



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① N.º de publicación: **ES 2 087 027**

② Número de solicitud: 9401741

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>: A23L 1/305

A61K 31/195

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **03.08.94**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.96**

⑬ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**01.07.96**

⑦ Solicitante/s: **Universitat de les Illes Balears  
Ctra. Valldemossa, Km. 7,5  
07071 Palma de Mallorca, Baleares, ES**

⑦ Inventor/es: **Palou Oliver, Andreu;  
Serra Vich, Francisca;  
Pons Biescas, Antoni;  
Pico Segura, Catalina y  
Gianotti Bauza, Magdalena**

⑦ Agente: **Ungría Goiburu, Bernardo**

⑤ Título: **Suplementos nutricionales termogénicos, alimentos que los contienen y aplicaciones.**

⑤ Resumen:

Suplementos nutricionales termogénicos, alimentos que los contienen y aplicaciones.

Los suplementos contienen uno o más aminoácidos termogénicos, seleccionados entre L-triptófano, L-metionina, L-treonina, o sus combinaciones entre ellos o con otros aminoácidos esenciales, o sus precursores o derivados.

Los alimentos incorporan en su composición una cantidad tal de los suplementos nutricionales que su ingesta produzca un incremento del gasto energético, determinado entre los 10 y 50 minutos tras su administración vía oral, cifrado entre 1 y 70 Kcal con respecto a una ingesta de 100 Kcal del mismo alimento sin suplementar.

Aplicación para fabricación de alimentos, dietas o preparados dietéticos destinados a contrarrestar bajas tasas termogénicas, complementando nutritivamente el alimento y confiriéndole propiedades termogénicas útiles para mantener o disminuir el peso corporal de un individuo. Aplicación en alimento o dietas enriquecidos con suplementos que reduzcan el carácter termogénico.

ES 2 087 027 A1

## DESCRIPCION

Suplementos nutricionales termogénicos, alimentos que los contienen y aplicaciones.

### Campo técnico de la invención

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de los suplementos nutricionales para alimentos y, en especial, se refiere a suplementos que confieren carácter termogénico a los alimentos o dietas que los contienen al ser ingeridos por las personas, produciendo que una parte mayor de la energía de estos alimentos se pierda como calor (termogénesis). La idea de utilizar como suplementos sustancias componentes naturales de los alimentos, de carácter nutricional que complementen así nutritivamente el alimento y le confieran propiedades termogénicas, tiene un gran interés desde el punto de vista de las aplicaciones en dietas para contrarrestar bajas tasas termogénicas, como en casos de obesidad, sobrepeso o para mantener el peso de un individuo, o bien para cualesquiera otros objetivos en los que sea conveniente definir una mayor potencialidad termogénica de los alimentos.

### Estado de la técnica anterior a la invención

La obesidad, considerando como tal un sobrepeso superior al 20% de unos valores considerados estándar para una determinada edad, raza y sexo, presenta una mayor incidencia en las sociedades desarrolladas del mundo occidental [(1), Alemany, M. Obesidad y Nutrición. Alianza Editorial, Madrid, 1992]. Además aparece como un importante factor de riesgo para el posible desarrollo de un buen número de enfermedades.

Por otro lado, la consecución o el mantenimiento de un peso corporal igual o por debajo de los valores considerados estándar (1) es un objetivo para un sector importante de la población masculina y femenina, por cuestiones, entre otras, de carácter estético o simplemente de moda.

La etiología de la obesidad es muy diversa [(2) Himms-Hagen, J. Prog. Lipid Res. 28, 67-115, 1989, (3) Sclafani, A., Int. J. obesity, 8, 491-508. 1.984 (3 bis) Spiegelman B.M., Choy, L., Hotamisligil, G.S., Graves, R.A., Tontonoz, P. J. Biol. Chem., 268, 6823-6826, 1993], sin embargo, la metodología que se ha utilizado hasta ahora para reducir peso ha consistido, procedimientos quirúrgicos aparte, en controlar (de uno u otro modo) la ingesta, tratando de reducir el número de calorías ingeridas en la alimentación. Efectivamente, aunque el origen del sobrepeso puede ser muy distinto, en definitiva se traduce en el hecho de que el sobrepeso aparece en cada individuo cuando ingiere más energía de la que consume, por tanto, si se limita adecuadamente la ingesta, es posible conseguir una reducción de peso. Sin embargo, el nuevo enfoque del problema, tal como el que se pretende, aquí, trata de implicar no sólo la reducción de las calorías ingeridas sino principalmente, de aumentar la energía consumida. Este objetivo se pretende alcanzar mediante la suplementación propuesta por la presente invención.

La reducción de la ingesta calórica, para forzar el consumo de las propias reservas grasas, base de las dietas hipocalóricas incluye la posible aparición de déficits nutricionales, especialmente de aminoácidos esenciales, además de hi-

poglucemia, cetosis, disminución de la tasa metabólica, alteración del ritmo de evacuación intestinal, etc. Habitualmente para contrarrestar el déficit de aminoácidos esenciales, se formulan dietas con una elevada proporción de proteína de alta calidad biológica a fin de contener la proporción mínima de aminoácidos esenciales, imprescindible para hacer frente a la síntesis de proteína diaria y con el menor contenido calórico posible. El aspecto más difícil es conseguir que, además, dicha dieta aumente la movilización de las grasas. Esto es lo que persiguen algunas dietas descompensadas (1), aunque casi siempre es a expensas de alcanzar una peligrosa situación de cetosis; también puede estimularse dicha movilización mediante la administración de fármacos adrenérgicos o de hormonas tiroideas que estimulan el metabolismo, en cuyo caso se corre el riesgo de crear adicción y tolerancia, además de los problemas asociados a efectos secundarios indeseables.

Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, el posible interés en procedimientos para disminuir o para mantener el peso corporal excede incluso al ámbito de la obesidad ya que procedimientos para disminuir y/o controlar el peso tienen interés incluso para individuos no obesos, por razones estéticas o de otro tipo. También puede tener interés no solo en la especie humana sino también en otros animales, en los cuales puede interesar por ejemplo, obtener una composición corporal con una baja proporción en grasas y elevada en proteína de alto valor biológico.

Debemos tener en cuenta que el contenido en energía del organismo y su composición, y así el peso corporal, está sujeto a una regulación que se establece sobre los términos de una ecuación en la cual, la variación del nivel de reservas energéticas (grasa, principalmente) viene determinada por el balance entre la ingesta y el consumo energético. Por tanto, esta segunda componente tiene, a priori, más posibilidades de desarrollo que las actuaciones sobre la ingesta. Sin embargo, todos los procedimientos, basados en cambios de la dieta, descritos hasta la fecha hacen referencia al control de la ingesta, a la modificación de hábitos alimentarios, como la frecuencia o el tipo de alimentos, o a la toma de fármacos anoréxicos, pero no se ha planteado en ningún caso alterar la dieta en el aspecto de modificar sus posibilidades termogénicas, y tanto menos se ha planteado anteriormente un enriquecimiento en productos naturales termogénicos, desde la perspectiva de introducir nutrientes esenciales, como los aminoácidos como es el caso que nos ocupa.

La termogénesis o producción de calor puede considerarse dividida en varios tipos, y el resultado de la subdivisión variará según el criterio empleado [(2) y (4) Himms-Hagen, J. en Thermoregulation: Physiology and Biochemistry, Schönbaum, E. and Lomax, P. Eds. pp 327-414, Pergamon Press, New York, 1990], aunque en la presente memoria interesa distinguir sobre todo la termogénesis facultativa (TF) que posee dos componentes, una asociada a, la actividad muscular (el ejercicio físico voluntario o el temblor muscular) y la otra, termogénesis no temblorosa o termogénesis independiente del temblor (TIT)

que es la que más interesa para los fines de la presente invención.

La termogénesis independiente del temblor (TIT) se ha podido poner de manifiesto sobre todo bajo dos condiciones en las que se produce un incremento de la Termogénesis facultativa, como son la exposición al frío y la sobrealimentación, utilizando ratones, ratas o hámsters como sujetos experimentales. De ahí la existencia de dos denominaciones distintas de la termogénesis facultativa: termogénesis inducida por el frío (TIF) (en inglés: cold induced thermogenesis, CIT) y termogénesis inducida por la dieta (TID) (en inglés: diet induced thermogenesis, DIT). Estas dos formas, a pesar de las diferencias adicionales al propio sistema termogénico accesorio, o a pesar de diferencias en el grado de intensidad del estímulo, o incluso teniendo en cuenta los efectos fisiológicos complementarios distintos en cada una de las dos condiciones frío y dieta de estímulo termogénico, en realidad corresponden probablemente, a un único conjunto de mecanismos bioquímicos básicos en ambos casos [(5) Rothwell, N.J., Stock, M.J. *Can J. Physiol. Pharmacol.* 58,842-848, 1980. (6) Puigserver, P., Lladó, I., Palou, A., Gianotti, M. *Biochem. J.*, 279, 575-579, 1991. (7) Puigserver, P., Herron, D., Gianotti, M., Palou, A., Cannon, B., Nedergaard, J. *Biochem. J.* 284, 393-398, 1992].

La regulación de la termogénesis facultativa es un proceso complejo y aún no totalmente esclarecido. Por un lado, en pequeños mamíferos de laboratorio, se ha descrito la función del tejido adiposo marrón (TAM) y, en particular, de nuevos receptores adrenérgicos ( $\beta 3$ ) involucrados en la actividad termogénica de estos animales [(8) Emorine, L.J., Marullo, S., Briend-Sutren, M.-M., Patey, G., Tate, K., *Science*, 245, 1118-21, 1989]. Ello ha dado lugar a una vasta línea de investigación farmacológica relacionada con los nuevos receptores con largas series de agonistas y antagonistas, adrenérgicos en particular [(9) Howe, R., Rao, B.S., Holloway, B.R., Stribling, D.J. *Med. Chem.* 35, 1751-1759, 1992. (10) Howe, R., Rao, B.S., Holloway, B.R., Stribling, D.J. *Med. Chem.* 35, 1759-1764, 1992]. Sin embargo, además de la importancia de los estudios con agonistas adrenérgicos y fármacos derivados, puede tener interés el abordaje del problema desde un ángulo diferente. De hecho, es patente la dificultad de desarrollar fármacos relacionados con receptores  $\beta 3$ , o de otro tipo, que no presenten aspectos colaterales indeseables. Por tanto, la presente invención va en una línea totalmente diferente de lo anterior.

Para el desarrollo de la presente invención, el solicitante se ha planteado la búsqueda de efectos termogénicos, que sean compuestos esenciales de cualquier dieta equilibrada, y ha encontrado lo que puede definirse como una interesante respuesta de ciertos aminoácidos esenciales, al ser añadidos en la dieta administrada a humanos.

El valor nutricional de los aminoácidos está claramente definido y los requerimientos de aminoácidos esenciales han sido determinados en base a las cantidades necesarias para mantener el balance nitrogenado en adultos y para además sustentar el crecimiento normal en niños [(11)

FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Energy and protein requirements. World Health Organization, Geneva, 1985]. Consideraciones que tienen en cuenta las propiedades típicas y bien conocidas de los aminoácidos como constituyentes de proteínas y elementos esenciales en todas las dietas. Sin embargo, en ningún caso, ni en las recomendaciones diarias de ingesta proteica y/o aminoacídica, se han tenido en cuenta, hasta esta invención, su acción termogénica tal como se presenta, para su aplicación en el control del peso corporal en humanos, entre otras. El metabolismo de los aminoácidos es sumamente complejo, abarca más de veinte compuestos distintos y derivados, cada uno de ellos con su metabolismo y regulación característicos. Así por ejemplo, el triptófano (Trp), es un aminoácido esencial para el hombre cuyo metabolismo da lugar a un grupo numeroso e importante de sustancias, ya que además de formar parte de las proteínas, el Trp puede dirigirse hacia otras rutas metabólicas [(12) Kynurenine and serotonin pathways. *Progress in tryptophan research*, Schwarz, R., Young, S.N., Brown, R.R., Ed., Plenum Press, New York and London, 1991]. Así, su hidroxilación en posición 5 lo conduce hacia la ruta de síntesis de serotonina y melatonina, neuromoduladores de complejos procesos metabólicos, que abarcan desde estados de ánimo hasta la modulación de procesos endocrinos y neurales que están relacionados con el fotoperíodo. La rotura del enlace 2-3 del anillo indol, a través de la vía de la formilkinurenina, dirige el Trp hacia la formación de NAD (nicotín adenin dinucleótido o vitamina B3). La vía de la kinurenina también da lugar a los ácidos quinolínico y kinurénico que actúan como neuromoduladores. Además, el Trp también es un precursor para la biosíntesis de alcaloides y metabolitos secundarios metabolismo, de extrema complejidad. Sería prolijo extenderse en la descripción del metabolismo de los distintos aminoácidos, incluso si se limita al caso de humanos (véase, por ejemplo, (12 bis). *Amino acids*. Lubec, G. Rosenthal, G.A., Ed., Escam, Leiden, 1990).

Respecto al papel metabólico de los aminoácidos, varios grupos de investigadores entre ellos los autores de la presente invención, han destacado que algunos trastornos de la ingesta e incluso la propia obesidad comportan alteraciones en el aminograma, si bien no puede establecerse ninguna relación directa causa-efecto [(13) Ashley, D.V.M., Fleury, M.O., Golay, A., Maeder, E., Leathwood, P.D. *Am. J. Clin. Nutr.* 42, 1240-1245, 1985. (14) Caballero, B., Finer, N., Wurtman, R.J. en: *Amino acids in health and disease: New perspectives* (Kaufman, S., ed.), pp 369-382, Alan R. Liss Inc., New York, 1987. (15) Gianotti, M., Roca, P., Palou, A. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 98, 155-161, 1990. (16) Serra, F., Picó, C.I Johnston, J., Carnie, J., Palou, A. *Biochem. Molec. Biol. Int.* 29, 493-491, 1993 (17) Serra, F., Johnston, J., Carnie, J., Palou, A. *Biochim. Biophys. Acta* 1097, 289-292, 1991]. Es conocido que en humanos, la relación Trp/LNAA (LNAA=tirosina + fenilalanina + leucina + isoleucina + valina) varía entre 0.065 y 0.160 mientras que en individuos obesos, puede ser a veces

inferior, debido generalmente a un aumento de los niveles plasmáticos de aminoácidos ramificados (13-17).

En el caso de la presente invención, se ha planteado la búsqueda de efectores termogénicos, que sean compuestos esenciales de cualquier dieta que pueda definirse equilibrada y se ha encontrado una interesante respuesta de ciertos aminoácidos esenciales, al ser experimentados en la dieta administrada a humanos, conteniendo pues una información nueva de gran utilidad.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención, tal y como se indica en su enunciado, se refiere a suplementos nutricionales termogénicos, a los alimentos que los contienen y a su aplicación. En especial, se refiere a suplementos que confieren carácter termogénico a los alimentos o dietas que los contienen al ser ingeridos, dando lugar a que una mayor parte de la energía de estos alimentos se pierda en forma de calor (termogénesis). La idea de utilizar como suplementos sustancias naturales, de carácter nutricional esencial, que complementen así nutritivamente el alimento y le confieran propiedades termogénicas, tiene un gran interés desde el punto de vista de las aplicaciones en dietas para contrarrestar bajas tasas termogénicas, como en casos de obesidad, o de sobrepeso o para mantener el peso de un individuo, o bien para cualesquiera otros objetivos en los que sea conveniente definir una mayor potencialidad termogénica de los alimentos.

Del mismo modo, la presente invención también se refiere a alimentos o dietas enriquecidas con suplementos que precisamente reduzcan el carácter termogénico a los alimentos o dietas que los contienen al ser ingeridos por las personas o animales, en cuyo caso se produciría un mayor aprovechamiento energético de la ingesta. En este caso, el objetivo sería justo el contrario, conseguir un incremento de peso, lo cual puede ser de interés manifiesto en determinadas situaciones en humanos o de conseguir una mejor relación peso dieta/peso corporal en animales de granja, piscifactorías, etc., y, en este caso, concreto, con la idea de producir un incremento de la calidad de la carcasa, de la carne magra respecto a la grasa.

Los aminoácidos constitutivos de los suplementos nutricionales de la presente invención se seleccionan fundamentalmente entre los aminoácidos que, en nutrición, se conocen como esenciales, (en el caso de humanos y mamíferos en general son isoleucina, treonina, metionina, lisina, leucina, valina, fenilalanina y triptófano, si bien la histidina y la arginina a veces son considerados semiesenciales) como los ejemplos presentados aquí para tres aminoácidos esenciales: L-triptófano, L-metionina, L-treonina o para una cualquiera de sus posibles combinaciones entre sí y con el conjunto de aminoácidos esenciales en general.

La cantidad a emplear de dichos aminoácidos puede depender del contenido inicial de los mismos que posea el alimento a suplementar, dado que de lo que se trata es de producir un exceso relativo de los aminoácidos más termogénicos, en el caso de que se pretenda inducir un descenso de peso, o de los menos termogénicos si se pretende lo contrario. La suplementación consigue

simultáneamente un enriquecimiento nutricional, o no alteración, en el alimento y un mayor (o menor, en su caso) carácter termogénico. Dichos aminoácidos se emplean en una cantidad tal que se aumente su concentración individual en el alimento a suplementar hasta un máximo de 50 veces el contenido mínimo de ingesta diaria recomendada por la FAO (11).

Para los suplementos cuyo objetivo es aumentar su potencial termogénico y a efectos de medida para perfilar la dosificación, su ingesta producirá un incremento del gasto energético, determinado entre los 10 y 50 min después de su administración por vía oral, cifrándose este incremento entre 1 y 70 Kcal con respecto a una toma de 100 Kcal del mismo alimento sin suplementar, lo cual supone un aumento igual o superior, en general al 1% y, recomendablemente inferior, en general, al 70% del total calórico consumido. Hay que tener en cuenta que el efecto termogénico del suplemento no guarda una relación directamente dependiente con el total de calorías ingeridas, como puede ser el caso, por ejemplo, de la suplementación de tomas muy bajas en calorías. Así, el incremento del gasto energético puede exceder de los márgenes (1-70%) indicados, en el sentido de que puede ser mayor del 70%, si el contenido calórico del alimento sin suplementar es menor de 100 Kcal.

Para ingestas calóricas diferentes a las expuestas en los ejemplos, que se acompañan, y en general, es conveniente determinar, en el mismo lapso de tiempo, el incremento de la tasa metabólica en reposo que produce dicho suplemento. En este caso se hablaría de una cantidad de suplemento termogénico tal que su ingesta produzca un aumento de la tasa metabólica (TM) comprendido entre el 0,05% y el 70%, especialmente entre el 0,1% y el 40% y, en particular entre 0,1% y el 25%.

En el caso de suplementos para disminuir el potencial termogénico de los alimentos o dietas que los contienen, se elige una concentración de suplemento mínima para cumplir los requerimientos de la FAO (11) y se añade la proporción adecuada de aminoácidos menos termogénicos, de tal modo que su ingesta producirá un descenso de la tasa metabólica en reposo o en todo caso, no será superior a la del alimento sin suplemento.

Así se pretende que, entre los 10 y 50 minutos después de la administración vía oral, se produzca una variación de la tasa metabólica (TM), en general comprendida entre un descenso 0 y un descenso máximo del 60% de la TM.

En principio, los suplementos nutricionales termogénicos de la presente invención pueden comercializarse como tales, en cualquier forma de presentación que resulte apropiada, como polvos, suspensiones o soluciones, pastillas, grageas, cápsulas, etc. Los L- aminoácidos pueden administrarse como aminoácidos libres, puros, ésteres, sales neutras, polímeros sintéticos, hidrolizados proteínicos o complejos de aminoácidos o complejos de mezclas ricas en aminoácidos, incluyendo los aminoácidos microabsorbidos en moléculas de mayor tamaño, o complejos con aminoácidos absorbidos físicamente a proteínas u otros polímeros, o macromoléculas, etc. También

puede contemplarse la realización de fermentaciones, por ejemplo lácteas, para dar lugar a productos (yogur, quesos, etc.) enriquecidos con los aminoácidos de interés, por sus propiedades termogénicas. Asimismo pueden administrarse microorganismos (por ejemplo, levaduras) que contengan estos aminoácidos en proporciones tales que den lugar a ingestas termogénicas, con el único requerimiento para todo ello que tras el proceso de digestión, los aminoácidos de estos preparados, puedan aparecer libremente en la circulación de los individuos que los ingieren, o bien como péptidos de bajo peso molecular, y así ejercer su acción termogénica.

Los suplementos nutricionales de la presente invención son susceptibles de aplicarse a cualquier tipo de alimento para conferirle carácter termogénico, si bien cabe destacar entre dichos alimentos por una parte los de tipo lácteo como leche, yogur, quesos, batidos y, por otra los derivados de frutas, como los zumos, así como salsas diversas.

La incorporación de los suplementos de la presente invención a los alimentos puede efectuarse durante el proceso de preparación o de embalaje del mismo, especialmente si se trata de leche, derivados lácteos, o incluso por el propio usuario en el momento justo en que vayan a ser consumidos, mezclando dos (o más) componentes.

Dado que se considera que el producto suplementado no debe ser deficitario en nutrientes esenciales y que, además, debe contener los nutrientes necesarios para estimular la termogénesis (o disminuirla, según la aplicación propuesta), una de las primeras etapas que conviene efectuar a la hora de suplementar un alimento, es la de caracterizar el producto inicial que se pretende mejorar. Conviene saber su composición en macronutrientes (glúcidos, grasas y proteínas) y sobre todo, los niveles individuales libres o componentes de proteínas y de otras biomoléculas de cada aminoácido que contiene.

De este modo, a partir de dicha composición inicial del producto de partida, es posible definir mejor una combinación termogénica de aminoácidos, que añadidos al mismo, potencian la termogénesis.

En el caso de su utilización en dietas de humanos, se recomienda un seguimiento particularizado de la respuesta termogénica de cada individuo que está ingiriendo una determinada dosis de suplemento nutricional, ya que pueden encontrarse diferencias interindividuales, y sólo un análisis particularizado permite la mejor aplicación del producto inductor de termogénesis para cada individuo, después de medir en condiciones análogas a las indicadas en los ejemplos que aquí se presentan, la respuesta termogénica individual a los distintos aminoácidos.

Por otra parte, dadas las características de nutrientes esenciales de los aminoácidos esenciales, resulta particularmente interesante la aplicación de la presente invención para complementar los alimentos tipo light, ligeros, etc. bajos, de por sí en calorías, y de todos aquellos productos alimenticios usados en dietas hipocalóricas o de adelgazamiento, ya que el aporte de aminoácidos esenciales (además de la acción termogénica que se

pretende con su adición) es un interesante complemento para asegurar la calidad nutricional de la dieta.

Merecen mención especial los alimentos preparados de tipo batidos (para reconstituir o reconstituidos), barritas, craquers, etc. destinados a sustituir una o varias comidas al día, capaces de aportar al organismo todas las cantidades necesarias de elementos nutricionales, pero con el menor aporte calórico posible.

#### Breve descripción de las figuras

Figura 1:

- A. Consumo de  $O_2$  (ml/min) en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de dos determinaciones para cada ingesta en el sujeto 1.
- B. Producción de  $CO_2$  (ml/min) en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de dos determinaciones para cada ingesta en el sujeto 1.

Figura 2:

- A. Porcentaje de variación en el consumo de  $O_2$ , respecto al valor basal ( $t=0$ ), en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de dos determinaciones para cada ingesta en el sujeto 1.
- B. Porcentaje de variación en la producción de  $CO_2$ , respecto al valor basal ( $t=0$ ), en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de dos determinaciones para cada ingesta en el sujeto 1.

Figura 3:

- A. Consumo de  $O_2$  (ml/min) en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de dos determinaciones para cada ingesta en el sujeto 2.
- B. Producción de  $CO_2$  (ml/min) en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de dos determinaciones para cada ingesta en el sujeto 2.

Figura 4:

- A. Porcentaje de variación en el consumo de  $O_2$ , respecto al valor basal ( $t=0$ ), en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de dos determinaciones para cada ingesta en el sujeto 2.
- B. Porcentaje de variación en la producción de  $CO_2$ , respecto al valor basal ( $t=0$ ), en

función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de dos determinaciones para cada ingesta en el sujeto 2.

Figura 5:

- A. Consumo de  $O_2$  (ml/min) en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de las determinaciones de los sujetos estudiados.
- B. Producción de  $CO_2$  (ml/min) en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de las determinaciones de los sujetos estudiados.

Figura 6:

- A. Porcentaje de variación en el consumo de  $O_2$ , respecto al valor basal ( $t=0$ ), en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de las determinaciones de los sujetos estudiados.
- B. Porcentaje de variación en la producción de  $CO_2$ , respecto al valor basal ( $t=0$ ), en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de las determinaciones de los sujetos estudiados.

Figura 7:

Tasa metabólica en reposo (Kcal/día) en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. La tasa metabólica se define por la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa metabólica: } [(3.94 \times V_{O_2}) + (1.11 \times V_{CO_2})] \times 1.44$$

Donde  $V_{CO_2}$  es el  $CO_2$  espirado en ml/min  
 $V_{O_2}$  es el  $O_2$  inspirado en ml/min

Los datos corresponden a la media de las determinaciones de los sujetos estudiados.

Figura 8:

Porcentaje de variación de la tasa metabólica en reposo (Kcal/día), respecto al valor basal ( $t=0$ ), en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. Los datos corresponden a la media de las determinaciones de los sujetos estudiados.

Figura 9:

Coefficiente respiratorio (RQ) en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur control o suplementado con L-triptófano. El coeficiente respiratorio se define por la siguiente ecuación:

$$RQ = \frac{V_{CO_2}}{V_{O_2}}$$

en la que  $V_{CO_2}$  y  $V_{O_2}$  son los definidos anteriormente. Los datos corresponden a la media de las determinaciones de los sujetos estudiados.

Figura 10:

Porcentaje de variación de la tasa metabólica en reposo (Kcal/día), respecto al valor basal ( $t=0$ ), en función del tiempo (min) tras la ingesta de yogur suplementado con L-triptófano, L-metionina o L-treonina. Los datos corresponden a las determinaciones efectuadas al mismo sujeto en diferentes días, uno para cada aminoácido.

Figura 11:

Incremento de la tasa metabólica observado entre los minutos 10 y 50 después de la ingesta (expresado en KJulios/40min) de dos yogures suplementados con diferentes dosis de Trp con respecto al valor obtenido con yogures sin suplementar. Los datos corresponden a un único individuo, en determinaciones realizadas en distintos días (entre paréntesis se indica el número de determinaciones distintas de cada dosis)

#### Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos de su alcance, el cual viene definido única y exclusivamente por la Nota Reivindicatoria adjunta. Así, por ejemplo donde se ha utilizado yogur como vehículo, puede extenderse a cualquier otro alimento o preparado dietético.

##### Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra que la adición de L-triptófano puro produce un efecto termogénico en humanos. En todos los casos, los datos obtenidos deben interpretarse en términos relativos del efecto de la suplementación respecto de la acción del mismo alimento no suplementado.

Se han utilizado dos voluntarios de peso normal, edad 29 y 31 años, sexo femenino, incluidos en el protocolo después de ser informados del protocolo de estudio y su objetivo y dar su consentimiento. Unos días antes de iniciar el estudio, los sujetos se habituaban al uso de la escafandra a fin de minimizar, en lo posible, alteraciones en la tasa respiratoria durante los experimentos.

Los sujetos acudían a la experiencia por la mañana, en ayunas (12h). Después de recoger la orina y pesarse, descansaban en posición supina, durante 30 min. sobre una camilla, con una escafandra ventilada de plástico transparente en su cabeza. La determinación de la tasa metabólica en reposo se efectuaba mediante un sistema computerizado, de calorimetría indirecta en circuitoabierto conectado a la escafandra (Cardiopulmonary Exercise System CPX, MedGraphics TM). Las determinaciones se iniciaban aproximadamente a las 9:00h se recogían continuamente los

valores O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>, promediando valores en intervalos de 1 min y calculando a partir de éstos, promedios en intervalos de 5 min. El desprendimiento energético y el coeficiente respiratorio se calcularon según las ecuaciones dadas anteriormente suministradas con el programa de funcionamiento del sistema. Se tomaba como valor de la tasa metabólica basal, el promedio de los valores obtenidos los últimos 10 min de la medida.

A los 30 min. los sujetos recogían por segunda vez la orina e ingerían dos yogures desnatados, de composición unitaria: 5.1 g de proteínas, 7.3 g de carbohidratos y trazas de grasa, con un contenido calórico de 51 Kcal por yogur. En la mitad de los casos, a cada yogur se le adicionaba una dosis de 0.35 g de L-triptófano purificado; ingiriendo por tanto yogures control o yogures suplementados con triptófano. Inmediatamente tras la ingesta (unos 5 min), los sujetos se acostaban de nuevo en las mismas condiciones que antes y se medía su tasa metabólica en reposo hasta los 60 min. post-ingesta. Transcurridos los cuales se recogía de nuevo la orina.

En la Figura 1 se presentan los resultados del consumo de O<sub>2</sub> (Figura 1A) y producción de CO<sub>2</sub> (Figura 1B), promedio de dos experimentos control y dos suplementados con triptófano para el sujeto 1. Se produce un aumento notable del consumo de O<sub>2</sub> con el yogur suplementado con triptófano respecto al control, que si se calcula respecto al valor basal de cada experimento (Figura 2, A y B) da lugar a un aumento promedio del 37% ± 1 frente al 17% ± 1 del control, a lo largo de 50 min post-ingesta, siendo el máximo alrededor de los 20-30 min. con un incremento del 41% en comparación con el 21% del control (Figura 2A). Mientras que la producción de CO<sub>2</sub> no presenta cambios manifiestos a lo largo del período estudiado (Figura 1B y 2B)

En las Figuras 3 y 4 se presenta los mismos parámetros, determinados en las mismas condiciones y referentes al sujeto 2, en valores absolutos y respecto al basal, respectivamente. En este caso, también se observa un incremento en el consumo de O<sub>2</sub> (Figuras 3A y 4A) en promedio a lo largo de los 50 min. post-ingesta (7.8 ± 1.2% respecto al control 0.6 ± 0.9%) si bien, atenuado respecto al otro sujeto experimental que recibió idéntica dosis de suplemento, coincidiendo el máximo alrededor de los 20 min. A diferencia del anterior sujeto comentado, en este caso además, se produce un aumento de la producción de CO<sub>2</sub> que pasa de ser del 4.2% en promedio a lo largo de los 50 min. post-ingesta de un yogur control a 17 ± 2% en la ingesta del yogur suplementado con triptófano (Figuras 3B y 4B).

En las Figuras 5 y 6 se presenta el promedio de los resultados obtenidos con los sujetos estudiados, en valores absolutos y relativos al basal, respectivamente. Se puede afirmar que la ingesta de la dosis de triptófano añadida al yogur ingerido produce un aumento del consumo de O<sub>2</sub>, todavía presente a los 50 min. post-ingesta y que en promedio equivalen a un aumento del 23% ± 1 del consumo de O<sub>2</sub> respecto al valor basal, mientras que el yogur control solamente es responsable de un aumento del 9.6% ± 0.9 (Figuras 5A y 6A). En cuanto a la producción de CO<sub>2</sub>, también se

produce un aumento 23% ± 2 para el yogur suplementado con triptófano respecto a 14% ± 2 para el control (Figuras 5B y 6B).

La tasa metabólica basal promedio para los sujetos estudiados es de 1360 Kcal/día (5690 KJ/día) (Figura 7). El máximo de estímulo termogénico se produce a los 20 min. post-ingesta, que en la ingesta control supone un aumento de la tasa metabólica en reposo del 10% mientras que en la ingesta del yogur suplementado con triptófano se produce un aumento del 25%. A lo largo de los 50 min. post-ingesta se produce en promedio un aumento del 10% ± 0.9 en la ingesta control frente al aumento superior (22% ± 1.5) de la ingesta del suplemento (Figura 8).

Además, el valor del coeficiente respiratorio (RQ) es menor en la ingesta del yogur suplementado con triptófano (Figura 9), lo cual implica probablemente una menor metabolización de carbohidratos a expensas de la utilización de grasas y nótese que el yogur ingerido tenía solamente trazas de grasa, lo cual debe suponer probablemente un favorecimiento de la metabolización de las reservas grasas del organismo.

En resumen, se evidencia que la adición de triptófano en una dosis total de 0.7 g a dos yogures desnatados (0,35g a cada yogur), de 125g/unidad tiene potencial termogénico. Puede evaluarse en un aumento neto de la tasa metabólica en reposo de alrededor un 12%, cuyo efecto, a esta dosis, puede ser más o menos pronunciado dependiendo de características interindividuales.

#### Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra un posible procedimiento a seguir para conseguir una mezcla termogénica de aminoácidos, para suplementar un yogur desnatado.

Se analiza la respuesta termogénica que presenta un individuo a distintas concentraciones de aminoácidos en el tiempo propuesto siguiendo el mismo protocolo experimental que en el ejemplo 1. Se valora el efecto termogénico de cada aminoácido individual y a partir de dicho efecto (sobre la tasa metabólica y/o el consumo de oxígeno), se elabora una mezcla que tendrá las proporciones adecuadas de cada aminoácido, siendo las concentraciones a aplicar entre 0 y 50 veces las recomendadas por la FAO.

Así, en la Figura 10 se presenta el efecto sobre la tasa metabólica en reposo de la ingesta de dos yogures, de composición unitaria: 5.1 g de proteínas, 7.3 g de carbohidratos y trazas de grasa, con un contenido calórico de 51 Kcal por yogur, suplementados con 0.740 g de L-metionina, 0.687 g de L-treonina ó 0.7 g de L-triptófano purificados. Los resultados corresponden al mismo individuo, en determinaciones efectuadas en diferentes días. La suplementación de L-metionina no produce una gran modificación de la tasa metabólica en reposo, que sigue una pauta semejante a la de los yogures sin suplementar. Por el contrario, tal como se ha descrito en el ejemplo 1, el L-triptófano, ejerce un aumento de la tasa metabólica en reposo y la L-treonina produce una disminución. Por tanto, con estos resultados, del mismo individuo, es posible definir una mezcla que produzca el efecto

termogénico deseado. Así, para conseguir una mezcla con carácter termogénico se elaboraría un suplemento con los mínimos requerimientos propuestos por la FAO para los aminoácidos esenciales que no alteran o que disminuyen la tasa metabólica en reposo y con una concentración entre 0 y 50 veces dichos requerimientos para aquellos aminoácidos que la aumentan. Por el contrario, si lo que se pretende es suministrar un suplemento que no aumente o incluso que disminuya la tasa metabólica en reposo, se elaboraría un suplemento que contuviera una concentración mínima (según las recomendaciones de la FAO), de aquellos aminoácidos esenciales con marcado carácter termogénico, mientras que se podrían añadir entre 0 y 50 veces los niveles recomendados por la FAO de aquellos aminoácidos esenciales que carecen de dicho efecto, o que incluso suponen un mejor aprovechamiento de la energía.

Así, con efectos termogénicos y por tanto con vistas a disminuir el peso corporal en el ejemplo indicado, se podría suplementar con la siguiente combinación:

De 0.1 a 0.7 g L-triptófano + 0.7 g L-metionina + menos de 0.2 g L-treonina

Por el contrario, si se pretende aumentar la eficacia metabólica y por tanto, aumentar o no disminuir el peso corporal, se realizaría una suplementación con la siguiente combinación:

Menos de 0.3 g L-triptófano + entre 0 y el mínimo recomendado de L-metionina + 0.7 g L-treonina

El procedimiento descrito sirve así para detectar la sensibilidad termogénica a los distintos aminoácidos de cada individuo y permite formular la combinación de aminoácidos esenciales más adecuada a los objetivos de conseguir un aumento o disminución de peso.

### Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra que la dosis de Trp suministrada debe adecuarse, en el mayor grado posible, a las características de respuesta termogénica del individuo.

Se analiza la respuesta termogénica que presenta un mismo individuo a distintas dosis de Trp en el tiempo propuesto siguiendo el mismo protocolo experimental que en el ejemplo 1.

En la figura 11 se presenta el efecto sobre la tasa metabólica en reposo de la ingesta de dos yogures, de composición unitaria: 5.1 g de proteínas, 7.3 g de carbohidratos y trazas de grasa, con un contenido calórico de 51 Kcal por yogur.

En diferentes días experimentales, el sujeto recibe un suplemento de Trp que varía entre 0 y 740 mg de Trp. Los resultados se han expresado en valores absolutos referidos al efecto que produce una ingesta de yogur sin suplementar (0 mg de Trp). Puede observarse, que si se calcula el efecto sobre la tasa metabólica en reposo a los 40 min de estudio (entre los 10 y 50 min post-ingesta), se aprecia una dependencia de la dosis. Así, para dicho sujeto, las concentraciones alrededor de 100 y 200 mg ya conseguirían el máximo efecto mientras que a dosis superiores se observa un menor efecto, si bien sigue siendo superior al de un yogur sin ningún suplemento.

En resumen, para el sujeto estudiado, una dosis efectiva sería entre 100 y 300 mg. Podría tener interés el consumo de alimentos suplementados con Trp a lo largo de todo el día. Por ejemplo, si en 4 comidas diarias se incorpora siempre un suplemento termogénico se puede conseguir un incremento de eliminación adicional de unas 100 Kcal diarias con un equivalente a sólo unos 150 mg de Trp en cada comida.

## REIVINDICACIONES

1. Suplementos nutricionales termogénicos para alimentos, **caracterizados** porque están constituidos esencialmente por uno o más aminoácidos termogénicos, seleccionados entre L-triptófano, L-metionina, L-treonina, o combinaciones con el resto de aminoácidos esenciales o sus precursores o derivados seleccionados entre sus ésteres, sales neutras, polímeros sintéticos hidrolizados proteínicos o complejos de los citados aminoácidos o de mezclas ricas en dichos aminoácidos, incluyendo los aminoácidos microabsorbidos en moléculas de mayor tamaño o complejos con aminoácidos absorbidos físicamente en proteínas u otros polímeros o macromoléculas, y microorganismos que contengan estos aminoácidos, con la condición de que todos estos precursores o derivados sean susceptibles de liberar los citados aminoácidos en el procedimiento de digestión de los individuos que los ingieren.

2. Alimentos, dietas o preparados dietéticos con su potencial termogénico aumentado, destinados a combatir el sobrepeso o a mantener el peso del individuo que los ingiere, con respecto al alimento sin suplementar, **caracterizados** porque incorporan en su composición una cantidad tal de los complementos nutricionales de la reivindicación 1 que su ingesta produzca un incremento del gasto energético, determinado entre los 10 y 50 min. después de su administración por vía oral, cifrándose este incremento entre 1 y 70 Kcal con respecto a una toma de 100 Kcal del mismo alimento sin suplementar; o bien una cantidad tal que su ingesta produzca un aumento de la tasa metabólica (TM) comprendido entre el 0.05% y el 70%, descontado el aumento de la TM atribuible a una ingesta del mismo alimento sin suplementar.

3. Alimentos según la reivindicación 2, **caracterizados** porque dicho incremento de la tasa metabólica está comprendido entre el 0.1 y el 40%.

4. Alimentos según la reivindicación 2, **caracterizados** porque dicho incremento de la tasa metabólica está comprendida entre el 0.1 y el 25%.

5. Alimentos con su potencial termogénico disminuido, destinados a conseguir un aumento de peso con una mayor relación carne magra/grasa del individuo que los ingiere, con respecto al alimento sin suplementar, **caracterizados** porque incorporan en su composición una cantidad tal de los suplementos nutricionales de la reivindicación 1 que su ingesta produzca una

modificación de la tasa metabólica en reposo determinada entre los 10 y 50 min. después de su administración por vía oral, comprendida entre un descenso 0 y un descenso máximo del 60% de la TM, con respecto al mismo alimento sin suplementar.

6. Alimentos según la reivindicación 7, **caracterizados** porque dicha modificación de la tasa metabólica está comprendida entre un descenso del 0 al 40% de la TM.

7. Alimentos según la reivindicación 7, **caracterizados** porque dicha modificación de la tasa metabólica está comprendida entre un descenso del 0 al 10% de la TM.

8. Alimento, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, **caracterizado** por ser un producto lácteo.

9. Alimento, según la reivindicación 8, **caracterizado** por ser leche entera o descremada.

10. Alimento, según la reivindicación 8, **caracterizado** por ser un batido.

11. Alimento, según la reivindicación 8, **caracterizado** por ser un yogur.

12. Alimento, según la reivindicación 9, **caracterizado** por ser un queso.

13. Alimento, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, **caracterizado** por ser un zumo de frutas.

14. Alimento, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, **caracterizado** por ser una salsa.

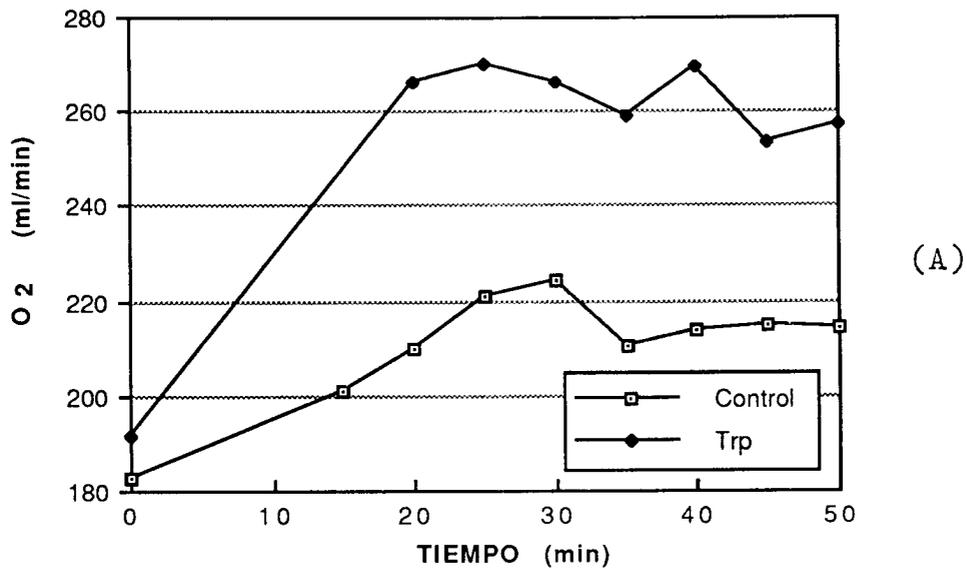
15. Aplicación de los aminoácidos de la reivindicación 1 o de sus precursores o derivados, para la fabricación de suplementos nutricionales termogénicos.

16. Aplicación de los suplementos nutricionales de la reivindicación 1, en la fabricación de alimentos destinados a combatir el sobrepeso, o al mantenimiento del peso de un individuo, ya sea humano o animal.

17. Aplicación de los suplementos nutricionales de la reivindicación 1, en la fabricación de alimentos destinados a aumentar el peso corporal y/o la relación carne magra/grasa de un individuo, ya sea humano o animal.

18. Aplicación de los suplementos individuales de la reivindicación 1, en la fabricación de alimentos termogénicos preparados seleccionados entre batidos sin reconstituir o reconstituidos, barritas, bombones, galletas y craquers destinados a sustituir una o varias de las comidas del día capaces de aportar las cantidades necesarias de elementos nutrientes con el menor contenido calórico posible.

SUJETO 1



SUJETO 1

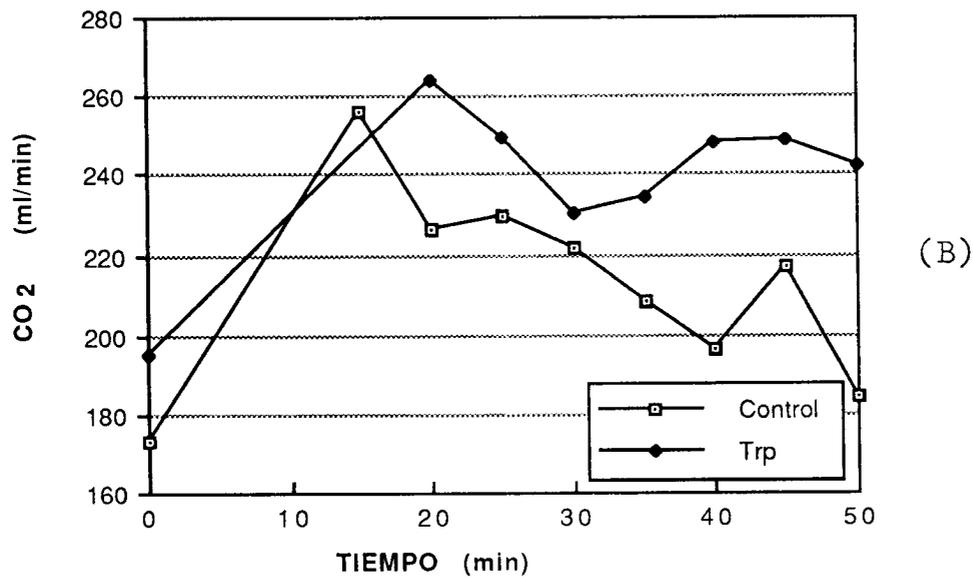
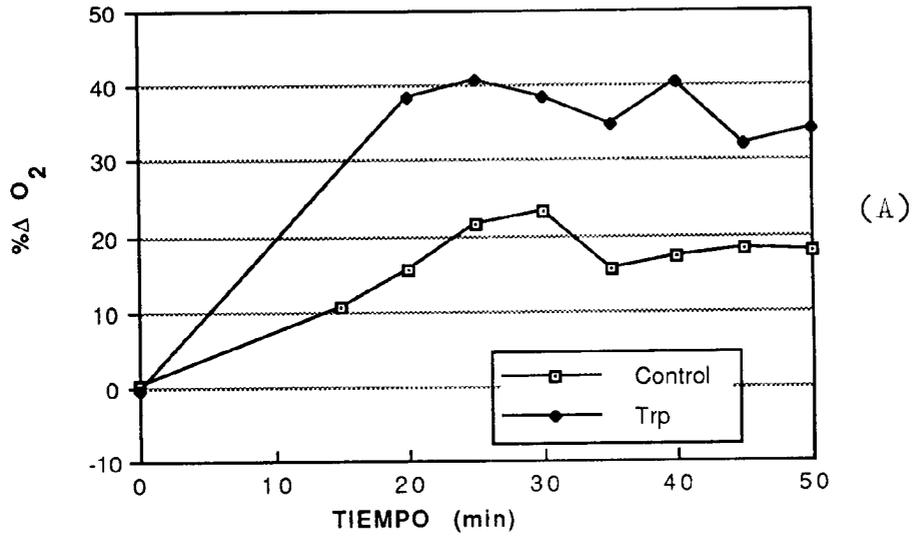


FIGURA 1

SUJETO 1



SUJETO 1

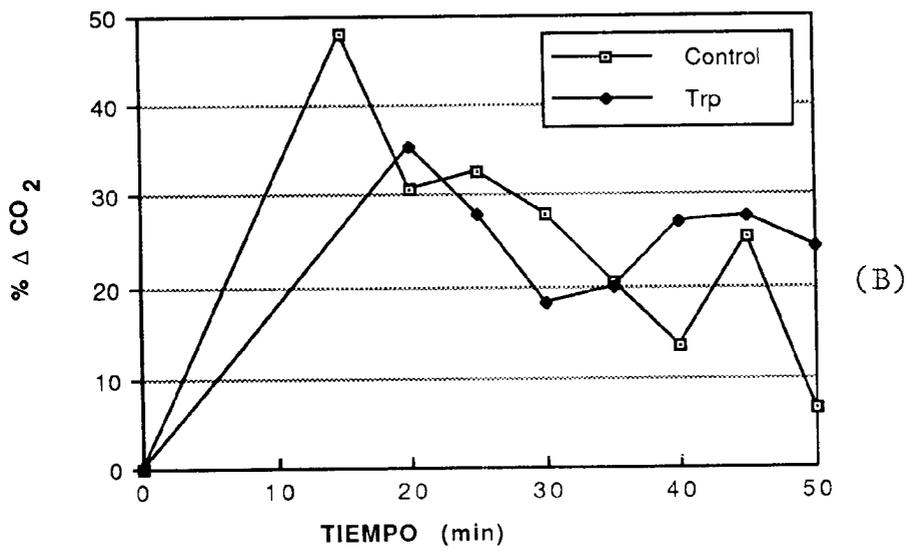
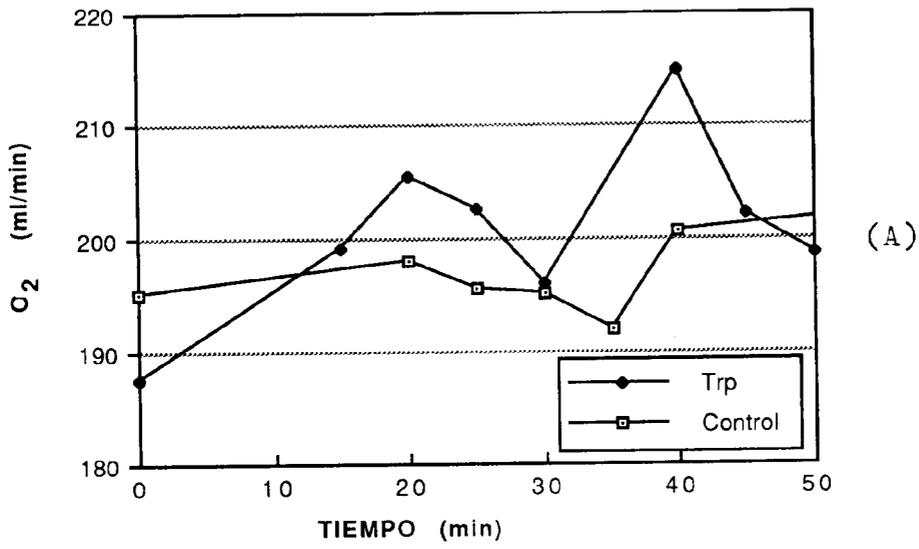


FIGURA 2

SUJETO 2



SUJETO 2

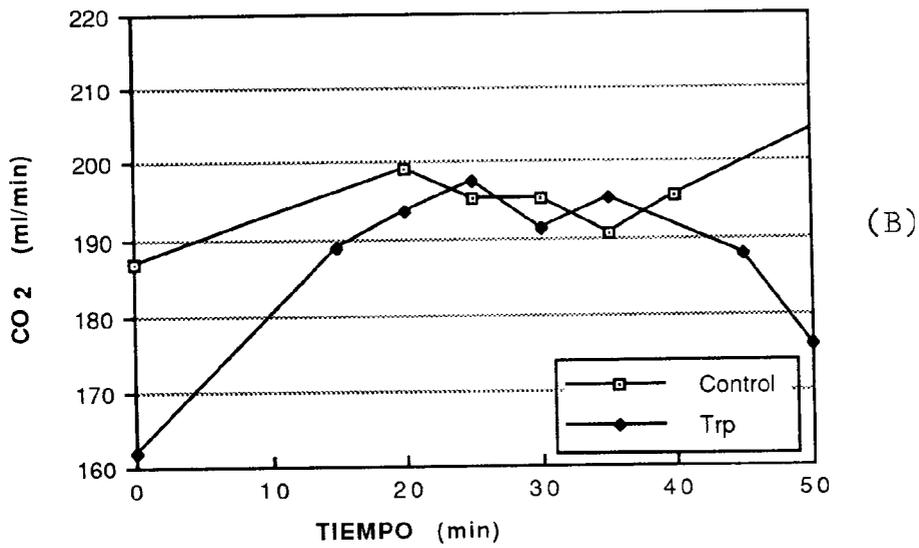
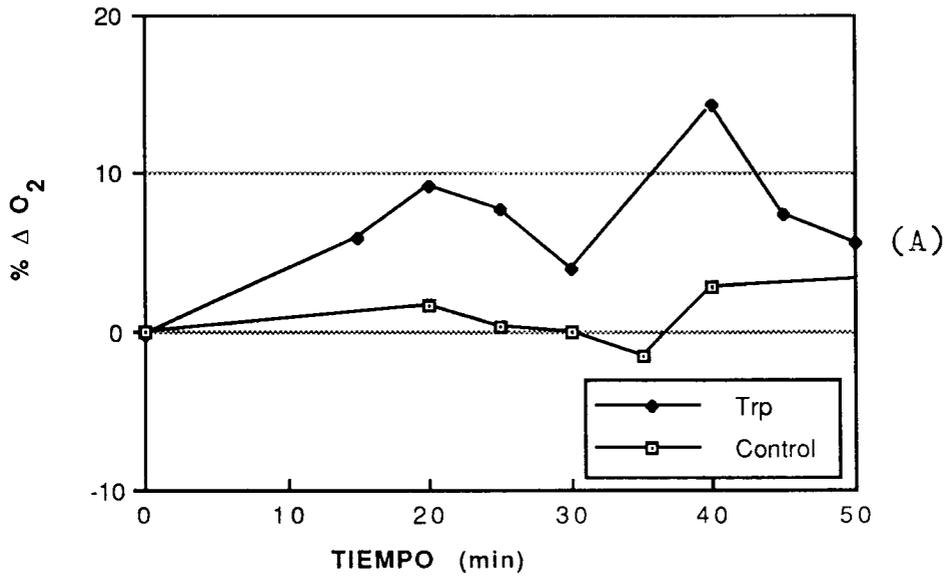


FIGURA 3

SUJETO 2



SUJETO 2

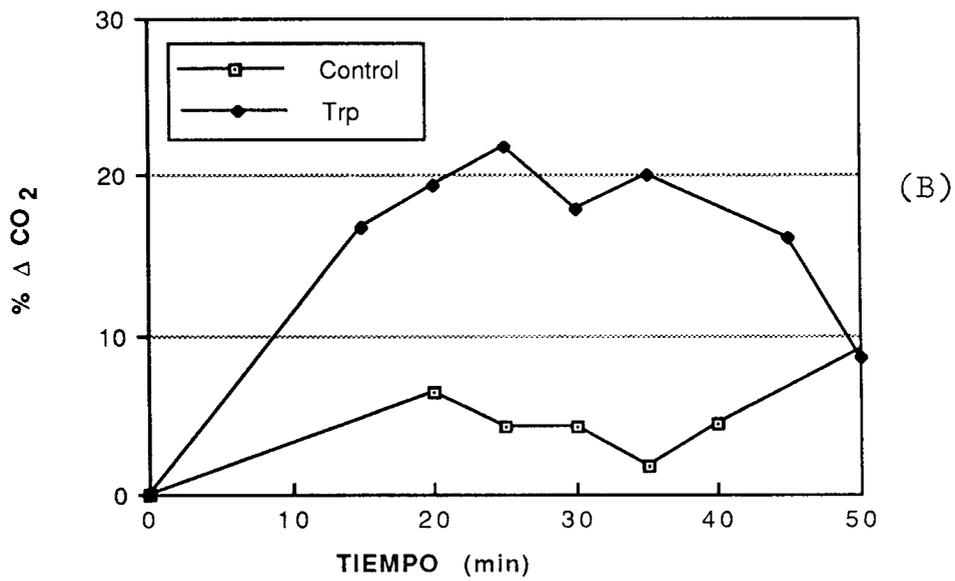


FIGURA 4

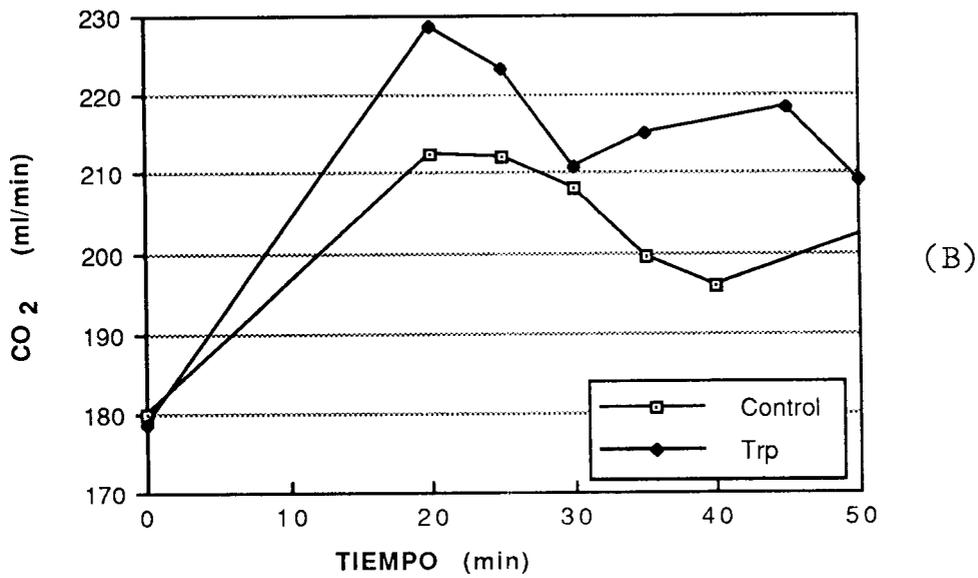
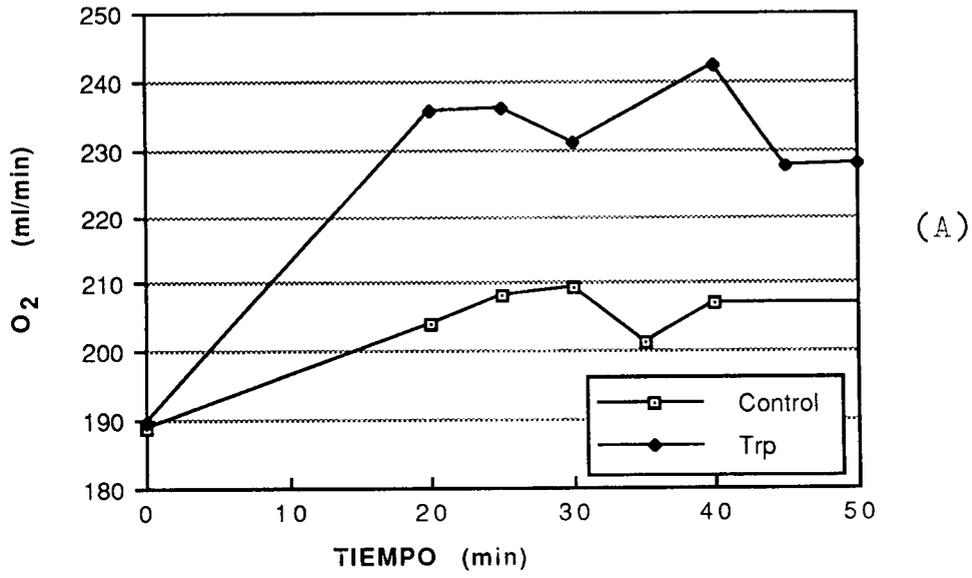


FIGURA 5

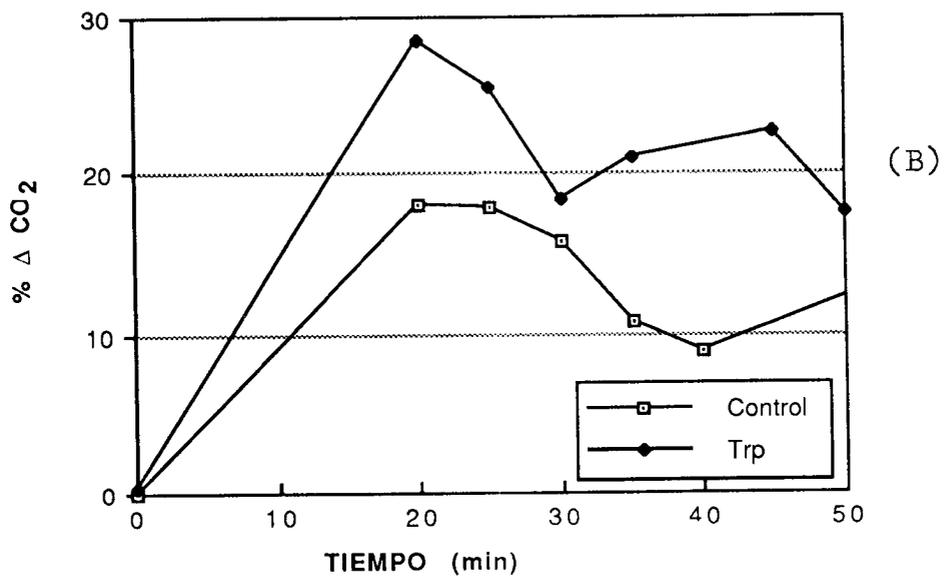
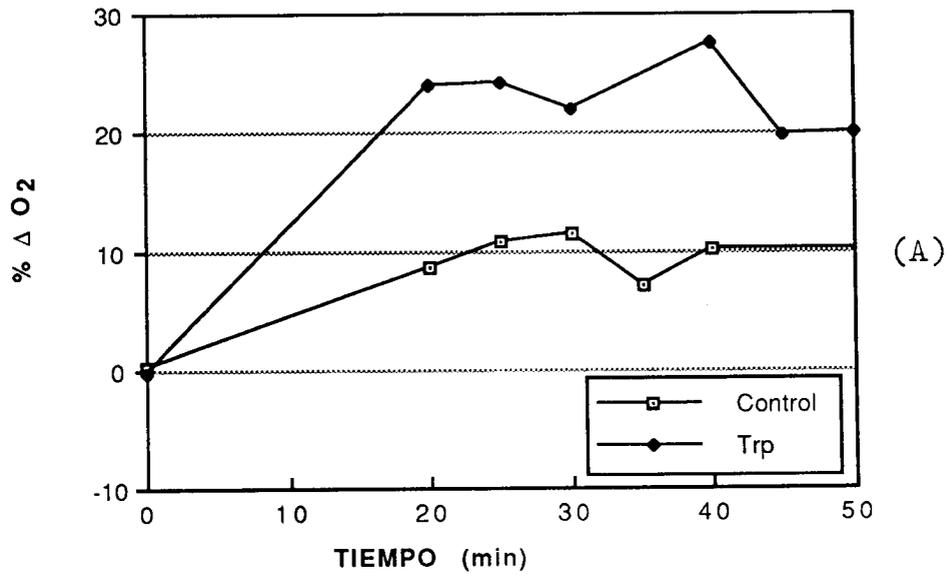


FIGURA 6

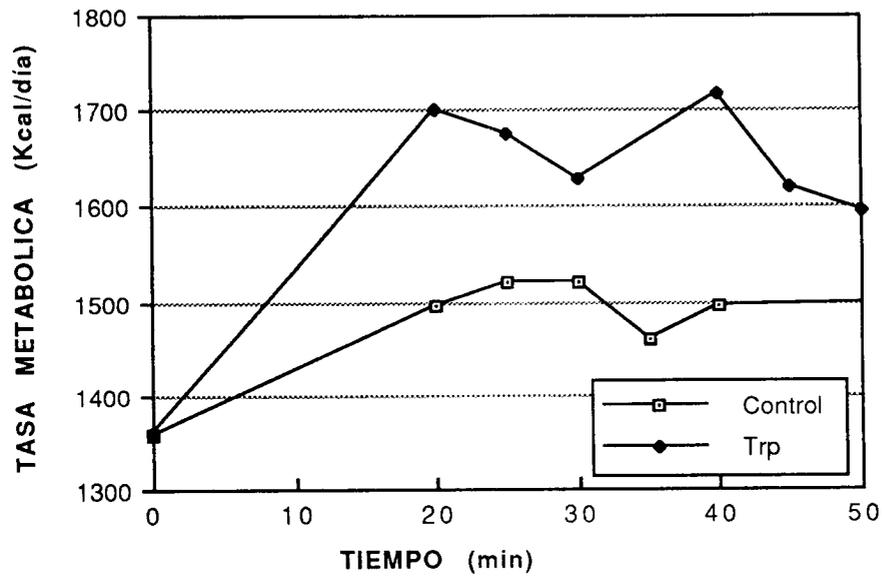


FIGURA 7

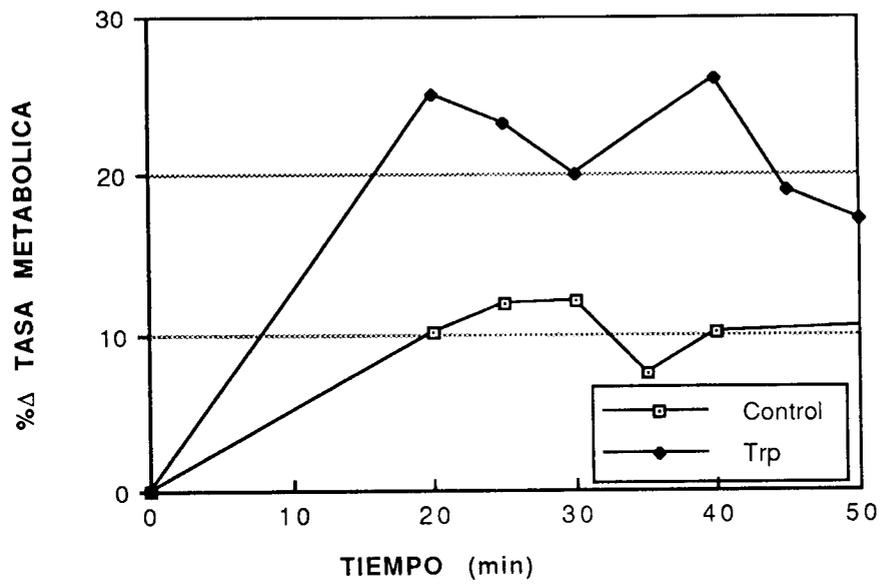


FIGURA 8

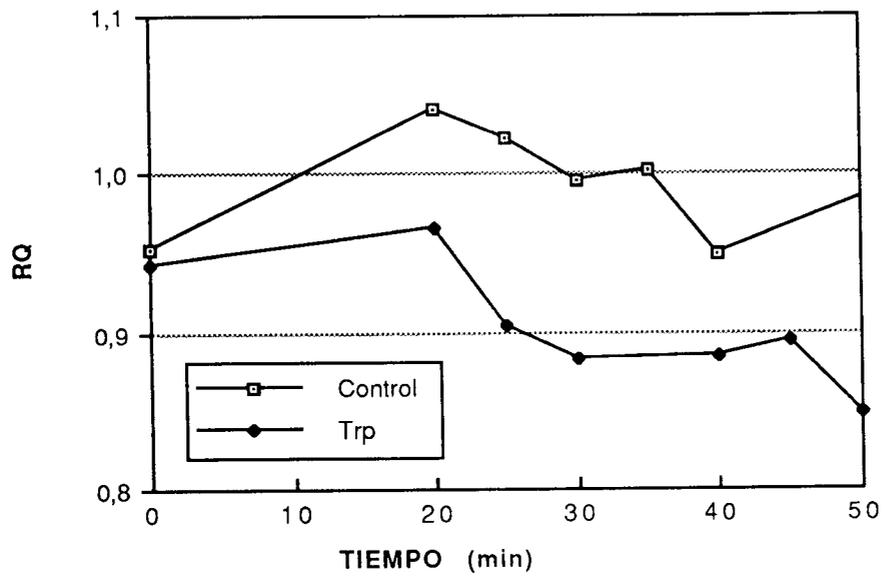


FIGURA 9

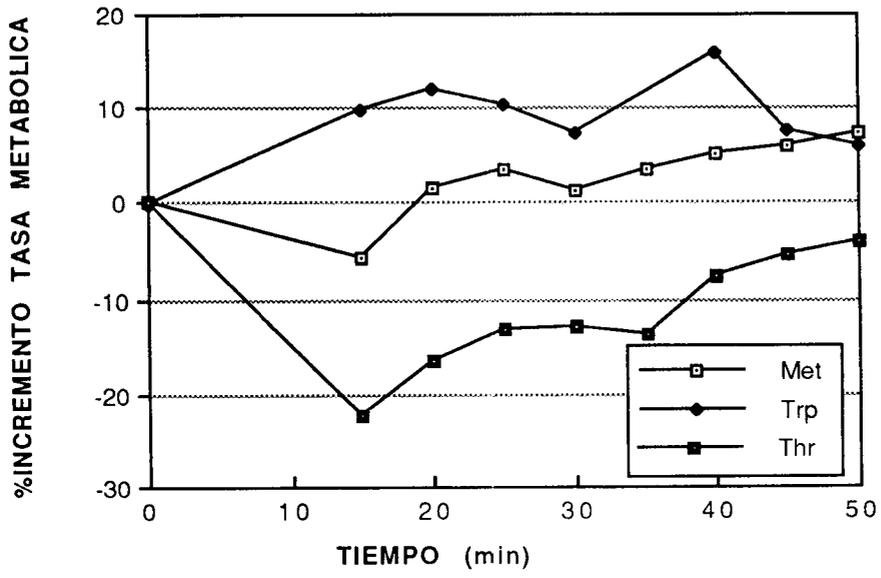
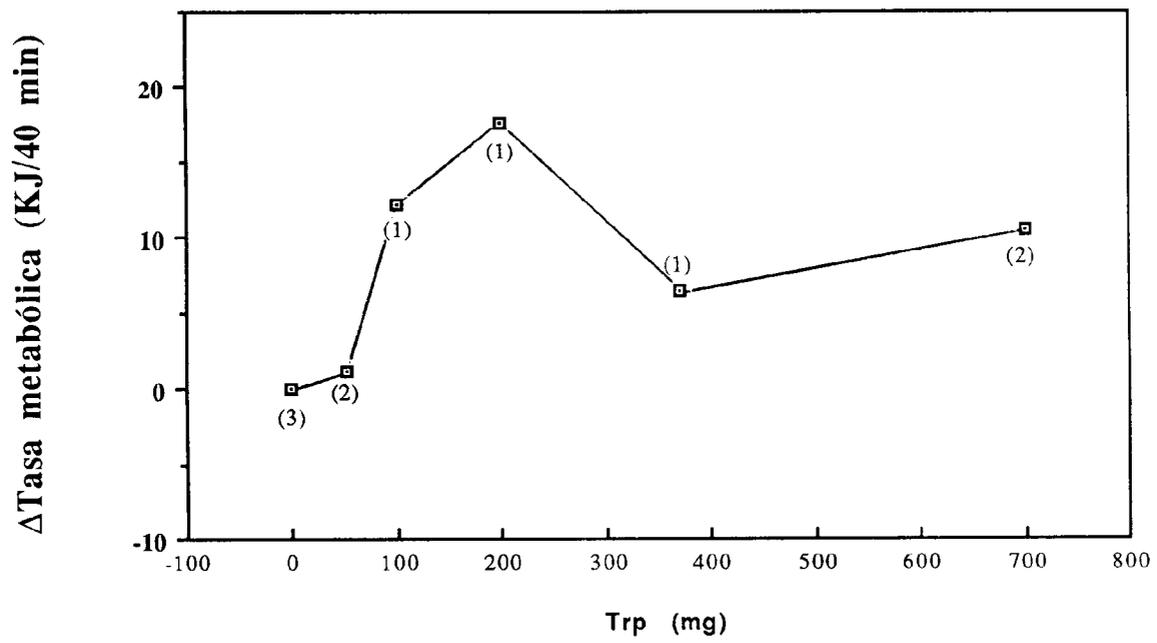


FIGURA 10

FIGURA 11





OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

- ① ES 2 087 027  
② N.º solicitud: 9401741  
③ Fecha de presentación de la solicitud: 03.08.94  
④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>: A23L 1/305, A61K 31/195

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 87/01590-A (KREITZMAN, Stephen, Neil) 26.03.87	

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe  
29.05.96

Examinador  
I. Galíndez Labrador

Página  
1/1