(11) Número de Publicação: **PT 1578214 E**

(51) Classificação Internacional:
A23L 1/29 (2007.10) ***A61K 31/23*** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.12.21**

(30) Prioridade(s): **2002.12.27 SE 0203886**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.09.28**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.05.27**
130/2009

(73) Titular(es):
DSMIP ASSETS B.V.
HET OVERLOON 1 6411 TE HEERLEN NL

(72) Inventor(es):
BENGT HERSLÖF SE
ANNIKA VIBERG SE

(74) Mandatário:
MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO ALIMENTAR COMPREENDENDO UMA QUANTIDADE DE TRIACILGLICEROL INTENSIFICADORA DA SACIEDADE E UTILIZAÇÃO NO FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO OU A PREVENÇÃO DE OBESIDADE**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPOSIÇÃO ALIMENTAR COMPREENDENDO UMA QUANTIDADE DE TRIACILGLICEROL INTENSIFICADORA DA SACIEDADE E UTILIZAÇÃO NO FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO OU A PREVENÇÃO DE OBESIDADE"

Num método de controlo da saciedade é providenciado a uma pessoa um produto alimentar compreendendo uma quantidade controladora da saciedade de um aditivo alimentar, que consiste num triacilglicerol ou numa mistura de triacilglicerois, e um emulsionante. Acilo é tetradecanoílo até eicosanoílo, opcionalmente mono- ou di-insaturado, opcionalmente mono-substituído na posição alfa com C_1-C_4 alquilo saturado. Mais de 15 % molar do acilo total é compreendido por acilo substituído na posição alfa. A pessoa é instruída para consumir o produto alimentar desde 1 h a 8 h antes de uma refeição. Portanto a quantidade de alimento consumido na refeição é reduzida em comparação com a quantidade de alimento consumido numa refeição correspondente após, por uma diferença de tempo correspondente, o consumo de um produto alimentar de teor energético igual mas sem o aditivo. São também revelados aditivos correspondentes e composições que os compreendem, e sua utilização.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÃO ALIMENTAR COMPREENDENDO UMA QUANTIDADE DE TRIACILGLICEROL INTENSIFICADORA DA SACIEDADE E UTILIZAÇÃO NO FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO OU A PREVENÇÃO DE OBESIDADE"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção relaciona-se com um produto éster de glicerol que é útil como um aditivo alimentar para controlar a saciedade, um método para controlar a saciedade compreendendo a administração do produto éster de glicerol a uma pessoa com sua necessidade, e uma composição alimentar compreendendo o produto éster de glicerol.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A incorporação energética excessiva por sobre-consumo de alimentos é considerada um problema de saúde principal, em particular no mundo Ocidental. São conhecidos na técnica vários métodos e produtos alimentares que contrariam tal incorporação. Um tipo particular de produtos de redução da incorporação de energia é baseado no conceito que os produtos alimentares com um elevado teor de gordura providenciam uma sensação de saciedade logo após a ingestão. Por outro lado, tais produtos alimentares são ricos em calorias e portanto deverão ser ingeridos apenas em quantidades comparativamente pequenas. Assim tem que ser estabelecido um balanço delicado entre o início do efeito de saciedade e a incorporação de energia necessária para conseguir esse efeito.

A patente mundial WO 99/02041 revela uma composição alimentar originando uma sensação de saciedade prolongada compreendendo uma mistura de óleos triglicéridos, em particular uma sua emulsão "óleo-em-água", possuindo um teor de gordura sólida à temperatura ambiente até à corporal e um emulsionante alimentar, tal como lecitina, galactolípidos e óleo de aveia fraccionado. Enquanto que a composição alimentar da patente mundial WO 99/02041 mostrou providenciar o efeito desejado na prática, a incorporação de energia pelo corpo devido ao seu consumo é de uma grandeza que está longe da óptima. Assim existe espaço para melhoramento com vista a produtos de controlo da saciedade baseados em gordura.

A patente europeia EP 0 225 303 A1 descreve a utilização de uma substância hidrofóbica para o tratamento de obesidade. Esta substância hidrofóbica pode ser um éster de glicerol de ácidos gordos. No entanto, a utilização desta substância hidrofóbica está ligada às mesmas limitações que a composição alimentar da patente mundial WO 99/02041.

O mesmo se refere para a patente US 5,258,197 revelando misturas de gordura como gorduras de baixas calorias em que os triglicéridos compreendem resíduos de ácidos gordos de cadeia longa e de cadeia curta.

A patente mundial WO 02/00042 A2 revela composições orais constituídas por ácidos gordos de cadeia longa e seus ésteres em que os ésteres são explicitamente descritos como ésteres não glicerol.

OBJECTIVOS DA INVENÇÃO

É um objectivo da presente invenção providenciar um produto de controlo da saciedade do tipo mencionado anteriormente, que é melhorado com vista à incorporação de energia necessária para se obter uma sensação de saciedade desejada.

É outro objectivo da invenção providenciar um método de controlo da saciedade por utilização do referido produto de controlo da saciedade.

Os objectivos adicionais da invenção tornar-se-ão evidentes a partir do estudo dos seguintes sumário da invenção, descrição de uma sua concretização preferida, e das reivindicações anexas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção é baseada na hipótese que a hidrólise de triacilglicerois no tracto gastrointestinal pela acção de lipases será retardada se um ou vários dos apoios acilo forem substituídos na posição α por um apoio alquilo, e que isto irá retardar o início de fome, conduzindo deste modo a uma incorporação de energia reduzida durante uma refeição subsequente que é consumida no intervalo de tempo em que o apetite é suprimido, tal como até oito horas e mais.

De acordo com a presente invenção é revelado um produto de controlo da saciedade compreendendo uma quantidade intensificadora da saciedade de um triacilglicerol ou uma mistura de triacilglicerois cujos resíduos acilo são seleccionados a partir do grupo constituído por tetradecanoílo a eicosanoílo, opcionalmente mono- ou di-

insaturado, opcionalmente mono-substituído na posição α com C_1-C_4 alquilo saturado, com a condição de que mais que 15 % molar dos resíduos acilo totais são compreendidos por resíduos acilo α-alquilo substituídos em que os substituintes α-alquilo compreendem até 9 átomos de carbono, e um emulsionante alimentar.

Os triacilglicerois preferidos de acordo com a invenção são aqueles que compreendem resíduos hexadecanoílo e/ou octadecanoílo e resíduos acilo alquilados correspondentes, em particular, metilados na posição α. A distribuição dos resíduos acilo entre as entidades glicerol poderá ser estatística ou dada. Por outras palavras, por exemplo, 1-(2-metilhexadecanoil)-2,3-dioctadecanoílo glicerol ("ordenado") e a mistura "estatística" de (2-metilhexadecanoílo), (octadecanoílo) glicerois compreendendo estes apoios acilo numa razão molar 1:2, obtida, por exemplo, a partir de um composto ordenado correspondente por *trans*-esterificação catalisada por ácido ou base, estão ambas compreendidas pela invenção.

Os substituintes α-alquilo preferidos são C_1-C_4 alquilo saturado, em particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo mas, excepcionalmente, poderão ser utilizados grupos alquilo compreendendo até 9 átomos de carbono. Mais preferido é metilo, etilo, propilo como substituinte na posição α.

Assim, em particular, de acordo com a invenção é revelada uma composição alimentar compreendendo uma quantidade intensificadora da saciedade de um triacilglicerol ou de uma mistura de triacilglicerois, cujos resíduos de acilo

são seleccionados a partir do grupo constituído por tetradecanoílo a eicosanoílo, opcionalmente mono- ou di-insaturado, opcionalmente mono-substituído na posição α com C_1-C_4 alquilo saturado, com a condição de que mais de 15 % molar de resíduos acilo totais são compreendidos por resíduos acilo α-alquilo substituídos em que os substituintes α-alquilo compreendem até 9 átomos de carbono, e um emulsionante alimentar. Preferencialmente mais que 50 % molar, mais preferido mais que 80 % molar, mesmo mais preferido mais que 90 % molar, o mais preferido mais que 95 % molar, dos referidos resíduos acilo substituídos na posição α são compreendidos por um membro do grupo constituído por 2-metiltetradecanoílo, 2-metilhexadecanoílo, 2-metiloctadecanoílo, 2-metileicosanoílo, e suas misturas.

De acordo com um aspecto preferido da invenção o emulsionante compreende lecitina, e/ou galactolípido. É preferido que o galactolípido seja compreendido por óleo de aveia fraccionado.

De acordo com um primeiro aspecto preferido a composição alimentar da invenção é uma emulsão óleo-em-água.

A composição alimentar da invenção é particularmente adequada para o tratamento ou a prevenção de obesidade.

De acordo com um segundo aspecto preferido da invenção é revelado um aditivo alimentar essencialmente constituído por um triacilglicerol ou uma mistura de triacilglicerois, cujos resíduos de acilo são seleccionados a partir do grupo constituído por tetradecanoílo a eicosanoílo, opcionalmente

mono- ou di-insaturado, opcionalmente mono-substituído na posição α com C_1-C_4 alquilo saturado, com a condição de que mais de 15 % molar dos resíduos acilo totais são compreendidos por resíduos acilo α-alquilo substituídos em que os substituintes α-alquilo compreendem até 9 átomos de carbono, um emulsionante alimentar e, opcionalmente, um ou vários de água, cloreto de sódio, antioxidante, corante, aromatizante. O emulsionante alimentar é preferencialmente seleccionado a partir de lecitina, galactolípido, e suas misturas.

De acordo com um terceiro aspecto preferido da invenção é revelado um produto alimentar compreendendo uma quantidade preventiva da obesidade do aditivo alimentar mencionado anteriormente. O produto alimentar poderá estar na forma de um produto lácteo, em particular na forma de iogurte, nata, nata ácida, leite, manteiga ou um substituto da manteiga compreendendo gordura do leite, gelado. O produto alimentar da invenção poderá no entanto também estar na forma de um produto não lácteo.

De acordo com um quarto aspecto preferido da invenção é revelado um método de controlar a saciedade numa pessoa, compreendendo:

- providenciar à referida pessoa um produto alimentar compreendendo uma quantidade controladora da saciedade de um aditivo alimentar essencialmente constituído por um triacilglicerol ou uma mistura de triacilglicerois, cujos resíduos de acilo são seleccionados a partir do grupo constituído por tetradecanoílo a eicosanoílo, opcionalmente

mono- ou di-insaturado, opcionalmente mono-substituído na posição α com C_1-C_4 alquilo saturado, com a condição de que mais de 15 % molar de resíduos acilo totais são compreendidos por resíduos acilo α-substituídos, um emulsionante alimentar e, opcionalmente, um ou vários de água, cloreto de sódio, antioxidante, corante, aromatizante; e

- instruir a referida pessoa para consumir o referido produto alimentar desde 1 h a 8 h antes de uma refeição seleccionada de almoço, jantar, ceia,

reduzindo portanto a quantidade de alimento consumido na refeição em comparação com a quantidade de alimento consumido numa refeição correspondente seguinte, por uma diferença de tempo correspondente, o consumo de um alimentar de teor energético igual mas sem o referido aditivo alimentar. É preferido que mais que 50 % molar, em particular mais que 80 % molar, mais particularmente mais que 90 % molar, o mais preferido mais que 95 % molar, da mistura triacilglicerol são 1-(2-metiloctadecanoílo)-2,3-dihexadecanoílo-glicerol. Também preferido é que cerca de um terço dos resíduos acilo da mistura de triacilglicerol seja octadecanoílo e cerca de dois terços sejam 1-(2-metiloctadecanoílo).

DESCRIÇÃO DE UMA CONCRETIZAÇÃO PREFERIDA

Materiais. Foi obtida uma mistura de $(\text{hexadecanoílo})_x$ - $(1\text{-metiloctadecanoílo})_y$ -glicerois em que x + y = 3 por *trans*-esterificação de quantidades molares correspondentes de tripalmitina e tri-(2-metilestearoil)glicerol em *n*-hexano com metóxido de sódio como catalisador. A reacção foi

levada a cabo numa atmosfera inerte. O produto reaccional foi lavado com água e hexano; poderá ser purificado por cromatografia em sílica gel com 2-propanol e hexano. É um pó branco essencialmente constituído por uma mistura isomérica de tripalmitina, tri(2-metilestearoil)glicerol, 1,2-di(2-metilestearoil)-3-palmitoilglicerol, 1,3-di(2-metil-estearoil)-2-palmitoilglicerol, 1-(2-metilestearoil)-2,3-dipalmitoil-glicerol, e 1,3-dipalmitoil-2-(2-metilestearoil)glicerol.

Tri(2-metilestearoil)glicerol foi preparado por acilação de glicerol na presença de piridina com cloreto de 2-metiloctadecanoílo preparado a partir de ácido 2-metiloctadecanóico e cloreto de tionilo.

1-(2-metiloctadecanoílo) -2,3-dihexadecanoil-glicerol foi preparado a partir 1-(2-metiloctadecanoil)-2,3-isopropilidenoglicerol (Gronowitz, S. *et al.*, *Lipids* 32:6 (1997) 6667-673) por reacção com 2 moles de cloreto de 2-metiloctadecanoílo na presença de piridina de acordo com *Procedure B*, *ibid.*, p. 667. Outros triacilglicerois adequados na invenção, tais como tris(2-metiloctadecanoil)glicerol, são revelados em Gronowitz *et al.* ou podem ser preparados por adaptação dos métodos de Gronowitz *et al.* de uma maneira que está dentro do alcance fácil da pessoa perita na técnica.

EXEMPLO 1. **Preparação de emulsões de teste de triglicéridos.**

As emulsões de teste óleo-em-água seguintes contendo 20 % em peso de triglicérido foram preparadas por mistura dos

componentes listados na Tabela 1 com água destilada utilizando um agitador de velocidade elevada.

Tabela 1. Composição de emulsões de teste, em % em peso, resto água

Emulsão de Teste	Óleo de Palma Fraccionado	Óleo de Aveia Fraccionado	Triacilglicerois da Invenção
Técnica Antecedente (A)	40	2,5	0
Invenção (B)	0	2,5	10

EXEMPLO 2. **Preparação de iogurte de teste.**

Os produtos de iogurte para teste foram preparados *ex tempore* por mistura de quantidades iguais das emulsões de teste com um iogurte comercial de baixo teor de gordura (Lätt-Yoggi; Arla, Estocolmo, Suécia). O teor de gordura dos iogurtes de teste foi normalizado a 3 % em peso obtido por adição de nata para bater aos produtos de baixo teor de gordura para compensar as diferenças no teor energético. A composição dos iogurtes de teste é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Composição de iogurtes de teste

Emulsão de Teste	Quantidade de Iogurte (g)	Quantidade de Emulsão de Teste Adicionada (g)	Quantidade de Nata para Bater Adicionada (g)	Teor de Gordura Total (g)
Técnica Antecedente (A)	187,5	12,5	0	6
Invenção (B)	187,5	2,5	11,75	6
Controlo	187,5	0	12,75	6

EXEMPLO 3. **Incorporação média ao almoço após pequeno-almoço de iogurte**

Foram administrados a doze voluntários saudáveis sem excesso de peso (seis homens e seis mulheres) 200 g de iogurte ao pequeno-almoço às 8 horas da manhã. Ao meio-dia foi servida aos voluntários uma refeição de teste (almoço) na qual tiveram acesso livre a uma grande variedade de alimentos familiares. Para cada pessoa, todos os alimentos da refeição teste foram pesados antes da refeição, e todos os alimentos não comidos foram pesados após a refeição. A incorporação foi avaliada por diferença no peso dos alimentos. Os testes foram realizados em três dias separadamente por um intervalo de uma semana. O estudo foi de concepção de um ensaio cego aleatório cruzado. Foi pedido às pessoas testadas que jejuassem desde as 8 horas da noite do dia anterior e que refreassem o exercício físico pesado nesse dia e no dia em que o teste foi realizado. Foram instruídas para não consumirem nada excepto água não carbonatada entre o pequeno-almoço de teste e o almoço de teste. Os resultados do teste são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Incorporação de energia média ao almoço de teste

Voluntários	Incorporação de Energia, Iogurte (Controlo)	Incorporação de Energia, Iogurte + B	Consumo de Energia, Iogurte + B	Incorporação de Energia, Iogurte + C	Consumo de Energia, Iogurte + C
Macho	7,01	5,57	-20,5	5,24	-25,2
Fêmea	5,12	3,89	-24,1	3,63	-29,2
Total	6,07	4,71	-22,3	4,41	-27,2

A incorporação de energia na refeição subsequente (almoço de teste) foi reduzida para todos os sujeitos que tinham consumido o produto controlador da saciedade contendo a emulsão de teste da técnica antecedente e a inventiva, respectivamente. A eficácia da emulsão teste da invenção (C) foi no entanto descoberta ser mais que dez vezes superior à da emulsão da técnica antecedente (B).

Lisboa, 30 de Junho de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição, em particular uma composição alimentar compreendendo uma quantidade intensificadora da saciedade de um triacilglicerol ou de uma mistura de triacilglicerois, cujos resíduos acilo são seleccionados a partir do grupo constituído por tetradecanoílo a eicosanoílo, opcionalmente mono- ou di-insaturado, com a condição de que mais que 15 % molar dos resíduos acilo totais sejam compreendidos por resíduos acilo α-alquilo substituídos em que os substituintes α-alquilo compreendem até 9 átomos de carbono, e um emulsionante alimentar.

2. A composição da reivindicação 1, em que mais que 50 % molar dos referidos resíduos acilo α-substituídos são compreendidos por um membro do grupo constituído por 2-metiltetradecanoílo, 2-metilhexadecanoílo, 2-metiloctadecanoílo, 2-metileicosanoílo, e suas misturas.

3. A composição da reivindicação 1, em que mais que 80 % molar dos referidos resíduos acilo α-substituídos são compreendidos por um membro do grupo constituído por 2-metiltetradecanoílo, 2-metilhexadecanoílo, 2-metiloctadecanoílo, 2-metileicosanoílo, e suas misturas.

4. A composição da reivindicação 1, em que mais de 90 % molar dos referidos resíduos acilo α-substituídos são compreendidos por um membro do grupo constituído por 2-metiltetradecanoílo, 2-metilhexadecanoílo, 2-metiloctadecanoílo, 2-metileicosanoílo, e suas misturas.

5. A composição da reivindicação 1, em que mais que 95 % molar dos referidos resíduos acilo α-substituídos são

compreendidos por um membro do grupo constituído por 2-metiltetradecanoílo, 2-metilhexadecanoílo, 2-metiloctadecanoílo, 2-metileicosanoílo, e suas misturas.

6. A composição de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que referido resíduo acilo α-substituído é 2-metiloctadecanoílo.

7. A composição de qualquer da reivindicação 6, em que os referidos resíduos acilo que não são α-substituídos são seleccionados a partir de hexadecanoílo e octadecanoílo.

8. A composição da reivindicação 1, em que os referidos resíduos acilo compreendem hexadecanoílo e 2-metiloctadecanoílo, com a condição de que 15 % molar ou mais dos resíduos acilo são resíduos 2-metiloctadecanoílo.

9. A composição da reivindicação 8, em que os referidos resíduos acilo consistem essencialmente de hexadecanoílo e 2-metiloctadecanoílo.

10. A composição da reivindicação 8 ou 9, em que a razão molar de hexadecanoílo para 2-metiloctadecanoílo é cerca de 1:2.

11. A composição da reivindicação 1 essencialmente constituída por tripalmitina, tri(2-metilestearoil)glicerol, 1,2-di(2-metilestearoil)-3-palmitoilglicerol, 1,3-di(2-metil-estearoil)-2-palmitoilglicerol, 1-(2-metilestearoil)-2,3-dipalmitoilglicerol, e 1,3-dipalmitoil-2-(2-metilestearoil)glicerol.

12. A composição da reivindicação 1, em que o emulsionante alimentar compreende lecitina.

13. A composição da reivindicação 1, em que o emulsionante alimentar compreende galactolípido.

14. A composição da reivindicação 13, em que o galactolípido é compreendido por óleo de aveia fraccionado.

15. A composição da reivindicação 14, em que a quantidade de óleo de aveia fraccionado é cerca de 1,5 % em peso da composição total.

16. A composição da reivindicação 1, na forma de uma emulsão óleo-em-água.

17. A composição de qualquer uma das reivindicações 1 a 16 para utilização em terapia.

18. Utilização da composição de qualquer uma das reivindicações 1 a 16 no fabrico de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de obesidade.

19. Aditivo alimentar constituído essencialmente por um triacilglicerol ou uma mistura de triacilglicerois, cujos resíduos acilo são seleccionados a partir do grupo constituído por tetradecanoílo a eicosanoílo, opcionalmente mono- ou di-insaturado, com a condição de que mais de 15 % molar de resíduos acilo totais são compreendidos por resíduos acilo α-alquilo substituídos em que os substituintes α-alquilo compreendem até 9 átomos de carbono, um emulsionante alimentar e, opcionalmente, um ou

vários de água, cloreto de sódio, antioxidante, corante, aromatizante.

20. O aditivo alimentar da reivindicação 19, em que referido emulsionante alimentar é seleccionado a partir de lecitina e galactolípido.

21. Um produto alimentar compreendendo uma quantidade preventiva de obesidade do aditivo alimentar da reivindicação 19 ou 20.

22. O produto alimentar da reivindicação 21 na forma de um produto lácteo.

23. O produto lácteo da reivindicação 22 na forma de iogurte, nata, nata ácida, leite, manteiga ou um substituinte de manteiga compreendendo gordura do leite, gelado.

24. O produto alimentar da reivindicação 21, na forma de um produto não lácteo.

25. O produto alimentar da reivindicação 21, em que mais de 50 % molar da referida mistura de triacilglicerol é 1-(2-metiloctadecanoil)-2,3-dihexadecanoil-glicerol.

26. O produto alimentar da reivindicação 21, em que cerca de um terço dos referidos resíduos de acilo são octadecanoílo e cerca de dois terços são 1-(2-metiloctadecanoílo).

Lisboa, 30 de Junho de 2009