



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 197**

51 Int. Cl.:
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01300793 .5**
86 Fecha de presentación : **30.01.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1121928**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2001**

54 Título: **Composiciones que contienen ésteres de ácidos grasos de fitosterol y de policosanol para reducir el colesterol y los triglicéridos de la sangre.**

30 Prioridad: **31.01.2000 CL 2000209**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73 Titular/es: **Härting S.A.**
Panamerica Norte 6000
Santiago, CL

72 Inventor/es: **Schersl, Endre Markovits**

74 Agente: **Pablos Riba, Julio de**

ES 2 298 197 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

Composiciones que contienen ésteres de ácidos grasos de fitosterol y de policosanol para reducir el colesterol y los triglicéridos de la sangre.

La presente invención está relacionada con composiciones alimenticias y farmacéuticas, y con procedimientos adecuados para rebajar los niveles de colesterol y de triglicéridos, o para elevar el nivel de colesterol HDL en la sangre de un mamífero, en particular composiciones que contienen ésteres de fitosteroles y ésteres de policosanoles y de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 u omega-6.

Antecedentes

Los desórdenes del metabolismo lípido, especialmente los efectos nocivos causados por niveles altos de colesterol y de triglicéridos en la sangre, han sido estudiados intensamente durante muchas décadas.

El nivel de colesterol en la sangre por encima de 200 mg/dl constituye el principal factor de riesgo de enfermedades coronarias, la causa más frecuente de muerte, principalmente en los países desarrollados. Sin embargo, el factor de riesgo no sólo está relacionado con un nivel alto de colesterol en la sangre, sino también con las diferentes formas de colesterol en total. Un nivel alto de lipoproteína de baja densidad o colesterol LDL, y de lipoproteína de muy baja densidad o colesterol LVDL en la sangre, constituye un problema debido a que es muy probable que estas lipoproteínas sean mantenidas en el sistema cardiovascular, causando la formación de placas en las arterias coronarias. De igual modo, los niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad o colesterol HDL, constituyen un factor de riesgo adicional debido a que son útiles en la eliminación de la forma de colesterol que bloquea las arterias. Por lo tanto, se debe considerar el nivel total de colesterol y la relación de colesterol total / colesterol HDL para evaluar el riesgo de enfermedades coronarias.

Sin embargo, no sólo el colesterol, sino también los niveles altos de triglicéridos en la sangre, constituyen un factor de riesgo de enfermedades coronarias y de otras complicaciones (PUFA NEWSLETTER, vol. 2, Junio de 1998).

En general, el tratamiento de los desórdenes del metabolismo lípido ha estado dirigido en su mayor parte al tratamiento de la hipercolesterolemia utilizando diferentes composiciones alimenticias y farmacéuticas que rebajan los niveles altos de colesterol en la sangre. Muchas de esas composiciones contienen esteroides vegetales o fitosteroides que podrían interferir, u obstruir, la absorción intestinal del colesterol de la dieta alimenticia y reducir el colesterol LDL. Existe una extensa producción científica relacionada con ese asunto, que ha sido revisada en la Patente U.S. núm. 5.958.913, y que se eleva a 70 referencias concernientes a los efectos y mecanismos de los fitosteroides de la dieta alimenticia sobre la reducción del colesterol de la sangre.

La Patente U.S. núm. 5.244.887 describe un procedimiento para la elaboración de una composición que va a ser usada como aditivo alimenticio, que contiene uno o más estanoles, un agente solubilizante, un antioxidante y un agente dispersante. Los estanoles se obtienen mediante hidrogenación catalítica de los esteroides. Estas composiciones alimenticias están previstas para reducir la absorción de colesterol a partir de los alimentos.

La Patente U.S. núm. 5.932.652 describe una composición alimenticia dispersable en agua para reducir la absorción de colesterol, que contiene sitostanol (beta-sitostanol) y lecitina.

Con el fin de incrementar la inhibición de absorción de colesterol a partir de la dieta alimenticia, la Patente U.S. 5.591.836 describe un procedimiento que utiliza un compuesto de saponina que contiene 5-C-hidroximetilhexosa y esterol o terpeno.

La Patente U.S. núm. 5.747.464 describe la utilización de complejos formados por beta-sitostanol y pectina. Los esteroides esterificados con ácidos grasos parecen ser inhibidores de absorción de colesterol más eficientes que los esteroides libres.

La Patente U.S. núm. 5.958.913 describe la utilización de ésteres de estanol, principalmente el éster de ácido graso de beta-sitostanol, en el que los ácidos grasos son derivados del aceite de semilla de colza. Esta patente presenta también largos estudios clínicos sobre la eficacia de estos ésteres para inhibir la absorción intestinal del colesterol y la reducción del colesterol LDL en la sangre.

Los alcoholes primarios saturados lineales de cadena larga, de 20 a 38 átomos de carbono, denominados también alcoholes grasos o alcoholes alifáticos superiores, conocidos también como policosanoles, son eficaces para reducir el colesterol de la sangre.

En la presente invención, el término policosanol se utiliza con el significado de un alcohol primario saturado lineal que contiene 20 o más átomos de carbono. El mecanismo de acción de los policosanoles no se conoce con certeza, pero se cree que podrían afectar a la síntesis de colesterol en el hígado. Se ha observado una reducción considerable del nivel de colesterol total y del nivel de colesterol LDL en la sangre de pacientes con diabetes mellitus tras una ingestión sostenida de pequeñas cantidades de policosanoles (Omayda Torres et al., Diabetes Care, "Tratamiento de la Hipercolesterolemia en NIDDM con Policosanol", 1995, vol. 18, núm. 5, 393-396).

La Patente U.S. núm. 5.856.316 describe un procedimiento para la obtención de policosanoles a partir de cera de caña de azúcar, y su utilización en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Los policosanoles de la cera de caña de azúcar comprenden una mezcla de alcoholes alifáticos de 24 a 34 átomos de carbono, y fueron agentes hipercolesterolémicos efectivos administrados en dosis diarias de 1 a 100 mg.

5 La Patente U.S. núm. 5.952.893 describe una composición para reducir el nivel de colesterol en la sangre, que comprende una mezcla de fitosteroles (mezcla de diferentes esteroles vegetales) y policosanoles con efecto sinérgico. Los fitosteroles de la invención comprenden derivados de beta-sitosterol, de campesterol y de estigmasterol, procedentes de aceites vegetales, y los policosanoles de la invención comprenden una mezcla de alcoholes grasos que contienen
10 de 22 a 36 átomos de carbono derivados de la cera de salvado de arroz. Estos policosanoles se encuentran disponibles comercialmente ("Rice Brad Wax", Traco Labs Inc.). Sin embargo, los fitosteroles libres y los policosanoles libres apenas son solubles en la fase micela de los canales alimenticios, por lo que su eficacia para reducir el colesterol de la sangre es bastante baja, lo que conduce a la necesidad de utilizar dosis relativamente altas de estos compuestos.

15 Además, las composiciones alimenticias y farmacéuticas que contienen fitosteroles libres y/o policosanoles libres, no son efectivas para reducir los niveles de triglicéridos de la sangre.

La presente invención está dirigida a una composición según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 que se acompañan. Las sub-reivindicaciones 2 a 4 y 6 a 10, definen características preferidas.

20 En consecuencia, la presente invención puede proporcionar composiciones alimenticias y farmacéuticas para rebajar el nivel de colesterol LDL o elevar el nivel de colesterol HDL, o ambos, en la sangre de un mamífero, conteniendo dichas composiciones formas fácilmente absorbibles de policosanoles en el tracto digestivo de dicho mamífero, comprendiendo dichas formas absorbibles de policosanoles un éster de un policosanol y de un ácido carboxílico que con preferencia contiene entre 2 y 22 átomos de carbono, indicado simplemente como éster de policosanol.

La presente invención facilita un procedimiento para rebajar el colesterol LDL o elevar el colesterol HDT, o ambos, en la sangre de un mamífero, administrando oralmente a dicho mamífero composiciones alimenticias o farmacéuticas que contienen una cantidad efectiva de un éster de policosanol o una mezcla de ésteres de policosanol en la que la
30 porción ácido de los ésteres es un ácido carboxílico que contiene entre 2 y 22 átomos de carbono.

La presente invención puede proporcionar además composiciones alimenticias y farmacéuticas para rebajar los niveles de colesterol LDL y de triglicéridos o elevar el nivel de colesterol HDL, o ambos, en la sangre de un mamífero. Dichas composiciones comprenden un éster de un fitosterol y de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3, tal como un ácido eicosapentanoico (EPA), un ácido docosahexanoico (DHA), un ácido linolénico o un éster de un
35 ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-6, tal como el ácido linoleico o el ácido araquidónico, o una mezcla de dichos ésteres.

La presente invención facilita un procedimiento para rebajar los niveles de colesterol LDL y de triglicéridos, o para elevar el nivel de colesterol HDL, o ambos, en la sangre de un mamífero, con la administración oral a dicho mamífero de composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad efectiva de un éster de fitosterol, preferentemente beta-sitosterol o beta-sitostanol, y de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3 tal como el ácido eicosapentanoico (EPA), el ácido docosahexanoico (DHA), el ácido linolénico o un éster de un fitosterol y de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-6 tal como el ácido linoleico o el ácido araquidónico, o una mezcla de dichos
40 ésteres.

La provisión de composiciones farmacéuticas para rebajar el nivel de colesterol LDL y de triglicéridos o para elevar el nivel de colesterol HDL, o ambos, en la sangre de un mamífero, puede ser conseguida también por medio de una composición que comprende mezclas formadas por uno o más ésteres de policosanol y uno o más ésteres de
50 fitosteroles y de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3 tal como el ácido eicosapentanoico (EPA), el ácido docosahexanoico (DHA), el ácido linolénico o un éster de fitosterol y de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-6 tal como el ácido linolénico o el ácido araquidónico.

Un procedimiento para rebajar el nivel de colesterol LDL y de los triglicéridos, o para elevar el nivel de colesterol HDL, o ambos, en la sangre de un mamífero, se facilita mediante la administración oral a dicho mamífero de una composición alimenticia o farmacéutica que contiene una cantidad efectiva de sitosterol o de beta-sitostanol, y un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3 tal como el ácido eicosapentanoico (EPA), el ácido linolénico o un éster de fitosterol y de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-6 tal como el ácido linoleico o el ácido araquidónico.
60

Descripción de la invención

Los ésteres de policosanol utilizados en la presente invención fueron preparados mediante transesterificación de una mezcla que contenía policosanoles y una mezcla que contenía etil o metil ésteres de ácidos grasos con la utilización
65 de etilato de sodio como catalizador.

Los policosanoles de entre 20 y 26 átomos de carbono pueden ser obtenidos a partir de la fracción neutral de aceite de pulpa de madera según se describe en la solicitud de Patente chilena núm. 873/98. Otras fuentes tales como la cera

ES 2 298 197 T3

de caña de azúcar, o la cera de salvado de arroz, son adecuadas a los efectos de esta invención. La Tabla I muestra la composición media de policosanoles en el aceite de pulpa de madera, en la cera de salvado de arroz, y en la cera de caña de azúcar.

5 A partir de la Tabla I, resulta posible observar que las tres fuentes no proporcionan una gama completa de policosanoles de 20 a 36 átomos de carbono por separado, sino que lo hacen en conjunto.

TABLA I

Composición relativa de alcoholes grasos obtenidos a partir de diferentes fuentes

Policosanol	Aceite de pulpa de madera	Cera de salvado de arroz	Cera de caña de azúcar
Eicosanol C20	0,2	--	--
Heneicosanol C21	0,1	--	--
Docosanol C22	50,7	1,1	--
Tricosanol C23	2,7	--	--
Tetracosanol C24	45,0	11,6	0,7
Pentacosanol C25	0,3	--	--
Hexacosanol C26	1,0	10,6	8,0
Heptacosanol C27	--	--	3,5
Octacosanol C28	--	20,2	66,0
Nonacosanol C29	--	--	0,8
Triacosanol C30	--	30,1	13,5
Dotriacosanol C32	--	16,8	6,0
Tetraacosanol C34	--	8,0	1,5
Hexacosanol C36	--	1,4	--

Los etil o metil ésteres de ácidos grasos de la presente invención, se obtienen a partir de aceites vegetales o animales, mediante procedimientos bien conocidos en el estado de la técnica. Estas técnicas comprenden la saponificación del aceite seguido de la separación del glicerol, y de los jabones resultantes del proceso de saponificación. Los jabones son acidulados y transformados a continuación en ácidos grasos, y estos ácidos grasos son esterificados con metanol o etanol, utilizando ácido sulfúrico como catalizador.

El procedimiento de producción de ésteres de policosanol se lleva a cabo en un proceso de tres solventes, de modo que estos ésteres, que tienen una buena miscibilidad con las grasas y con los aceites, pueden ser incorporados de forma segura en los diferentes alimentos grasos tal como el aceite comestible, la margarina, la mayonesa, las salsas o la leche. De ese modo, un objetivo de la presente invención se logra proporcionando una composición alimenticia que contenga formas de policosanol fácilmente absorbibles en el tracto digestivo de un mamífero, adecuadas para rebajar el nivel de colesterol LDL o elevar el nivel de colesterol HDL en la sangre, o ambos, de dicho mamífero. Estas formas fácilmente absorbibles de policosanol son los ésteres de policosanol de la presente invención, los cuales, incorporados en alguna sustancia alimenticia adecuada, tal como la margarina de mesa, las mantecas, el helado, el yogurt y otros, forman composiciones alimenticias adecuadas para rebajar el nivel de colesterol LDL o para elevar el nivel de colesterol HDL en la sangre, o ambos, de un mamífero, tras la ingestión por dicho mamífero de una cantidad efectiva de la composición alimenticia.

De igual modo, los ésteres de policosanol pueden ser incorporados en composiciones farmacéuticas en forma de cápsulas. Estas cápsulas pueden comprender también un componente farmacéuticamente aceptable, tal como un excipiente, un diluyente, un antioxidante, un agente colorante y un estabilizante. La composición farmacéutica puede ser proporcionada también en forma de tabletas que contengan ésteres de policosanol, los cuales pueden comprender un componente farmacéuticamente aceptable tal como un excipiente, un agente colorante, un antioxidante, un ligante y un estabilizante. Dichas tabletas y cápsulas forman composiciones farmacéuticas adecuadas para rebajar el nivel de colesterol LDL o elevar el nivel de colesterol HDL en la sangre, o ambos, de un mamífero, tras la ingestión por dicho mamífero de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica.

Un objetivo adicional que consiste en proporcionar composiciones alimenticias o farmacéuticas adecuadas para rebajar el nivel de colesterol LDL y de triglicéridos o elevar el nivel de colesterol HDL en la sangre de un mamífero, o ambos, puede ser conseguido mediante la esterificación de un fitosterol con ésteres de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3 u omega-6, e incorporando dichos ésteres en alguna sustancia alimenticia adecuada tal como

la margarina de mesa, las mantecas, el helado, el yogurt u otros, o en formas farmacéuticas tales como las tabletas o las cápsulas, o ambas, las cuales pueden también comprender un componente farmacéuticamente aceptable tal como un excipiente, un agente colorante, un antioxidante, un ligante y un estabilizante.

5 Todavía un objetivo adicional de la presente invención facilita un procedimiento para rebajar el nivel de colesterol LDL y de triglicéridos, o para elevar el nivel de colesterol HDL en la sangre de un mamífero, o ambos, administrando oralmente a dicho mamífero una cantidad efectiva de composición alimenticia o farmacéutica que comprenda un fitosterol, con preferencia un beta-sitosterol o un beta-sitostanol, con ésteres de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3 u omega-6, siendo dichos ésteres incorporados en alguna sustancia alimenticia adecuada tal como margarina de mesa, mantecas, helado, yogurt y otros, o en formas farmacéuticas tales como tabletas o cápsulas, o ambos, que también pueden comprender un componente farmacéuticamente aceptable tal como un excipiente, un agente colorante, un antioxidante, un ligante y un estabilizante.

15 Las composiciones alimenticias y farmacéuticas adecuadas para rebajar el nivel de colesterol LDL y de triglicéridos, o para elevar el nivel de colesterol HDL en la sangre de un mamífero, o ambos, pueden ser proporcionadas también mediante la incorporación de uno o más ésteres de policosanol y de uno o más ésteres de un fitosterol y de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3 u omega-6, en alguna sustancia alimenticia adecuada tal como margarina de mesa, mantecas, helado, yogurt y otros, o en formas farmacéuticas tales como tabletas o cápsulas, o ambas, que pueden comprender también un componente farmacéuticamente aceptable tal como un excipiente, un agente colorante, un antioxidante, un ligante y un estabilizante.

20 Un procedimiento de reducción del nivel de colesterol LDL y de triglicéridos, o de elevación del nivel de colesterol HDL en la sangre de un mamífero, o ambos, se facilita mediante la administración oral a dicho mamífero de una cantidad efectiva de composición alimenticia o farmacéutica que comprenda uno o más ésteres de policosanol y uno o más ésteres de un fitosterol y de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3 u omega-6, incorporado en una sustancia alimenticia adecuada tal como margarina de mesa, mantecas, helado, yogurt y otros, o en formas farmacéuticas tales como tabletas o cápsulas, o ambas, que también pueden comprender un componente farmacéuticamente aceptable tal como un excipiente, un agente colorante, un antioxidante, un ligante y un estabilizante.

30 Los ejemplos que siguen se presentan como ilustración de esta invención.

Ejemplo 1

Preparación de ésteres de policosanol

35 104,3 g de etil-PUFA y 98,5 g de una mezcla de policosanoles, fueron mezclados en un frasco de 500 ml, la mezcla fue calentada a una temperatura de 180°C, y la presión se mantuvo a 5 mbar durante 120 minutos para extraer el aire de la mezcla. Tras romper el vacío con nitrógeno, se añadieron 2,5 g de etilato de sodio al frasco, y la mezcla fue calentada adicionalmente a presión reducida durante 24 horas. Tras la rotura del vacío con nitrógeno y la retirada de la mezcla de reacción, ésta fue mezclada con agua caliente para extraer el catalizador, la fase aceitosa fue separada y el secado al vacío permitió obtener 103,1 g de ésteres de policosanoles.

Ejemplo 2

Preparación de una composición alimenticia con éster de policosanol

Una porción de los ésteres de policosanol del Ejemplo 1, fue mezclada con aceite de maíz (3% en peso de la mezcla), y se preparó una mayonesa con la siguiente composición:

50

Ingrediente	%
3% de mezcla de aceite-policosanol	70,0
Agente espesante	1,5
Sal	1,0
Azúcar	1,0
Vinagre (4% en peso)	6,0
Agua	17,0
Lecitina de soja	1,5
Mostaza	2,0
Total	100

65

La mayonesa fue preparada utilizando un homogeneizador doméstico. Las propiedades organolépticas no diferían de la mayonesa convencional.

ES 2 298 197 T3

Ejemplo 3

Preparación de ésteres de fitosterol y PUFA

5 118,4 g de etil-PUFA y 140,0 g de una mezcla de fitosteroles, fueron mezclados en un frasco de 500 ml, la mezcla fue calentada a una temperatura de 95°C y la presión se mantuvo a 5 mbar durante 120 minutos para extraer el aire de la mezcla. Tras la rotura del vacío con nitrógeno, se añadieron al frasco 4,2 g de etilato de sodio y la mezcla se calentó adicionalmente a presión reducida durante 24 horas. Tras la rotura de vacío con nitrógeno y la retirada de la mezcla de reacción, ésta fue mezclada con agua caliente para extraer el catalizador, la fase aceitosa fue separada, y se obtuvieron
10 con secado al vacío 156,3 g de ésteres de fitosterol y PUFA.

Ejemplo 4

Preparación de una composición alimenticia con ésteres de fitosterol y PUFA

Una porción del fitosterol-PUFA del Ejemplo 3, fue mezclada con manteca de cerdo. 1000 g de manteca de cerdo fueron fundidos a 100°C en un baño de agua, y se incorporaron 10 g de ésteres de fitosterol y PUFA. La manteca de cerdo fue utilizada para la elaboración de pan que contenía un 20% de materia grasa con respecto a la harina utilizada.
20 Las características organolépticas del pan no diferían del pan convencional.

Ejemplo 5

Evaluación nutricional a corto plazo en ratas. Efecto de los ésteres de fitosterol y PUFA sobre el suero y los lípidos hepáticos en las ratas

24 ratas macho Sprague Dawley divididas en cuatro grupos de seis animales cada uno, fueron alimentadas durante nueve días con la siguiente dieta: el grupo C0 fue alimentado con una alimentación basal que comprendía píldoras *Champion* molidas y en polvo, y mezcladas con aceite de maíz (3,3% en peso de la mezcla). El grupo C1 fue alimentado con una mezcla que comprendía alimentación basal y colesterol (1% en peso de la mezcla). El grupo A1 fue alimentado con una mezcla que comprendía alimentación basal, el 1% de colesterol, y el 1% de ésteres de estanol, en peso, de la mezcla. Finalmente, el grupo A2 fue alimentado con una mezcla que comprendía la alimentación basal, el 1% de colesterol y el 1% de ésteres de fitosterol y PUFA, en peso, de la mezcla.
30
35

Los ésteres de estanol comprendían una mezcla de ésteres de ácidos grasos de beta-sitostanol y de campesterol obtenidos a partir de aceite de semilla de colza. Los ésteres de fitosterol y PUFA fueron preparados de acuerdo con el Ejemplo 3. El tratamiento de la dieta fue aplicado individualmente y se midió el peso corporal y la ingesta de la dieta. Tras los nueve días de alimentación, se determinaron los lípidos y el colesterol total en el hígado, y el colesterol y los triglicéridos en el suero sanguíneo de cada animal. Las tablas I y II muestran los resultados.
40

TABLA I

Lípidos totales y colesterol total en el hígado

		Lípidos totales	Colesterol
		(mg/g hígado)	(mg/g hígado)
50	C ₀	34,99 ± 2,23 (5)	1,53 ± 0,12 (5)
	C ₁	40,22 ± 0,99 (5)	2,82 ± 0,19 (6)
55	A ₁	30,66 ± 1,44 (6)	1,28 ± 0,15 (5)
	A ₂	28,79 ± 1,48 (4)	0,99 ± 0,004 (5)

Las Figuras representan mg/g de hígado, y los resultados se presentan como promedio por grupo ± error estándar de la muestra. El número de muestras analizadas aparece entre paréntesis.
60

La comparación por parejas de los medios que utilizan el ensayo de Student, indica que existe una diferencia significativa entre C1 y A1 o A2 en los lípidos totales y en el colesterol total a un nivel de importancia del 5% en ambos casos. También, existe una diferencia significativa entre A1 y A2 en los lípidos totales y en el colesterol total a un nivel de importancia del 10% y del 5%, respectivamente.
65

ES 2 298 197 T3

TABLA II

Colesterol y triglicéridos totales en el suero sanguíneo

	Colesterol total		Triglicéridos	
5	C0	68,44 ± 7,13 (6)	21,75 ± 2,16 (5)	
	C1	140,17 ± 7,80 (6)	34,11 ± 3,36 (5)	
10	A1	120,68 ± 11,14 (5)	33,42 ± 6,26 (4)	
	A2	126,10 ± 3,81 (5)	29,74 ± 4,13 (5)	

15 Las Figuras representan mg/dl y los resultados se presentan como promedio por grupo ± error estándar de la muestra. El número de muestras analizadas aparece entre paréntesis.

20 A partir de los resultados es posible concluir que existe una diferencia significativa entre C1 y A1 o A2 en el colesterol total del suero a un nivel de importancia del 1%, pero la diferencia entre A1 y A2, no es significativa a un nivel de importancia del 10%. Con relación a los triglicéridos, no existe diferencia significativa con un nivel de importancia del 10% entre C1 y A1 y A2, existe una diferencia significativa con un nivel de importancia del 20%.

25 Se midió el nivel de colesterol HDL del suero de la sangre en A1 y A2, y los resultados se muestran en la Tabla III.

TABLA III

Nivel de colesterol HDL en el suero

30	A1	37,96 ± 1,97 (6)
35	A2	41,78 ± 1,65 (5)

40 Las Figuras representan mg/dl, y los resultados se presentan como promedio por grupo ± error estándar de la muestra. El número de muestras analizadas aparece entre paréntesis.

El colesterol HDL es más alto en el grupo A2 que en el grupo A1 con un nivel de importancia del 1%.

Referencias citadas en la descripción

45 La lista de referencias citadas por el solicitante se proporciona únicamente por conveniencia para el lector. Ésta no forma parte del documento de Patente Europea. Incluso aunque se ha puesto un gran cuidado en el listado de las referencias, no se excluyen los errores u omisiones y la EPO declina toda responsabilidad en ese sentido.

50 Documentos de patente citados en la descripción

- US 5958913 A
- US 5747464 A
- US 5244887 A
- US 5856316 A
- 55 - US 5932652 A
- US 5952893 A
- US 5591836 A

60 Literatura que no es de patentes y que se cita en la descripción

* PUFA NEWSLETTER, Junio 1998, vol. 2

65 * Omayda Torres *et al.*, Diabetes Care. *Hipercolesterolemia en NIDDM con Policosanol*, 1995, vol. 18 (5), 393-396

ES 2 298 197 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para rebajar el colesterol LDL o elevar el colesterol HDL en la sangre de un mamífero, que se **caracteriza** porque la composición comprende un éster de ácido carboxílico con eicosanol, heneicosanol,tricosanol, docosanol, tetracosanol, pentacosanol o hexacosanol.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque comprende además una sustancia alimenticia.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, que se **caracteriza** porque la sustancia alimenticia se elige en el grupo consistente en margarina de mesa, manteca, mayonesa, aceite vegetal, helado, leche y yogurt.
- 15 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque comprende además un componente farmacéuticamente aceptable elegido en el grupo consistente en un excipiente, un diluyente, un antioxidante, un agente colorante, un ligante y un estabilizante.
- 20 5. Una composición para rebajar el colesterol LDL o elevar el colesterol HDL en la sangre de un mamífero, o ambos, que se **caracteriza** porque comprende un éster de un policosanol o una mezcla de ésteres de policosanoles y de un éster de un fitosterol, o una mezcla de ésteres de fitosteroles.
- 25 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, que se **caracteriza** porque la porción ácido del éster de policosanol o de la mezcla de ésteres de policosanoles, es un ácido carboxílico que contiene entre 2 y 22 átomos de carbono.
- 30 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, que se **caracteriza** porque la porción ácido del éster de fitosterol o de la mezcla de ésteres de fitosteroles, es un ácido graso elegido en el grupo que consiste en ácido eicosapentanoico, ácido docosahexanoico, ácido linoleico y ácido araquidónico.
- 35 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, que se **caracteriza** porque comprende además una sustancia alimenticia o una mezcla de sustancias alimenticias.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, que se **caracteriza** porque la sustancia alimenticia o la mezcla de sustancias alimenticias se elige en el grupo consistente en margarina de mesa, manteca, mayonesa, aceite vegetal, helado, leche y yogurt.
- 40 10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, que se **caracteriza** porque comprende además un componente farmacéuticamente aceptable elegido en el grupo consistente en un excipiente, un diluyente, un antioxidante, un agente colorante, un ligante y un estabilizante.

45

50

55

60

65