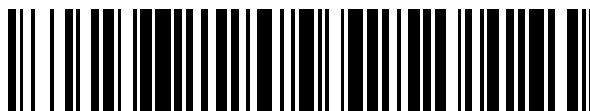


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 974**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)
A23D 9/013 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61K 36/60 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2015** **PCT/IB2015/001599**
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015** **WO15181640**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2015** **E 15770637 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020** **EP 3137070**

54 Título: **Preparaciones de aceite de krill y sus usos**

30 Prioridad:

30.04.2014 US 201461986706 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2020

73 Titular/es:

AKER BIOMARINE ANTARCTIC AS (100.0%)
Oksenoyveien 10, P.O. Box 496
1327 Lysaker, NO

72 Inventor/es:

ZCHUT, SIGALIT;
SHAFAT, ITAY;
EYAL, INBAL;
BEN-DROR, GAI;
LAOZ, HALA y
BONEN, OFER

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 788 974 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

Preparaciones de aceite de krill y sus usos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a novedosas preparaciones de aceite de krill y sus usos.

5 Antecedentes de la invención

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) Omega-3 (n-3 o ω -3) están compuestos de al menos 16 carbonos con múltiples enlaces insaturados. Estas grasas son ricas en enlaces químicos insaturados, en los cuales el primer enlace insaturado está en el tercer carbono. Entre estos ácidos grasos (FAs) están el ácido alfa-linolénico (ALA, ácido graso con 18 carbonos y 3 enlaces insaturados también llamados 18:3, un FA omega-3 de origen vegetal), ácido eicosapentaenoico (EPA, FA con 20 carbonos y 5 enlaces insaturados también llamados 20:5) y ácido docosahexaenoico (DHA, FA con 22 carbonos y 6 enlaces insaturados también llamados 22:6).

La principal fuente tanto de EPA como de DHA son las fuentes marinas tales como los peces. Se demostró que estos ácidos grasos tienen efectos positivos en la salud humana general y en una serie de dolencias, tales como la inflamación y las enfermedades inflamatorias (Giudetti, AM and Cagnazzo, R. (2012) Beneficial effects of n-3 PUFA on chronic airway inflammatory diseases. Prostaglandins & other lipid mediators 99, 57-67), protección contra el accidente cerebrovascular (Larsson, S. C., Orsini, N., and Wolk, A. (2012) Long-chain omega-3 polyácidos grasos saturados and risk of stroke: a meta-analysis. European journal of epidemiology 27, 895-901), enfermedades cognitivas (Luchtman, D. W., and Song, C. (2013) Cognitive enhancement by Ácidos grasos omega-3 from child-hood to old age: findings from animal and clinical studies. Neuropharmacology 64, 550-565), enfermedades cardiovasculares (CVD) y otras afecciones cardíacas (FAO/OMS. (2010) Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption; Jump, D. B., Depner, C. M., and Tripathy, S. (2012) Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. Journal of lipid research 53, 2525-2545; Mozaffarian, D., and Rimm, E. B. (2006) Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. Jama 296, 1885-1899).

Numerosos estudios clínicos y preclínicos mostraron que los PUFA n-3 unidos a los fosfolípidos (PL-n-3) se absorben mejor que los PUFA n-3 unidos a los triglicéridos (TG-n-3). Graf et al. alimentaron radioisótopos de n-3 unidos a fosfolípidos o triglicéridos a ratas y probaron su absorción en diversos tejidos de los animales. Las ratas alimentadas con PL-n-3 tenían niveles significativamente más altos de PUFA n-3 en sus cerebros, corazones e hígados (Graf, B. A., Duchateau, G. S., Patterson, A. B., Mitchell, E. S., van Bruggen, P., Koek, J. H., Melville, S., and Verkade, H. J. (2010) Age dependent incorporation of 14C-DHA into rat brain and body tissues after dosing various 14C-DHA-esters. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids 83, 89-96). Wijendran et al. demostraron que después de la administración oral a los babuinos, ciertos ácidos grasos alcanzaron mejor los tejidos diana tales como las membranas del corazón, pulmón y glóbulos rojos cuando se unieron a los fosfolípidos que a los triglicéridos (Wijendran, V., Huang, M. C., Diau, G. Y., Boehm, G., Nathanielsz, P. W., and Brenna, J. T. (2002) Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. Pediatr Res 51, 265-272). La mejor absorción de PL-n-3 también se ha demostrado en humanos. Ramprasath et al (Ramprasath, V. R., Eyal, I., Zchut, S., and Jones, P. J. (2013) Enhanced increase of omega-3 index in healthy individuals with response to 4-week n-3 fatty acid supplementation from Aceite de krill versus fish oil. Lipids in health and disease 12, 178) demostraron que el aceite de krill con 40% de fosfolípidos tiene una absorción superior de PUFAs n-3 en el plasma y los glóbulos rojos en comparación con el aceite de pescado en donde están unidos los PUFAs n-3 a los triglicéridos. Por lo tanto, es ampliamente aceptado que los fosfolípidos mejoran la absorción y la funcionalidad de los PUFAs n-3.

Se demostró que los PUFA n-3 tienen un efecto beneficioso sobre dolencias relacionadas con el síndrome metabólico, incluida la CVD. El síndrome metabólico es un trastorno de la utilización y almacenamiento de energía que se ha convertido en un problema de salud cada vez mayor en todo el mundo. El síndrome metabólico se diagnostica por la presencia de al menos tres de los siguientes cinco criterios: obesidad abdominal, presión arterial elevada, glucosa plasmática en ayunas elevada, triglicéridos séricos altos y niveles bajos de colesterol de alta densidad (HDL). El síndrome metabólico a menudo se observa en personas con sobrepeso (Beilby, J. (2004) Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 109, 433-438).

La importancia de la reducción en peso: la obesidad se ha convertido en un importante problema de salud en el mundo occidental. En los Estados Unidos, la prevalencia de la obesidad aumentó dramáticamente y se duplicó entre los años 1970 y 2008. Este aumento tampoco es exclusivo de los adultos, como se observa también en niños y adolescentes.

La obesidad lleva a un aumento del riesgo de enfermedades tales como la diabetes tipo 2, enfermedades cardíacas y ciertos tipos de cáncer. Dado que todas estas enfermedades también conducen a la muerte prematura, las personas con sobrepeso y obesidad también tienen una esperanza de vida reducida.

Las enfermedades asociadas a la obesidad que antes se diagnosticaban principalmente en adultos ahora también se observan cada vez más en niños y adolescentes con exceso de grasa corporal. La elevación del colesterol en la sangre

y la prevalencia de diabetes tipo 2 ahora están aumentando en niños y adolescentes, con posibles efectos adversos que pueden persistir durante toda la vida (USDA. (2010) Dietary Guidelines for Americans 2010).

Otros predictores importantes del riesgo de enfermedad cardíaca son la hipertensión y la frecuencia cardíaca elevada: los datos de la guía de nutrición de EE. UU. (USDA. (2010) Dietary Guidelines for Americans 2010) revelan que aproximadamente el 34% de los adultos de EE. UU. sufren de hipertensión. Existen evidencias sustanciales de que la reducción de la presión arterial (BP) disminuye el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y accidente cerebrovascular (Cottin, S. C., Sanders, T. A., and Hall, W. L. (2011) The differential effects of EPA and DHA on cardiovascular risk factors. The Proceedings of the Nutrition Society 70, 215-231).

El aumento de la frecuencia cardíaca se correlaciona positivamente con la hipertensión y solo recientemente ha surgido como un factor de riesgo cardiovascular independiente para reducir los eventos cardiovasculares, especialmente en poblaciones de alto riesgo.

Importancia de la distribución de ácidos grasos en la sangre: se demostró que el perfil plasmático de ácidos grasos influye en muchas de las funciones rutinarias del cuerpo humano. Puede ser ventajoso aumentar el nivel de ciertos ácidos grasos beneficiosos mientras disminuyen los niveles de ácidos grasos perjudiciales. Los ácidos grasos saturados, tales como el ácido palmítico, elevan el colesterol de las lipoproteínas totales y de baja densidad (LDL), y su alto consumo se incluye en una definición de prácticas dietéticas poco saludables (OMS. (2003) Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases). En un metaanálisis reciente, que abarca más de 100,000 sujetos, se encontró que los ácidos grasos saturados totales aumentan el riesgo de CVD (Chowdhury, R., Warnakula, S., Kunutsor, S., Crowe, F., Ward, H. A., Johnson, L., Franco, O. H., Butterworth, A. S., Forouhi, N. G., Thompson, S. G., Khaw, K. T., Mozaffarian, D., Danesh, J., and Di Angelantonio, E. (2014) Association of Dietary, Circulating, and Supplement Fatty Acids With Coronary Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of internal medicine 160, 398-406). No obstante, se demostró que los ácidos grasos individuales tienen bien sea un efecto beneficioso o perjudicial. Mientras que el ácido palmítico es un ejemplo de un ácido graso con correlaciones con CVD y otras dolencias (FAO/OMS. (2010) Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption), el ácido esteárico es un ejemplo de ácido graso saturado con posibles efectos beneficiosos. Por ejemplo, aumentar los niveles de ácido esteárico en el plasma podría ser beneficioso para reducir el volumen plaquetario medio, la actividad del factor de coagulación FVII y las concentraciones de lípidos en plasma, disminuyendo así los riesgos trombogénicos y aterogénicos (Kelly, F. D., Sinclair, A. J., Mann, N. J., Turner, A. H., Abedin, L., and Li, D. (2001) A stearic acid-rich diet improves thrombogenic and atherogenic risk factor profiles in healthy males. European journal of clinical nutrition 55, 88-96).

A diferencia de los ácidos grasos saturados, se demostró que los ácidos grasos insaturados, en su mayoría ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, son beneficiosos para el consumo humano desde la infancia hasta la edad adulta. Los efectos de EPA y DHA se describen en otra parte, pero también se demostró que el ácido alfa linoleico (ALA) tiene efectos beneficiosos. Varios estudios prospectivos han encontrado una asociación inversa entre la ingesta de ALA y el riesgo de enfermedad coronaria mortal (USDA. (2010) Dietary Guidelines for Americans 2010). Otros han encontrado que la ingesta diaria de aceite de linaza, altamente enriquecida con ALA, mejora el control glucémico (Hutchins, A. M., Brown, B. D., Cunnane, S. C., Domitrovich, S. G., Adams, E. R., and Bobowiec, C. E. (2013) Daily flaxseed consumption improves glycemic control in obese men and women with pre-diabetes: a randomized study. Nutrition research 33, 367-375).

El documento WO 2012/172411 A1 enseña un método para administrar parenteralmente una composición, incluyendo el método administrar parenteralmente a una persona una composición que incluye aceite de kril en una emulsión de aceite en agua y una composición farmacéutica aplicable parenteralmente, que incluye una emulsión de aceite en agua incluyendo un fosfolípido obtenido de un crustáceo marino.

El documento US 2012/321602 enseña un nutraceutico que comprende la forma de fosfolípidos de los ácidos grasos omega-3 (incluidos EPA y DHA) y la forma de ácido graso libre de los ácidos grasos omega-3; en donde la forma de fosfolípidos de los ácidos grasos omega-3 comprende entre 20 y 70 por ciento del total de ácidos grasos omega-3, la forma de ácido graso libre de los ácidos grasos omega-3 comprende entre 20 y 70 por ciento del total de grasas omega-3 ácidos, la forma de triglicéridos de los ácidos grasos omega-3 comprende entre 0 y 5% del total de ácidos grasos omega-3, la forma de ésteres de etilo de los ácidos grasos omega-3 comprende entre 0 y 5% del total de ácidos grasos omega-3, y en donde la suma de todos los ácidos grasos omega-3 es igual al 100%, y el resto del suplemento dietético está compuesto de otros materiales.

El documento EP 2 361 513 A1 divulga un polvo de huevo de bacalao seco que comprende EPA y DHA.

El documento US 2011/0223246 A1 comprende una composición terapéutica que comprende (1) fosfolípidos que tienen ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico unido covalentemente al mismo y (2) al menos un ácido graso poliinsaturado omega-3, o al menos uno derivado de ácido graso poliinsaturado omega-3 farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos, en donde aproximadamente el 25% del total de las unidades estructurales de ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico en la composición están unidos covalentemente a fosfolípidos, y en donde los componentes (1) y (2) están presentes en cantidades efectivas para apoyar la salud neurológica general en un sujeto.

Sumario de la invención

- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill, en donde la preparación contiene una cantidad de fosfolípidos y una cantidad de ácidos grasos omega-3 de tal manera que la relación (peso/peso (p/p)) de la cantidad de fosfolípidos en la preparación a la cantidad de ácidos grasos omega-3 en la preparación (fosfolípidos: ácidos grasos omega-3) es de 0.5 a 1.6.
- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill en donde la concentración de fosfolípidos en la preparación es al menos 30% (p/p).
- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill, en donde la preparación contiene una cantidad de EPA y una cantidad de DHA tal que la relación (p/p) de la cantidad de fosfolípidos en la preparación a la suma de las cantidades de EPA en la preparación y DHA en la preparación (fosfolípidos: EPA+DHA) es de 0.7 a 2.3.
- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill en donde la concentración de ácido palmítico en la preparación es menor de 15% (p/p).
- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill, en donde la preparación contiene una cantidad de ácidos grasos saturados y una cantidad de ácidos grasos insaturados de tal manera que la relación (p/p) de la cantidad de ácidos grasos saturados en la preparación a la cantidad de ácidos grasos insaturados en la preparación (ácidos grasos saturados: ácidos grasos insaturados) es menor de 0.5.
- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill en donde la concentración de ácidos grasos omega-3 en la preparación es superior al 20% (p/p).
- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill en donde la concentración de colesterol en la preparación es menor de 1.5% (p/p).
- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill en donde la preparación contiene una cantidad de ácidos grasos omega-3 unidos a fosfolípidos y una cantidad de ácidos grasos omega-3 unidos a lípidos neutros de tal manera que la relación (p/p) de la cantidad de los ácidos grasos omega-3 unidos a fosfolípidos en la preparación a la cantidad de ácidos grasos omega-3 unidos a lípidos neutros en la preparación (ácidos grasos omega-3 unidos a fosfolípidos: ácidos grasos omega-3 unidos a lípidos neutros) es menor que 0.9.
- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill en donde la preparación contiene una cantidad de EPA, una cantidad de DHA y una cantidad de ácido mirístico de tal manera que la relación (p/p) de la suma de la cantidad de EPA en la preparación y la cantidad de DHA en la preparación a la cantidad de ácido mirístico en la preparación (EPA+DHA: ácido mirístico) es más de 4.
- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill en donde la preparación contiene una cantidad de ácidos grasos omega-3 y una cantidad de ácido mirístico de tal manera que la relación (p/p) de la cantidad de ácidos grasos omega-3 en la preparación con respecto a la cantidad de ácido mirístico en la preparación (ácido graso omega-3: ácido mirístico) es más de 5.
- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill en donde la preparación contiene y una cantidad de EPA, una cantidad de DHA y una cantidad de ácidos grasos omega-6 de tal manera que la relación (p/p) de la suma de la cantidad de EPA en la preparación y la cantidad de DHA en la preparación a la cantidad de ácidos grasos omega-6 en la preparación (EPA+DHA: ácidos grasos omega-6) es más de 9.
- La presente invención proporciona una preparación que comprende aceite de krill en donde la preparación contiene una cantidad de ácidos grasos omega-3 y una cantidad de ácidos grasos omega-6 de tal manera que la relación (p/p) de la cantidad de ácidos grasos omega-3 en la preparación a la cantidad de ácidos grasos omega-6 en la preparación (ácidos grasos omega-3: ácidos grasos omega-6) es más de 11.
- La presente invención proporciona una composición nutricional, farmacéutica o nutracéutica o un alimento funcional o médico que comprende cualquiera de las preparaciones descritas anteriormente.
- La presente invención proporciona preparaciones, de acuerdo con una cualquiera de las preparaciones descritas anteriormente, para uso en uno o más de: tratamiento de una enfermedad cardiovascular (CVD), tratamiento de enfermedad cognitiva, tratamiento de enfermedad inflamatoria, tratamiento de obesidad, tratamiento de obesidad abdominal, prevención de CVD, prevención de enfermedades cognitivas, prevención de enfermedades inflamatorias, prevención de la obesidad, prevención de la obesidad abdominal, reducción de la hipertensión arterial, reducción de la frecuencia cardíaca, reducción de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácidos grasos saturados, reducción de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido palmítico, aumento de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido alfa-linolénico (ALA) y aumento de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido esteárico en plasma sanguíneo.

La presente invención proporciona preparaciones, de acuerdo con una cualquiera de las preparaciones descritas anteriormente, para uso en un método para uno o más de: tratamiento de una enfermedad cardiovascular (CVD), prevención de CVD, tratamiento de enfermedades cognitivas, tratamiento de enfermedades inflamatorias, tratamiento de la obesidad, tratamiento de la obesidad abdominal, prevención de enfermedades cognitivas, prevención de enfermedades inflamatorias, prevención de la obesidad, prevención de la obesidad abdominal, reducción de la presión arterial alta, reducción de la frecuencia cardíaca, reducción de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácidos grasos saturados, reducción de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido palmítico, aumento de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido alfa-linolénico (ALA) y aumento de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido esteárico.

La presente invención proporciona preparaciones, de acuerdo con una cualquiera de las preparaciones descritas anteriormente, para tratar o prevenir una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en: enfermedad cardiovascular (CVD), enfermedad cognitiva, enfermedad inflamatoria, obesidad, obesidad abdominal, presión arterial alta, frecuencia cardíaca alta, concentraciones en plasma sanguíneo altas de ácidos grasos saturados, concentraciones en plasma sanguíneo altas de ácido palmítico, concentraciones en plasma sanguíneo bajas de ácido alfa-linolénico (ALA) y concentraciones en plasma sanguíneo bajas de ácido esteárico.

La presente invención proporciona preparaciones, de acuerdo con una cualquiera de las preparaciones descritas anteriormente, para uso en la fabricación de una composición farmacéutica, un suplemento dietético, un alimento médico, una composición nutricional o neutracéutica para uno o más de: tratamiento de una enfermedad cardiovascular (CVD), tratamiento de enfermedades cognitivas, tratamiento de enfermedades inflamatorias, tratamiento de obesidad, tratamiento de obesidad abdominal, prevención de enfermedades cardiovasculares, prevención de enfermedades cognitivas, prevención de enfermedades inflamatorias, prevención de obesidad, prevención de obesidad abdominal, reducción de la presión arterial alta, reducción de la frecuencia cardíaca, reducción de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácidos grasos saturados, reducción de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido palmítico, aumento de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido alfa-linolénico (ALA) y aumento de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido esteárico.

La presente invención proporciona un método para uno o más de: tratamiento de una enfermedad cardiovascular (CVD), tratamiento de enfermedad cognitiva, tratamiento de enfermedad inflamatoria, tratamiento de obesidad, tratamiento de obesidad abdominal, prevención de CVD, prevención de enfermedad cognitiva, prevención de enfermedad inflamatoria, prevención de obesidad, prevención de la obesidad abdominal, reducción de la presión arterial alta, reducción de la frecuencia cardíaca, reducción de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácidos grasos saturados, reducción de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido palmítico, aumento de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido alfa-linolénico (ALA) y aumento de las concentraciones en plasma sanguíneo de ácido esteárico, que comprende administrar una cantidad efectiva de cualquiera de las preparaciones descritas anteriormente a un sujeto que lo necesite.

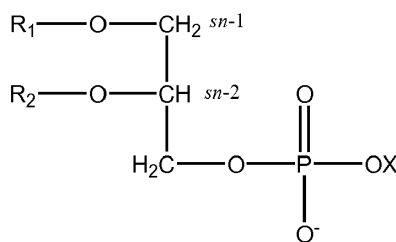
Descripción detallada de la invención

El aceite de krill se asocia con un efecto positivo sobre los factores de riesgo metabólico, tales como la reducción de los niveles de lípidos plasmáticos, la reducción del nivel de colesterol, la reducción del nivel de glucosa en sangre, la reducción del peso, la reducción de la grasa hepática y la reducción de la presión arterial. El aceite de krill también se asocia con la reducción de la inflamación y la gravedad de las enfermedades inflamatorias. Además, el aceite de krill está asociado con una función cognitiva mejorada, tiene un potencial antidepresivo y está relacionado con la mejora de los síntomas del síndrome premenstrual.

La presente invención proporciona preparaciones específicas que comprenden aceite de krill en donde la relación (p/p) de la cantidad de fosfolípidos en las preparaciones a la cantidad de ácidos grasos omega-3 en las preparaciones es de 0.5 a 1.6, que son sorprendentemente más efectivas que los aceites de krill convencionales aceites de krill para reducir los factores de riesgo metabólico y los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares tales como el peso corporal alto, la presión arterial alta, la frecuencia cardíaca alta, el nivel alto de ácido palmítico en la sangre y la relación alta de ácidos grasos saturados a ácidos grasos insaturados, y al aumentar los niveles de ácido esteárico y ácido alfa linolénico en la sangre.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a la obtención de un efecto farmacológico y fisiológico deseado sobre el sujeto, incluyendo profiláctico en términos de "prevención" o prevención parcial del desarrollo de una afección o síntomas no deseados y/o terapéuticos en términos de "curado" curado parcial o completo de una condición no deseada ya existente. El término "tratar" se usa dentro del contexto de esta solicitud como tratamiento de sujetos que son bien sea sanos o que sufren un trastorno, enfermedad o afección fisiológica/médica.

Como se usa en el presente documento, los términos "fosfolípidos" deben entenderse que abarcan un lípido de la fórmula general:



en la que los sustituyentes, R1 (sustituyente en la posición sn-1) y R2 (sustituyente en la posición sn-2), son independientes entre sí y se seleccionan de H o un grupo acilo seleccionado de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, y X representa una unidad estructural seleccionada de serina, colina, etanolamina, inositol, glicerol e hidrógeno.

Como se usa en el presente documento, se debe entender que el término "ácido graso" abarca un ácido carboxílico con una cola (cadena) alifática larga no ramificada, que está saturada o insaturada que tiene un enlace insaturado (ácidos grasos monoinsaturados) o dos o más enlaces insaturados (ácidos grasos poliinsaturados). Cuando se hace referencia a un "ácido graso acilo", debe entenderse que abarca un radical -C(=O)-R en donde R es una cola alifática larga no ramificada, que está bien sea saturada o insaturada que tiene un enlace insaturado (ácidos grasos monoinsaturados) o dos o más enlaces insaturados (ácidos grasos poliinsaturados).

Ejemplos no limitantes de ácidos grasos saturados incluyen: ácido butírico (ácido butanoico, C4:0), ácido caproico (ácido hexanoico, C6:0), ácido caprílico (ácido octanoico, C8:0), ácido cáprico (ácido decanoico, C10:0), ácido láurico (ácido dodecanoico, C12:0), ácido mirístico (ácido tetradecanoico, C14:0), ácido palmítico (ácido hexadecanoico, C16:0), ácido esteárico (ácido octadecanoico, C18:0), ácido araquídico (ácido eicosanoico, C20:0), ácido behénico (ácido docosanoico C22:0).

Ejemplos no limitantes de ácidos grasos insaturados incluyen: ácido miristoleico (C14:1, ω-5), ácido palmitoleico (C16:1, ω-7), ácido oleico (C18:1, ω-9), ácido linoleico (C18:2, ω-6), ácido linolénico (C18:3) [ácido alfa-linolénico (C18:3, ω-3), ácido gamma-linolénico (C18:3, ω-6)], ácido eicosenoico (C20:1, ω-9), ácido araquidónico (C20:4, ω-6), ácido eicosapentaenoico (C20:5, ω-3), ácido erúico (C22:1, ω-9), ácido docosapentanoico (C22:5, ω-3), ácido docosahexaenoico (C22:6, ω-3), ácido nervónico (C24:1, ω-9).

Cuando se hace referencia a un "... [ácido graso] conjugado con fosfolípido ...", debe entenderse que abarca un fosfolípido en donde un ácido graso acilo está conjugado en la posición sn-1 y/o la posición sn-2 del esqueleto de fosfolípidos (a través del átomo de oxígeno de glicerol).

La presente invención proporciona preparaciones que comprenden al menos 30% (p/p) de fosfolípidos, preferiblemente al menos 35% (p/p) más preferiblemente al menos 40% (p/p) y lo más preferiblemente al menos 42% (p/p) o 45% (p/p).

En una realización de la presente invención, la relación (p/p) de la cantidad de fosfolípidos en la preparación a la cantidad de ácidos grasos omega-3 en la preparación es de 0.5 a 1.6, preferiblemente de 0.6 a 1.5, más preferiblemente de 0.7 a 1.4, incluso más preferiblemente de 0.8 a 1.2 y lo más preferiblemente de 0.8 a 1 o de 0.9 a 1.

En otra realización de la presente invención, la relación (p/p) de la cantidad de fosfolípidos en la preparación a la suma de la cantidad de EPA en la preparación y la cantidad de DHA en la preparación es de 0.7 a 2.3, preferiblemente de 0.75 a 1.75, más preferiblemente 0.9 a 1.5 y lo más preferiblemente 0.9 a 1.3 o 1 a 1.3.

De acuerdo con otra realización, la concentración de c16 (ácido palmítico) en la preparación es menor de 15% (p/p), preferiblemente menor de 14% (p/p) o 13% (p/p), más preferiblemente menor de 10% (p/p) y más preferiblemente menos del 9% (p/p) u 8% (p/p).

De acuerdo con otra realización, la relación (p/p) de la cantidad de ácidos grasos saturados en la preparación a la cantidad de ácidos grasos insaturados en la preparación es menor de 0.5, preferiblemente menor de 0.45, más preferiblemente menor de 0.4, incluso más preferiblemente menor de 0.35, y lo más preferiblemente menor de 0.3 o 0.2.

De acuerdo con una realización, la preparación de la invención comprende más del 20% de ácidos grasos omega-3 (p/p), preferiblemente más del 30% (p/p), más preferiblemente más del 40% (p/p), incluso más preferiblemente más del 45% (p/p) y lo más preferiblemente más del 50% (p/p).

En otra realización, la concentración de colesterol en la preparación de la invención es menor de 1.5% (p/p), preferiblemente menor de 1.2% (p/p), más preferiblemente menor de 1.0% (p/p), incluso más preferiblemente menor de 0.7% (p/p) y lo más preferiblemente menor de 0.5% (p/p).

De acuerdo con otra realización, la relación (p/p) de la cantidad de ácidos grasos omega-3 unidos a los fosfolípidos en la preparación a la cantidad de ácidos grasos omega-3 unidos a los lípidos neutros en la preparación es menor de 0.9, preferiblemente menor de 0.75, más preferiblemente menor de 0.6, más preferiblemente menor de 0.4.

- 5 De acuerdo con otra realización, la relación (p/p) de la suma de la cantidad de EPA en la preparación y la cantidad de DHA en la preparación a la cantidad de ácido mirístico (C14) en la preparación es más de 4, preferiblemente más de 10, más preferiblemente más de 12, incluso más preferiblemente más de 15, lo más preferiblemente más de 20.

De acuerdo con aún otra realización, la relación (p/p) de la cantidad de ácidos grasos omega-3 en la preparación a la cantidad de ácido mirístico (C14) en la preparación es más de 5, preferiblemente más de 10, más preferiblemente más de 15, incluso más preferiblemente más de 20, lo más preferiblemente más de 30.

- 10 De acuerdo con aún otra realización, la relación (p/p) de la suma de la cantidad de EPA en la preparación y la cantidad de DHA en la preparación a la cantidad de ácidos grasos omega-6 en la preparación es más de 9, preferiblemente más de 13, más preferiblemente más de 18, incluso más preferiblemente más de 20, lo más preferiblemente más de 22.

- 15 De acuerdo con otra realización, la relación (p/p) de la cantidad de ácidos grasos omega-3 en la preparación a la cantidad de ácidos grasos omega-6 en la preparación es más de 11, preferiblemente más de 13 o 15, más preferiblemente más de 18 o 20, lo más preferiblemente más de 25.

- 20 La preparación de la invención puede fabricarse a partir de aceite de krill como sigue. Para este proceso, se puede utilizar cualquier aceite de krill que contenga fosfolípidos y ácidos grasos omega-3. Opcionalmente, el aceite de krill puede obtenerse mediante extracción con solvente orgánico de biomasa de krill, mientras que la biomasa de krill puede estar en forma de harina o en forma de krill fresco o congelado, o en forma de krill fresco o congelado que fue procesado por cocción y decantación para eliminar parte del contenido de agua.

- 25 El aceite de krill se procesa para aumentar la concentración de fosfolípidos por fraccionamiento con un solvente. Para esta etapa, puede usarse cualquier solvente, o una mezcla de uno o más solventes, que permita la separación de una fase que contenga fosfolípidos a una concentración más alta que en el aceite de krill original. Los solventes opcionales son hexano, heptano, acetona, etanol o agua. El aceite de krill se mezcla con un solvente, o una mezcla de uno o más solventes, y se obtiene una fase rica en fosfolípidos, opcionalmente por separación de fases por gravedad, por centrifugación o por filtración. Opcionalmente, los fosfolípidos de krill pueden enriquecerse a partir del aceite de krill mediante purificación de membrana en la que el aceite de krill puede disolverse en un solvente orgánico, preferiblemente hexano o heptano, y el aceite de krill disuelto puede pasar a través de membranas en las que los fosfolípidos se concentrarán en el lado concentrado de las membranas, mientras que algunos de los otros lípidos pasarán selectivamente a la membrana permeada. Los solventes se eliminan opcionalmente de la fase rica en fosfolípidos obtenida, opcionalmente por evaporación de los solventes, preferiblemente bajo presión reducida. Los solventes también pueden eliminarse después de la siguiente etapa del proceso en la que la fracción rica en fosfolípidos se mezcla con otros aceites.

- 35 La etapa de concentración de fosfolípidos se repite opcionalmente una o más veces para lograr el contenido deseado de fosfolípidos: la fase rica en fosfolípidos se mezcla opcionalmente de nuevo con uno o más solventes como se indicó anteriormente, y se obtiene una fase adicionalmente enriquecida con fosfolípidos, opcionalmente mediante separación de fases por gravedad, por centrifugación o por filtración. Opcionalmente, la fase rica en fosfolípidos se puede enriquecer adicionalmente mediante purificación de membrana en la que se puede disolver en un solvente orgánico, preferiblemente hexano o heptano, y la solución se puede pasar a través de membranas en las que los fosfolípidos se concentrarán en el lado concentrado de las membranas mientras algunos de los otros lípidos pasarán selectivamente al permeado de la membrana. Los solventes se eliminan opcionalmente de la fase rica en fosfolípidos, opcionalmente por evaporación de los solventes, preferiblemente bajo presión reducida. Los solventes también pueden eliminarse después de la siguiente etapa del proceso en la que la fracción rica en fosfolípidos se mezcla con otros aceites.

- 45 La preparación de aceite de krill que contiene una alta concentración de fosfolípidos se mezcla entonces con uno o más aceites que contienen ácidos grasos omega 3 para preparar la formulación final de la invención. Los aceites que se usan para esta etapa del proceso de formulación se derivan opcionalmente de pescado, aceite de pescado con triglicéridos, aceite de pescado con ésteres de etilo, krill, camarones, aceites vegetales u otras fuentes conocidas. Opcional y preferiblemente, el aceite de pescado se usa para mezclar con fosfolípidos. Opcional y preferiblemente, los aceites contienen más del 30% p/p de ácidos grasos omega 3, más preferiblemente más del 40% de ácidos grasos omega 3, incluso más preferiblemente más del 55% de ácidos grasos omega 3, y lo más preferiblemente más del 70% de ácidos grasos omega 3. El aceite de krill enriquecido con fosfolípidos se disuelve opcionalmente en solventes orgánicos (tales como hexano, etanol, acetona o mezclas de los mismos) en el momento de la mezcla con el aceite que contiene ácidos grasos omega 3. Los solventes que se usan pueden ser los solventes que quedan de la etapa de concentración de fosfolípidos u otros solventes que se agregan para la etapa de formulación. En caso de que se utilicen solventes, se eliminan después de la etapa de mezcla. La eliminación del solvente se realiza preferiblemente por evaporación a presión reducida. Opcionalmente, el aceite de krill enriquecido con fosfolípidos se seca de solventes antes de la etapa de formulación y se mezcla con aceite que contiene omega-3 "tal como está", sin disolución adicional.

La relación en peso entre el aceite de krill que contiene una alta concentración de fosfolípidos y el aceite omega-3 está determinada por las concentraciones deseadas de fosfolípidos, EPA, DHA y omega-3 en la preparación final de la invención.

- 5 La preparación de la presente invención puede estar en forma de aceite fluido, polvo, gránulos, cera, pasta, aceite o emulsión acuosa, y cualquier otra forma que permita su uso. En un aspecto adicional de la presente invención, la preparación de aceite de krill se usa junto con o es parte de una composición nutricional, farmacéutica o nutracéutica o un alimento funcional o médico.

- 10 Una composición nutricional como se usa en el presente documento puede ser cualquier composición nutricional que incluya, pero no se limite a, sustituto de grasa de leche humana, fórmula infantil, fórmula para adultos, productos lácteos, leche en polvo, bebidas, helados, galletas, productos de soja, panadería, pastelería y pan, salsa, sopa, comida preparada, comida congelada, condimento, confitería, aceites y grasas, margarina, productos para untar, relleno, cereal, producto instantáneo, comida infantil, comida para niños pequeños, barras, tentempiés, dulces y productos de chocolate.

- 15 Las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas pueden estar en cualquiera de las muchas formas de administración de dosificaciones usadas comúnmente en la técnica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades de dosificación discretas, tales como píldoras, tabletas, gránulos, grageas o cápsulas, o como un polvo o gránulos, o como una solución, suspensión o elixir. Las vías de administración adecuadas para las composiciones de la presente invención son la administración oral, bucal, sublingual, administración a través de un tubo de alimentación, administración tópica, transdérmica o parenteral (incluida la administración subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En una realización, los compuestos se administran por vía oral.

- 20 Una composición nutracéutica como se usa en el presente documento puede ser cualquier nutracéutico, que puede ser cualquier sustancia que pueda considerarse como un alimento o parte de un alimento y proporcione beneficios médicos o de salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades o trastornos. Tales composiciones nutracéuticas incluyen, pero no se limitan a, un aditivo alimentario, un suplemento alimenticio, un suplemento dietético, alimentos genéticamente modificados tales como, por ejemplo, verduras, productos herbales y alimentos procesados tales como cereales, sopas y bebidas y alimentos funcionales estimulantes, alimentos medicinales y productos farmacéuticos. Los suplementos dietéticos pueden administrarse en forma de cápsulas de gel blando, tabletas, jarabes y otros sistemas conocidos de administración de suplementos dietéticos.

- 30 Un alimento funcional como se usa en el presente documento puede ser cualquier alimento funcional, que incluye, pero no se limita a, productos lácteos, helados, galletas, productos de soja, panadería, pastelería, pasteles y pan, productos instantáneos, salsa, sopa, alimentos preparados, alimentos congelados, condimentos, productos de confitería, aceites y grasas, margarina, productos para untar, rellenos, cereales, productos instantáneos, bebidas y batidos, alimentos infantiles, barras, tentempiés, dulces y productos de chocolate.

- 35 La dosis exacta y el régimen de administración de la composición dependerán necesariamente del efecto terapéutico que se logre y pueden variar con la fórmula particular, la vía de administración y la edad y el estado del sujeto individual a quien se le administrará la composición.

- 40 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas en las que la preparación se mezcla con agentes auxiliares (farmacéuticamente) aceptables, y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los agentes auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los destinatarios de los mismos. En una realización de la presente invención, una composición farmacéutica de la presente invención comprende además al menos un agente farmacéuticamente activo adicional. Las composiciones farmacéuticas y nutracéuticas pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de asociar los ingredientes con cualquier agente auxiliar. Los agentes auxiliares, también llamados ingredientes accesorios, incluyen aquellos convencionales en la técnica, tales como vehículos, agentes de relleno, aglutinantes, diluyentes, desecantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes y agentes humectantes.

Las composiciones farmacéuticas y nutracéuticas de la invención pueden comprender además fibras comestibles, aroma, ingredientes de sabor e ingredientes que controlan las propiedades físicas y organolépticas.

- 50 En otro de sus aspectos, la invención proporciona una preparación de la invención para uso en la reducción de factores de riesgo de CVD, y/o tratar o prevenir la CVD, y/o mejorar una afección en un sujeto que padece CVD y/o mejorar una afección en un sujeto que padece enfermedad o trastorno cognitivo, y/o tratar o prevenir enfermedad o trastorno cognitivo, y/o tratar o prevenir inflamación o enfermedad inflamatoria y/o mejorar una afección en un sujeto que sufre inflamación o enfermedad o trastorno inflamatorio y/o tratar o prevenir la depresión y/o mejorar una afección en un sujeto que padece depresión y/o tratar o prevenir el síndrome premenstrual y/o mejorar una afección en un sujeto que padece el síndrome premenstrual.

En algunas realizaciones de la invención, dicho sujeto es un niño pequeño. En algunas realizaciones de la invención, dicho sujeto es un niño. En otras realizaciones, dicho sujeto es un adulto (que incluye un hombre, una mujer en edad

de procrear antes o después de la gestación, un adolescente, un sujeto mayor de edad avanzada). En otras realizaciones, dicho sujeto es una mujer embarazada o lactante.

En una realización, la invención proporciona una preparación de la invención para uso en uno o más de: reducción de peso, disminución de la presión sanguínea, reducción de la frecuencia cardíaca y mejora del perfil de lípidos en suero.

- 5 En una realización de la invención, la mejora del perfil lipídico incluye uno o más de: aumentar al menos uno de ácidos grasos omega-3, que incluye EPA, DHA y ALA, así como ácido esteárico y reducir los ácidos grasos insaturados, incluido el ácido palmítico.

10 Debe entenderse que el término "factores de riesgo de CVD" como se usa en el presente documento abarca, entre otros, niveles elevados de LDL en sangre o colesterol total o triglicéridos, colesterol HDL bajo en suero, homocisteína en suero elevada, presión arterial alta, inflamación, diabetes y sobrepeso y obesidad (NHLBI. (2011) What Are Coronary Heart Disease Risk Factors?).

15 El término "CVD" como se usa en el presente documento debe entenderse que abarca cualquier enfermedad o trastorno cardiovascular. Ejemplos no limitantes de tal enfermedad o trastorno cardiovascular incluyen enfermedad cardíaca reumática, enfermedad valvular cardíaca, aneurisma, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, angina, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad cardíaca coronaria, infarto de miocardio, muerte súbita, enfermedad cerebrovascular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, cardiomiopatía, enfermedad pericárdica, cardiopatía congénita e insuficiencia cardíaca.

20 Debe entenderse que el término "enfermedad o trastorno cognitivo" como se usa en el presente documento abarca cualquier enfermedad o trastorno cognitivo. Ejemplos no limitantes de tal enfermedad o trastorno cognitivo son: Trastorno por Déficit de Atención (ADD), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), dislexia, deterioro de la memoria y trastornos del aprendizaje asociados a la edad, amnesia, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo no demente, enfermedad pre-Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome pre-demencia, demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo, deterioro mental moderado, deterioro mental como resultado del envejecimiento, afecciones que influyen en la intensidad de las ondas cerebrales y/o utilización de glucosa cerebral, estrés, ansiedad, depresión, trastornos de conducta, deterioro de la concentración y la atención, deterioro del estado de ánimo, bienestar general cognitivo y mental, trastornos neurodegenerativos, trastornos hormonales, trastornos cognitivos causados por conmoción cerebral o lesión cerebral traumática o cualquier combinación de los mismos. En una realización específica, el trastorno cognitivo es el deterioro de la memoria.

30 Debe entenderse que el término "enfermedad inflamatoria", como se usa en el presente documento, abarca cualquier enfermedad o trastorno inflamatorio. Ejemplos no limitantes de tal enfermedad o trastorno inflamatorio incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, asma, prostatitis, colitis, enfermedad de Crohn, dermatitis, diverticulitis, glomerulonefritis, cistitis intersticial, síndrome del intestino irritable, nefritis, enfermedad inflamatoria pélvica, periodontitis, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplante y vasculitis.

35 Debe entenderse que el término "mejorar una afección" como se usa en el presente documento abarca: mejorar los síntomas no deseados asociados con una enfermedad, trastorno o afección patológica; prevenir la manifestación de los síntomas antes de que ocurran; ralentizando la progresión de una enfermedad o trastorno; ralentizar el deterioro de una enfermedad o trastorno; ralentizar el daño irreversible causado en una etapa progresiva (o crónica) de una enfermedad o trastorno; retrasar la aparición de una enfermedad o trastorno (progresivo); reducir la gravedad de una enfermedad o trastorno; curar una enfermedad o trastorno; evitar que ocurra una enfermedad o trastorno por completo (por ejemplo, en un individuo generalmente propenso a la enfermedad) o una combinación de cualquiera de los anteriores.

45 La cantidad efectiva de la preparación reivindicada en este documento es la dosis de esta preparación que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de las afecciones y enfermedades divulgadas. Un experto en la técnica reconocería que la cantidad efectiva puede variar, por ejemplo, dependiendo de factores conocidos tales como las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de la preparación inventiva y su modo y vía de administración; la edad, sexo, salud y peso del sujeto que recibe la preparación; la frecuencia del tratamiento y el efecto deseado; y el tipo de tratamiento concurrente. Una persona experta en la técnica también reconocería que la cantidad efectiva, o dosis, de la preparación puede determinarse con base en las divulgaciones en esta solicitud de patente y el conocimiento común en la técnica.

50 La cantidad de la preparación que será efectiva en el tratamiento y/o manejo de las afecciones y enfermedades divulgadas en este documento puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar. Los ensayos in vitro o in vivo pueden emplearse opcionalmente para ayudar a identificar rangos de dosificación óptimos.

Todos los documentos de patentes y artículos de investigación científica mencionados anteriormente se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

55 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención, pero no deben interpretarse para limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1

Composición lipídica de las preparaciones de acuerdo con la invención en comparación con el aceite de kril convencional

5

Tabla 1

	Preparación de la invención A	Preparación de la invención B	Preparación de la invención C	Preparación de la invención D	Preparación de la invención E	Aceite de kril convencional
Fosfolípidos (p/p)	42%	42%	40%	40%	40%	40%
Fosfolípidos: Ácidos grasos omega-3	1.38	1.22	0.98	0.8	0.985	1.9
Fosfolípidos: EPA+DHA	1.69	1.52	1.13	0.91	1.14	2.18
Ácido palmítico (p/p)	12.7%	14.2%	7.5%	10.3%	8.42%	15.1%
Ácidos grasos saturados: ácidos grasos saturados	0.42	0.41	0.19	0.22	0.22	0.55
EPA+DHA: C14	4.94	6.11	19.09	35.81	22.5	2.63
Ácidos grasos omega-3: C14	6.15	7.51	21.69	41.20	26.04	3.58
EPA+DHA: Omega-6	9.90	14.41	16.70	34.62	13.4	9.22
Omega-3: Omega-6	12.32	17.72	18.97	39.83	15.5	12.53

Ejemplo 2

Eficacia de la preparación de la invención en comparación con el aceite de kril convencional

- 10 Diseño experimental: se reclutaron veinte sujetos humanos sanos para un ensayo cruzado de dos fases. Durante la primera fase de tratamiento de 4 semanas, los sujetos recibieron 3 gramos de aceite de kril convencional (proporcionando 600 mg de PUFA omega-3 (188 mg de DHA y 337 mg de EPA) y 1200 mg de fosfolípidos de kril) o 1.5 gramos de preparación E (Tabla 1) (que proporciona 600 mg de omega-3 PUFA (207 mg de DHA y 321 mg de EPA) y 600 mg de fosfolípidos de kril) por día.
- 15 Después de una fase de lavado de 8 semanas, el sujeto recibió uno de los dos regímenes de tratamiento antes mencionados durante otras 4 semanas. Todos los sujetos completaron las 2 fases del estudio con un cumplimiento del 95% en términos de consumo de las cápsulas de tratamiento.

- 20 Medidas antropométricas después del consumo de aceite de kril frente a la preparación de la invención. Las medidas antropométricas se realizaron al inicio y al final de cada fase de intervención (Tabla 2). Se observó una disminución estadísticamente significativa en el peso corporal después de 4 semanas de consumo de la preparación de la invención en comparación con el aceite de kril convencional. Además, las mediciones de BMI y circunferencia de cintura también

demonstraron una reducción después de la administración de la preparación de la invención. Adicionalmente, la presión arterial (sistólica y diastólica) y la frecuencia cardíaca se redujeron también después de la administración de la preparación de la invención en comparación con la administración convencional de aceite de kril.

Tabla 2 (medidas antropométricas)

Parámetro	Tratamiento	Línea base	Punto final	% de cambio	Cambio (Diferencia)
Peso corporal (Kg)	Aceite de kril	67.53±2.75	67.96±2.63	0.88±0.78	0.43±0.37
	Preparación E	67.99±2.77	67.74±2.73	-0.29±0.35*	-0.25±0.22*
BMI (kg/m ²)	Aceite de kril	23.62±0.68	23.75±0.63	0.76±0.81	0.13±0.15
	Preparación E	23.79±0.71	23.69±0.71	-0.37±0.35	-0.10±0.08
Cintura (cm)	Aceite de kril	77.95±1.98	78.20±1.93	0.38±0.42	0.25±0.27
	Preparación E	78.25±2.03	77.81±2.05	-0.56±0.44	-0.43±0.37
Cadera (cm)	Aceite de kril	92.04±1.19	92.45±1.14	0.47±0.38	0.41±0.34
	Preparación E	92.69±1.22	92.92±1.20	0.27±0.30	0.23±0.28
Relación cintura /cadera	Aceite de kril	0.85±0.02	0.84±0.02	-0.13±0.51	0.00±0.00
	Preparación E	0.84±0.02	0.84±0.02	-0.91±0.36	-0.01±0.00
BP sistólica (mmHg)	Aceite de kril	106.80±2.63	108.14±2.00	1.67±1.32	1.35±1.39
	Preparación E	106.35±2.45	103.97±2.73*	-2.17±1.49	-2.38±1.56
BP diastólica (mmHg)	Aceite de kril	71.45±1.69	72.53±1.32	1.89±1.27	1.09±0.88
	Preparación E	71.17±1.96	70.5±1.86	-0.57±1.75	-0.67±1.34
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	Aceite de kril	71.35±2.43	70.25±1.72	-0.20±2.83	-1.10±2.07
	Preparación E	73.25±2.23	69.1±1.74	-4.91±2.16	-4.15±1.70
*indica diferencias estadísticamente significativas entre el aceite de kril y la preparación de la invención (preparación E)					
Los valores se expresan como Media ± SEM. n=20.					

5

El efecto de la preparación E sobre la composición de ácidos grasos en plasma de los sujetos de prueba en comparación con el efecto del aceite de kril convencional sobre el mismo: se extrajeron los lípidos totales en plasma usando el método Folch (Folch, J., Lees, M., and Sloane Stanley, G. H. (1957) A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. J Biol Chem 226, 497-509) que involucraba cloroformo-metanol (2:1, v/v) que contenía 0.01% de BHT (Sigma- Aldrich, Oakville, ON, Canadá) y ácido heptadecanoico como patrón interno (Sigma-Aldrich, Oakville, ON, Canadá). Los ácidos grasos extraídos se metilaron con HCl metanólico. Los ésteres metílicos de ácidos grasos se separaron en una columna Supelcowax 10 (30 mx 0.25 mm con un espesor de película de 0.25 mm; Supelco, Bellefonte, PA, EE. UU.) Utilizando un cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización de llama (Bruker 430). El horno se programó de 70 a 240 grados C con las siguientes etapas de temperatura (70 grados C durante 2 minutos, aumento de 30 grados C/min, 180 grados C durante 1 minuto, aumento de 10

10

15

- 5 grados/min, 200 grados C durante 2 min, aumento de 2 grados C/min, 220 grados C durante 4 min, aumento de 20 grados/min, 240 grados durante 6 min). Las muestras se analizaron con una relación de división 20:1; se usó helio como gas portador con una tasa de flujo de columna de 1.0 ml/min. Las temperaturas del inyector y el detector se establecieron en 270 y 290 grados C, respectivamente. Los ácidos grasos individuales se identificaron mediante comparación con estándares conocidos (NuChek Prep, Inc., Elysian, MN, EE. UU.). Las concentraciones de ácidos grasos individuales se calcularon de acuerdo con el área pico en relación con el área total y se expresaron como el porcentaje de ácidos grasos totales (es decir, g/100 g).

Tabla 3 (dosis diaria de ácidos grasos administrados en las preparaciones analizadas)

Concentración de ácidos grasos (g/100g)	Dosis diaria de ácidos grasos	
	Aceite de krill	Preparación de la invención (E)
C16 (Palmítico)	0.45	0.13
C18 (Estéarico)	0.03	0.01
C18:3n3 (alfa-linolénico)	0.05	0.01
C20:2n6 (Eicosadienoico)	0.00	0.00
C20:5n3 (Eicosapentaenoico)	0.35	0.36
C22 (Behénico)	0.00	0.00
C22:5n3 (Docosapentaenoico)	0.01	0.03
C22:6n3 (Docosahexaenoico)	0.21	0.25
Ácidos grasos omega-3 totales	0.75	0.70
Ácidos grasos omega-6 totales	0.06	0.03
Ácidos grasos saturados totales	0.74	0.17
PUFA total	0.83	0.73

- 10 Tabla 4 (cambio de la concentración de ácidos grasos en plasma de sujetos de prueba después de la administración de aceite de krill convencional en comparación con la administración de la preparación de la invención)

Concentración de ácidos grasos (g/100g)	Cambio en% FA en plasma/FA total	
	Suplemento de aceite de krill	Suplemento de la preparación de la invención (E)
C16 (Palmítico)	-0.37	-2.09*
C18 (Estéarico)	-0.04	0.12*
C18:3n3 (alfa-linolénico)	-0.05	0.10*
C20:2n6 (Eicosadienoico)	0.00	0.03*
C20:5n3 (Eicosapentaenoico)	1.26	1.22

Concentración de ácidos grasos (g/100g)	Cambio en% FA en plasma/FA total	
	Suplemento de aceite de krill	Suplemento de la preparación de la invención (E)
C22 (Behénico)	-0.04	-0.12*
C22:5n3 (Docosapentaenoico)	0.15	0.22*
C22:6n3 (Docosahexaenoico)	1.02	1.29*
Ácidos grasos omega-3 totales	2.38	2.72
Ácidos grasos omega-6 totales	-0.68	-2.48*
Ácidos grasos saturados totales	-0.56	-3.16*
PUFA total	1.70	0.25*
* diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (p <0.05). FA = Ácidos grasos.		

Como se puede ver en la Tabla 4, los niveles de ácido esteárico en el plasma de los sujetos de prueba disminuyeron después de la ingesta de aceite de krill. Sorprendentemente, el consumo de la preparación de la invención dio como resultado un aumento significativo en los niveles plasmáticos de ácido esteárico, aunque el aceite de krill de control administrado contiene niveles de ácido esteárico más altos que la preparación de acuerdo con la invención (Tabla 3). De manera similar, los niveles plasmáticos de ALA se redujeron después del consumo de aceite de krill, pero aumentaron después del consumo de la preparación de la invención. El cambio en los niveles plasmáticos de ALA entre los grupos fue estadísticamente significativo, aunque la preparación de la invención contenía solo una quinta parte de la cantidad de ALA que se encuentra en el aceite de krill convencional (Tabla 3).

Adicionalmente, el consumo de aceite de krill, que proporciona 0.74 g de ácidos grasos saturados por día (Tabla 3), dio como resultado una disminución en el nivel plasmático de ácidos grasos saturados y especialmente de ácido palmítico (Tabla 4). El consumo de la preparación de la invención, que proporciona una dosis diaria de 0.17 g de ácidos grasos saturados (Tabla 3), dio como resultado una disminución en los niveles plasmáticos de ácidos grasos saturados, específicamente ácido palmítico, que fueron al menos 5 veces más bajos que el niveles después del consumo convencional de aceite de krill (Tabla 4).

REIVINDICACIONES

1. Una preparación que comprende aceite de Krill, en donde la preparación contiene una cantidad de fosfolípidos y una cantidad de ácidos grasos omega-3, de tal manera que la relación (p/p) de la cantidad de fosfolípidos a la cantidad de ácidos grasos omega-3 es 0.5 a 1.6, en donde la concentración de ácido palmítico en la preparación es menor de 15% (p/p), en donde la preparación contiene una cantidad de ácidos grasos saturados y una cantidad de ácidos grasos insaturados de tal manera que la relación (p/p) de la cantidad de ácidos grasos saturados a la cantidad de ácidos grasos insaturados es menor de 0.5, y en donde la preparación contiene una cantidad de EPA, una cantidad de DHA y una cantidad de ácido mirístico de tal manera que la relación (p/p) de la suma de la cantidad de EPA y la cantidad de DHA a la cantidad de ácido mirístico es más de 4.
2. La preparación de la reivindicación 1, en donde la concentración de fosfolípidos en la preparación es al menos 30% (p/p).
3. La preparación de la reivindicación 1, en donde la preparación contiene una cantidad de EPA y una cantidad de DHA de tal manera que la relación (p/p) de la cantidad de fosfolípidos a la suma de la cantidad de EPA y la cantidad de DHA es 0.7 a 2.3.
4. La preparación de la reivindicación 1, en donde la concentración de ácidos grasos omega-3 en la preparación es más del 20% (p/p).
5. La preparación de la reivindicación 1, en donde la concentración de colesterol en la preparación es menor de 1.5% (p/p).
6. La preparación de la reivindicación 1, en donde la preparación contiene una cantidad de ácidos grasos omega-3 unidos a fosfolípidos y una cantidad de ácidos grasos omega-3 unidos a lípidos neutros de tal manera que la relación (p/p) de la cantidad de ácidos grasos omega-3 unidos a fosfolípidos a la cantidad de ácidos grasos omega-3 unidos a lípidos neutros es menor de 0.9.
7. La preparación de la reivindicación 1, en donde la preparación contiene una cantidad de ácidos grasos omega-3 y una cantidad de ácido mirístico de tal manera que la relación (p/p) de la cantidad de ácidos grasos omega-3 a la cantidad de ácido mirístico es más de 5.
8. La preparación de la reivindicación 1, en donde la preparación contiene y una cantidad de EPA, una cantidad de DHA y una cantidad de ácidos grasos omega-6 de tal manera que la relación (p/p) de la suma de la cantidad de EPA y la cantidad de DHA a la cantidad de ácidos grasos omega-6 es más de 9.
9. La preparación de la reivindicación 1, en donde la preparación contiene una cantidad de ácidos grasos omega-3 y una cantidad de ácidos grasos omega-6 de tal manera que la relación (p/p) de la cantidad de ácidos grasos omega-3 a la cantidad de ácidos grasos omega-6 es más de 11.
10. Una composición farmacéutica o nutracéutica o alimento médico que comprende la preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso como medicamento.
11. La preparación de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares (CVD), enfermedades cognitivas, enfermedades inflamatorias, obesidad, obesidad abdominal, presión arterial alta, frecuencia cardíaca alta, concentraciones en plasma sanguíneo altas de ácidos grasos saturados, concentraciones en plasma sanguíneo altas de ácido palmítico, concentraciones en plasma sanguíneo bajas de ácido alfa-linolénico (ALA) y/o concentraciones en plasma sanguíneo bajas de ácido esteárico.