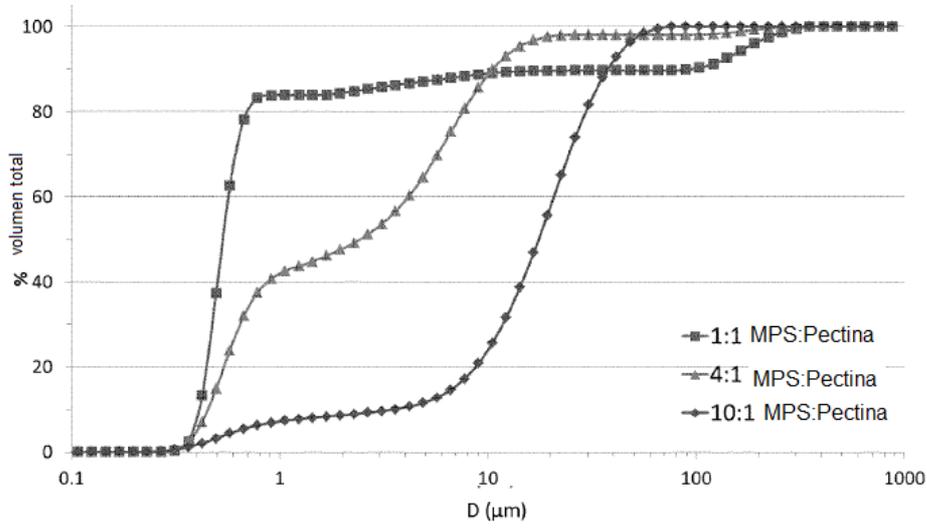
**Fig. 1**



**Fig 2**



**Fig 3**



**Fig 4**

