

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: PENFORD AUSTRALIA LIMITED sociedad constituida y existente bajo las leyes de Australia Dirección: 170 Epping Road, Lane, Cove NSW 2066, Australia Teléfono: 546 09 70 E-mail: clientes@camyp.com Fax: 249 40 70 Domicilio: Lane, Cove, Australia	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 E-mail: cavelier@caveller.com Fax: 217 92 11 Domicilio: Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>02.090.222</u> Clase: <u>A23L 1/308</u> Título del Invento: <u>METABOLISMO DE SUBTIPOS DE ALMIDONES Y LÍPIDOS</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo descriptivo modificado para darle mayor claridad a la solicitud. De la misma forma presento la traducción al español de las figuras.	
6	Comprobante de pago No. <u>03-85.502</u> Fecha: <u>Noviembre 24 de 2003</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 82.000.00 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

SUBTIPOS DE ALMIDON Y METABOLISMO DE LIPIDOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a la regulación del metabolismo de grasas o lípidos por medio de composiciones y dietas que tienen un contenido elevado de almidón resistente y grasas no saturadas.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La obesidad y el sobrepeso en general así como una gama de enfermedades metabólicas tales como diabetes mellitus no dependiente de insulina, 15 dislipidemias, hipertensión y cardiopatías de la coronaria son un problema diseminado en una gran parte del mundo. En muchos casos, la causa subyacente de estas enfermedades es el desarrollo de resistencia a insulina. Los factores que contribuyen al inicio y 20 desarrollo de resistencia a insulina no se han dilucidado completamente pero se han expuesto que el tipo de grasas y/o carbohidrato en la dieta son los factores cruciales (Storlien et al., 1993, Diabetes, 42: 457-462).

25 El almidón dietético, un componente importante del consumo de carbohidratos de los humanos está constituido por dos tipos de polímero de glucosa, en

específico amilosa y amilopectina. La amilosa es un polímero lineal de residuos de glucosa unidos por enlaces alfa-(1-4) mientras que la amilopectina es un polímero ramificado de residuos de glucosa unidos
5 mediante enlaces alfa-(1-4) y alfa (1-6).

Se sabe que la ingesta de almidón de amilopectina produce una elevación rápida y prolongada en las concentraciones de insulina y glucosa en plasma las cuales se han postulado como perjudiciales para la
10 sensibilidad a insulina del cuerpo completo a largo plazo. En los humanos, el consumo de alimentos que ocasionan una elevación grande en la concentración de glucosa en plasma posterior a ingesta de alimentos también está asociada con una concentración
15 incrementada de ácidos grasos libres en plasma. Este incremento en la concentración de ácidos grasos libres en plasma ocasiona un descenso en la oxidación de glucosa, presumiblemente a través del ciclo de glucosa-ácido graso, lo cual podría dificultar la sensibilidad
20 a insulina.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Los inventores de la presente invención actualmente han demostrado que el consumo de una dieta
25 alta en almidón resistente y grasas o lípidos insaturados da como resultado efectos deseables sobre el metabolismo de carbohidrato y grasas. De manera

específica, se ha demostrado que el consumo de una dieta alta en almidón resistente y grasas o lípidos insaturados conduce a concentraciones reducidas de glucosa en plasma posteriores a la ingesta de alimento
5 después de consumir alimentos, así como niveles menores de insulina en plasma; una reducción en las concentraciones de leptina en plasma junto con un incremento en la sensación de saciedad; y una reducción en los niveles de deposición de lípidos en el tejido
10 adiposo blanco, en tejido adiposo café y en tejido muscular junto con un incremento en la síntesis de glucógeno en el hígado.

Por consiguiente, en un primer aspecto la presente invención provee un método para regular el
15 metabolismo de carbohidratos y grasas en un individuo cuyo método comprende reemplazar por lo menos el 5% de la ingesta de carbohidrato diaria del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa insaturada.

20 Las modalidades específicas incluyen:

(1) un método para incrementar el metabolismo de grasas en un individuo cuyo método comprende reemplazar por lo menos en 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y
25 por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa insaturada

De preferencia, el incremento del metabolismo

de grasas incluye una reducción en la acumulación de grasas y/o un incremento en la oxidación de grasas.

(2) un método para reducir las concentraciones de leptina en plasma e incrementar la sensación de
5 saciedad en un individuo, cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa insaturada.

10 (3) un método para tratar un individuo que padece de obesidad, cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con
15 grasa insaturada.

(4) un método para reducir el riesgo de obesidad en un individuo, cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y
20 por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa insaturada.

(5) un método para reducir el riesgo de diabetes mellitus no dependiente de insulina en un individuo, cuyo método comprende reemplazar por lo
25 menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa

insaturada.

(6) un método para reducir los niveles post-prandiales de glucosa y/o insulina en plasma después del consumo de alimentos por parte del individuo, cuyo
5 método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa insaturada.

(7) un método para controlar la composición
10 corporal de grasa del individuo cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa insaturada.

15 En un segundo aspecto, la presente invención provee un método para preparar un comestible para ser utilizado en un método de conformidad con el primer aspecto cuyo método comprende sustituir los constituyentes con un contenido bajo de almidón
20 resistente con constituyentes que tengan un contenido alto de almidón resistente y sustituir algunas o todas las grasas saturadas con grasas no saturadas.

En un tercer aspecto, la presente invención provee una composición que comprende por lo menos 2 g
25 de almidón resistente y por lo menos 2 g de grasa no saturada en el cual el almidón resistente está presente en una proporción de por lo menos 5% en peso del

contenido total de almidón.

De preferencia, la grasa no saturada está presente en una proporción de por lo menos 25% en peso del contenido total de grasas.

5

De preferencia, la grasa no saturada se selecciona, de manera predominante, a partir de grasas poli-insaturadas, con un equilibrio adecuado entre los tipos omega-3 y omega-6, y grasas mono-insaturadas.

10

Las composiciones pueden estar, por ejemplo, en forma de una tableta, un comestible, un componente de un alimento pre-empacado o un componente de una dieta con calorías controladas.

En un cuarto aspecto, la presente invención
15 provee un método para regular el metabolismo de carbohidrato y grasas en un individuo cuyo método comprende administrar al individuo una composición de la invención.

Las modalidades específicas incluyen:

20

(1) un método para reducir las concentraciones de leptina en plasma e incrementar la sensación de saciedad en un individuo, cuyo método comprende administrar al individuo una composición de la invención.

25

(2) un método para tratar a un individuo que padece de obesidad, cuyo método comprende administrar al individuo una composición de la invención.

(3) un método para reducir el riesgo de obesidad en un individuo, cuyo método comprende administrar al individuo una composición de la invención.

5 (4) un método para reducir el riesgo de diabetes mellitus no dependiente de insulina en un individuo, cuyo método comprende administrar al individuo una composición de la invención.

(5) un método para reducir los niveles post-
10 prandiales de glucosa y/o insulina en un individuo después del consumo de alimentos por parte del individuo, cuyo método comprende administrar al individuo una composición de la invención.

(6) un método para controlar la composición de
15 grasa corporal de un individuo, cuyo método comprende administrar al individuo una composición de la invención.

La presente invención también provee una composición de la invención para ser utilizada en un
20 método de conformidad con el cuarto aspecto de la invención. La presente invención provee también el uso de una composición de la invención en la fabricación de un medicamento para ser utilizado en un método de conformidad con el cuarto aspecto de la invención.

25 La presente invención también provee un método para intentar la utilización de grasas en una dieta de un individuo, el método comprende consumir en un

alimento determinado por lo menos 2 g de almidón resistente con la grasa que será utilizada.

La presente invención también provee un método para reducir la incidencia de obesidad en un individuo
5 mediante la estimulación de niveles incrementados de oxidación de grasas, el método comprende colocar al individuo en una dieta alta en carbohidratos, rica en almidón resistente para estimular niveles incrementados de oxidación de grasa en el individuo.

10 También se provee un método para reducir la incidencia diabetes mellitus no dependiente de insulina en un individuo, el método comprende colocar al individuo en una dieta alta en carbohidratos, rica en almidón resistente para estimular niveles incrementados
15 de oxidación de grasa en el individuo.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra las concentraciones de
20 glucosa en plasma post-prandiales en respuesta a almidones a) cocidos o b) 5 0 de concentración de amilosa diferente. Los valores para cada grupo de dieta (n = 7) se expresan como medias $\pm$ desv. est.

La figura 2 muestra las concentraciones de
25 insulina en plasma post-prandiales en respuesta a almidones a) cocidos o b) 5 0 de concentración de amilosa diferente. Los valores para cada grupo de dieta

(n = 7) se expresan como medias $\pm$ desv. est.

La figura 3 muestra los incrementos en el área bajo la curva (ABC) para a) glucosa y b) insulina en respuesta a alimentos con concentraciones diferentes de amilosa. (*) representa una diferencia significativa ($p = 0.05$) a partir del grupo con 0% de amilosa en la misma categoría (es decir cocido o sin cocer). (#) representa una diferencia significativa ($p = 0.05$) a partir del almidón sin cocer con la misma concentración de amilosa. Los valores para cada grupo de dieta (n = 7) se expresan como medias $\pm$ desv. est.

La figura 4 presenta a) las concentraciones de glucosa en plasma (mmoles/litro) en los cuatro grupos de dieta en respuesta a una exposición a glucosa (10%) por vía intravenosa de 2 horas. Los valores para cada grupo de dieta (n = 12) se expresan como medias $\pm$ desv. est. La dieta con grasa saturada/amilopectina (Sat/AP) es significativamente diferente de la dieta n-3/amilopectina (N-3/AP) ($p=0.05$), mientras que la dieta n-3/amilosa (N-3/AL) es significativamente diferente de la dieta n-3/amilopectina (N-3/AP) ($p=0.001$). b) concentraciones de insulina en plasma (ng/ml) de los grupos de dieta en respuesta a una exposición a glucosa (10%) por vía intravenosa de 2 horas. Los valores para cada grupo de dieta (n=12) se expresan como medias $\pm$ desv. est. La dieta con grasa saturada/amilosa (Sat/AL) diferente de la

dieta n-3/amilosa (N-3/AL) ($p=0.001$), mientras que la dieta n-3/amilopectina (N-3/AP) es significativamente diferente de la dieta n-3/amilosa (N-3/AL) ($p=0.05$)

La figura 5 muestra las concentraciones de leptina en plasma durante el ayuno (ng/ml) en los cuatro grupos de dieta después de un protocolo de dieta de 16 semanas. Los valores para cada grupo de dieta ($n = 12$) se expresan como medias $\pm$ desv. est. Existen diferencias significativas entre los grupos con almidón ($p = 0.05$), pero no entre los grupos con grasa.

La figura 6 muestra la activación de c-fos de regiones hipotalámicas diferentes del cerebro en los cuatro grupos de dieta después de un protocolo de dieta de 16 semanas. Los valores para cada grupo de dieta ($n = 5$, $n = 1$ para el grupo grasa saturada/amilosa) se expresan como medias $\pm$ desv. est. Los valores de c-fos de las diversas regiones del cerebro son estadísticamente significativos a ($p = 0.001$) para DMH, ($p = 0.01$) para ARC, ($p = 0.005$) para LHA, ($p = 0.001$) para PVN, y ($p = 0.05$) para VMH. [clave: hipotálamo lateral (LH), núcleo hipotalámico ventromedial (VMH), núcleo hipotalámico paraventricular (PVH), núcleo hipotalámico arqueado (Arc) y núcleo hipotalámico dorsomedial (DMH)].

La figura 7 presenta la velocidad de lipogénesis (microgramos de átomo de H/min/g) a 1 hora y 2 horas en tejido adiposo café (BAT por sus siglas en

inglés) en respuesta a los almidones con concentración diferente de amilosa. Los valores para cada grupo de dieta ($n = 8$) se expresan como medias $\pm$ desv. est. Las ratas alimentadas con amilosa y amilopectina son
5 significativamente diferentes en el punto de tiempo de 2 horas ($p = 0.01$).

La figura 8 muestra la velocidad de lipogénesis (microgramos de átomo de H/min/g) a 1 hora y 2 horas en tejido muscular del gastrocnemio en
10 respuesta a los almidones con concentración diferente de amilosa. Los valores para cada grupo de dieta ($n = 8$) se expresan como medias $\pm$ desv. est.

La figura 9 muestra la velocidad de lipogénesis (microgramos de átomo de H/min/g) a 1 hora y 2 horas en tejido adiposo blanco (WAT por sus siglas en
15 inglés) en respuesta a los almidones con concentración diferente de amilosa. Los valores para cada grupo de dieta ($n = 8$) se expresan como medias $\pm$ desv. est. Las ratas alimentadas con amilosa y amilopectina son
20 significativamente diferentes en el punto de tiempo de 1 hora ($p = 0.01$).

La figura 10 muestra la velocidad de lipogénesis (microgramos de átomo de H/min/g) a 1 hora y 2 horas en tejido hepático en respuesta a los
25 almidones con concentración diferente de amilosa. Los valores para cada grupo de dieta ($n = 8$) se expresan como medias $\pm$ desv. est.

La figura 11 muestra la velocidad de lipogénesis (microgramos de átomo de H/min/g) a 1 hora y 2 horas en tejido hepático en respuesta a los almidones con concentración diferente de amilosa. Los valores para cada grupo de dieta (n = 8) se expresan como medias $\pm$ desv. est.

La figura 12 muestra la velocidad de glucogénesis (microgramos de átomo de H/min/g) a 1 hora y 2 horas en tejido muscular del gastrocnemio en respuesta a los almidones con concentración diferente de amilosa. Los valores para cada grupo de dieta (n = 8) se expresan como medias $\pm$ desv. est.

La figura 13 muestra el cambio en el RQ en respuesta al almidón resistente en la dieta. En dos semanas después de iniciar una dieta con DS o RS (día 14), los sujetos se regresan para una muestra de sangre después del ayuno y una prueba de alimento de 3 horas. El alimento de prueba consiste de 60 g de cereal para desayuno, 250 ml de leche Lite White, una rebanada de pan (tostado), una mantecada (muffin), 10 g de margarina de canola y 20 g de mermelada. Los resultados se expresan como la media $\pm$ SEM (n = 12 para DS, círculos llenos, n = 11 para RS, círculos sin rellenar). *p < 0.03 para la diferencia proveniente del grupo de RS en el mismo punto de tiempo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Composiciones y comestibles

La presente invención provee composiciones que
5 comprenden niveles elevados de almidón resistente y
grasa insaturada.

Tal como se utiliza en esta especificación, el
término "almidón resistente" incluye aquellas formas
definidas como RS1, RS2, RS3 y RS4 como se definen en
10 Brown, McNaught y Moloney (1995) Food Australia 47:
272-275. En la presente invención se pueden utilizar
almidones resistentes ya sea modificados o no
modificados o mezclas de los mismos. Un almidón
resistente en particular puede ser el producto de
15 modificaciones múltiples. Los almidones resistentes
modificados incluyen productos de degradación tales
como las maltodextrinas resistentes.

Una forma de almidón resistente
particularmente apropiada para la presente invención es
20 almidón que contenga almidón resistente. De
preferencia, los almidones tienen un contenido de
amilosa de por lo menos 40% (p/p), aunque el contenido
de amilosa podrían variar dependiendo de las especies
vegetales a partir de las cuales se obtenga el almidón.
25 En una forma preferida, el almidón proviene de maíz que
tengan un contenido de amilosa de por lo menos 70%
(p/p), por lo menos 80% (p/p) o por lo menos 90% (p/p).

El almidón también se puede tratar o modificar mediante métodos químicos, físicos o enzimáticos. La modificación química puede ser mediante oxidación, entrelazamiento, eterificación, esterificación, acidificación, dextrinización, o mezclas de los mismos. La modificación física incluye tratamiento con calor-humedad.

De preferencia, los almidones resistentes se derivan o se obtienen a partir de maíz. Sin embargo, se apreciará que se pueden utilizar otras fuentes de almidón resistente en la presente invención. Los ejemplos incluyen seriales tales como sorgo, trigo, cebada, avena, triticale, maíz y arroz, tubérculos tales como papas y mandioca, leguminosas tales como chícharos, y otras que incluyan almidones derivados a partir de técnicas de cruce endogámica convencionales o a partir de especies vegetales genéticamente modificadas.

Los almidones también se pueden tratar para incrementar el contenido de almidón resistente mediante un número de medios físicos o químicos. En los casos en los cuales el almidón se obtiene a partir de especies vegetales que no han sido modificadas genéticamente, el almidón tratado resultante puede incluso ser denominado almidón resistente de tipo no-GMO (no modificado genéticamente). Debido a un número de razones referentes a la regulación de alimentos de tipo GMO y

por cuestiones de preferencia del consumidor, podría ser deseable utilizar únicamente almidón de tipo no-GMO, ya sea tratado o sin tratamiento, en las composiciones de la invención.

5 Uno de los medios de tratamiento preferido es tratar con calor el almidón en presencia de humedad (tratamiento calor-humedad) el cual se puede obtener mediante un número de procedimientos que incluyen calentamiento bajo presión negativa, atmosférica o
10 positiva en condiciones de humedad elevada, o técnicas de ciclización a través de temperaturas y presiones diferentes. El calentamiento puede estar en el orden de 100 a 180 °C, de preferencia alrededor de 120 a 150 °C y los niveles de humedad entre 10 y 80%, de preferencia
15 entre 20 y 60%. También se puede utilizar el calentamiento repetido en autoclave y enfriamiento rápido, para incrementar el contenido de almidón resistente de los almidones. Se puede apreciar que se pueden cambiar estos procedimientos y condiciones para
20 obtener el incremento deseado en el nivel de almidón resistente en el almidón que está siendo tratado.

 El tratamiento también puede ser la extracción con solventes para eliminar grasas y/o minerales del almidón.

25 En los documentos WO 94/03049 y WO 94/14342, se describen almidones con contenido elevado de amilosa los cuales son almidones resistentes e incluyen almidón

de maíz que tiene un contenido de amilosa de 50% (p/p) o mayor, en particular 80% (p/p) o mayor, almidón de arroz que tiene un contenido de amilosa de 27% (p/p) o mayor, o un almidón de trigo que tiene 35% (p/p) o mayor. Además, los intervalos de tamaño granular particulares de almidones que tienen un contenido de amilosa de 50% o más y un contenido incrementado de almidón resistente, estos almidones incluyen maíz, cebada y leguminosas. Sin embargo, esta invención no está limitada a dichas formas de almidón resistente. Por ejemplo, se pueden derivar otras formas de almidón resistente a partir de fuentes tales como plátanos y tubérculos tales como papas y formas modificadas de los mismos.

Las modificaciones químicas, tales como oxidación, entrelazamiento, eterificación, esterificación, acidificación, dextrinización y similares son bien conocidas en esta técnica como tratamientos químicos apropiados. De igual manera, se pueden inducir otras modificaciones mediante métodos físicos, enzimáticos o utilizando otros medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

También podría ser útil modificar el grado de susceptibilidad enzimática del almidón resistente alterando la conformación o estructura del almidón. Los ejemplos incluyen adelgazamiento mediante ácido o enzimas y entrelazamiento utilizando reactivos con

grupo funcional doble, tratamiento calor/humedad y fijación térmica. También se puede efectuar la modificación del almidón mediante manipulación de la naturaleza cristalina del almidón. Tales métodos de modificación son conocidos en la técnica y los almidones producidos utilizando estos métodos podrían ser apropiados para la presente invención.

De preferencia, el almidón resistente se obtiene a partir de almidón de maíz, sorgo, arroz, cebada, avena, triticale, trigo, leguminosas, papa o plátano. Debido a que el contenido de amilosa de algunos almidones parece estar relacionado con el contenido de almidón resistente, una modalidad preferida es el uso de almidones que tengan un contenido de amilosa de por lo menos 40% (p/p). Se ha encontrado que el almidón resistente obtenido o derivado a partir de almidón de maíz es particularmente apropiado para la presente invención. En muchas plantas que contienen almidón, no se necesita incrementar el contenido de amilosa a los niveles elevados encontrados en el maíz para que éstos demuestren las propiedades del almidón resistente. Es probable que éstas propiedades se encuentren en trigo [+ 35% de amilosa], plátano y cebada [+ 30% de amilosa]; papa, leguminosas y arroz [+ 27% de amilosa]. La cantidad de almidón resistente se puede demostrar mediante la resistencia del gránulo de almidón o del material derivado del

175
173

almidón al ataque por amilasas, sin tomar en cuenta su contenido de amilosa. Sin embargo, el contenido de amilosa puede actuar como un indicador respecto a si el gránulo de almidón presentará o no esta propiedad de
5 resistencia a la amilolisis.

Se prefieren los almidones de maíz que tengan un contenido de amilosa de por lo menos 70% (p/p), por lo menos 80% (p/p) o por lo menos 90% (p/p) debido a que estos almidones contienen niveles elevados de
10 gránulos de almidón formadores de almidón resistente.

El término "grasas insaturadas" incluye ésteres de ácido graso insaturado en forma tanto sólida como líquida. Los términos grasas, aceites, ácidos grasos y lípidos se utilizan de manera intercambiable
15 en la presente invención.

De preferencia, la grasa es una grasa mono-insaturada, una grasa poli-insaturada, una grasa Omega-3, o una grasa omega-6. Los triglicéridos de origen vegetal adicionales, relevantes para la presente
20 invención, incluyen aquellos obtenidos a partir de semillas, bayas, frutas, nueces y otros materiales vegetales, con frecuencia obtenidos mediante expulsión mecánica y/o extracción con solventes. Los ejemplos que son particularmente apropiados para ser utilizados en
25 la presente invención son el aceite de girasol incluyendo las variedades con contenidos altos y medios de ácido oléico, aceite de frijol de soya, aceite de

176
174

semilla de algodón, canola o aceite de semilla de colza incluyendo las variedades con contenido bajo de ácido linolénico y otras variedades modificadas, aceite de lino o linaza incluyendo las variedades con contenido
5 elevado de ácido linolénico [Linola], aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de salvado de arroz, aceite de toma y aceites de palma fraccionados, aceite de corazón de palmera, aceite de coco y similares.

10 En la presente invención se pueden utilizar triglicéridos de origen animal e incluyen aquellos obtenidos a partir de leche y del procesamiento del ganado vacuno, ovejas y pescado. Los ejemplos preferidos incluyen ácidos grasos n-3 poli-insaturados
15 (PUFAs por sus siglas en inglés) y n-6 PUFAs, tales como los aceites de pescado.

Las composiciones de conformidad con la presente invención comprende niveles elevados de almidón resistente y niveles elevados de grasa
20 insaturada como una proporción del contenido carbohidrato/grasa en comparación con los comestibles típicos y los complementos dietéticos. De manera específica, las composiciones de la presente invención comprenden por lo menos 2 gramos de almidón resistente
25 y 2 gramos de grasa insaturada.

De esta manera, las composiciones podrían comprender por lo menos 5, 10, 15 u 20 g de almidón

resistente. Debido a que uno de los objetivos de la presente invención es remplazar el almidón dietético del tipo no resistente, tal como el almidón de tipo amilopectina, con almidón resistente, se prefiere que el almidón resistente este presente como una proporción significativa del contenido total de almidón de la composición. Por ejemplo, el almidón resistente podría está presente en una proporción de por lo menos 10% en peso del contenido total de almidón, de preferencia por lo menos 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70 u 80% en peso del contenido total de almidón. De igual manera, se prefiere que el almidón resistente esté presente como una proporción significativa del contenido total de carbohidratos de la composición.

Por ejemplo, el almidón resistente puede estar presente en una proporción de por lo menos 5% en peso del contenido total de carbohidratos, de preferencia por lo menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, o 75% en peso del contenido total de carbohidrato. Los tipos de almidón resistente que se podrían incluir en las composiciones se describieron anteriormente.

Correlacionar contenido de grasas/lípidos, las composiciones típicamente comprenden por lo menos 2 gramos de grasa insaturada o su equivalente. Por ejemplo, las composiciones podrían comprender por lo menos tres, 4, 5, 6 u 8 gramos de grasa insaturada [niveles más altos para productos alimenticios para

untar tales como la margarina]. Se prefiere incluir grasa insaturada de modo tal que la relación de almidón resistente a grasa insaturada sea desde aproximadamente 1:1 a 1:2, aunque la relación puede ser notablemente diferente para un alimento individual que se utilice en el contexto de la dieta de un individuo.

Debido a que uno de los objetivos de la presente invención es remplazar las grasas saturadas con grasas no saturadas para obtener los efectos metabólicos deseados que actualmente se han demostrado se presenta cuando tanto el almidón resistente como las grasas no saturadas forman un elemento significativo de la dieta de un individuo, se prefiere que la grasa no saturada este presente como una proporción significativa del contenido total de grasa de la composición. Por ejemplo la grasa no saturada podría estar presente en una proporción de por lo menos 25% en peso del contenido total de grasa, de preferencia por lo menos 35, 50, 75 u 80% en peso del contenido total de almidón. En una modalidad, la grasas saturadas está sustancialmente docente de la composición. Los tipos de grasa no saturada que se podrían incluir en las composiciones se describieron anteriormente.

Las composiciones podrían comprender también fuentes de carbohidrato diferentes al almidón resistente, las grasas saturadas, los agentes saborizantes, vitaminas, minerales, electrolitos,

elementos traza y otros aditivos convencionales. Las proteínas, en particular las proteínas resistentes a digestión y denominadas "proteínas de paso o proteínas resistentes", también se podrían incluir para asegurar el desempeño o utilización fisiológica óptima. Si alguno de estos ingredientes opcionales no está presente en la composición de la invención, estos deberían ser suministrados normalmente y como un complemento a la composición de la invención en otros elementos de la dieta, de manera tal que se asegure un suministro adecuado de todos los ingredientes nutricionales esenciales. Si la composición del invención está diseñada para suministrar una parte sustancial de la ingesta de alimentos de un individuo, los ingredientes opcionales de preferencia están presentes, de modo tal que se pueda evitar la ingesta por separado de los mismos. Esto es de importancia particular para individuos con sobrepeso u obesos en un tratamiento para reducción de peso, mediante el cual es importante que todos los ingredientes nutricionales esenciales sean suministrados en las cantidades recomendadas.

Se pueden agregar vitaminas y minerales a la composición de conformidad con los límites establecidos por las autoridades sanitarias. La composición de la invención podría comprender todas las vitaminas y minerales recomendados. Las vitaminas por lo general

incluirán las vitaminas A B1, B2, B12, ácido fólico, niacina, ácido pantoténico, biotina, C, D, E y K. Los minerales típicamente incluirán hierro, zinc, yodo, cobre, manganeso, cromo y selenio. Los electrolitos, tales como sodio, potasio y cloruros, elementos traza y otros aditivos convencionales también se agregan en las cantidades recomendadas.

La composición de la invención puede tomar cualquier forma que sea apropiada para consumo humano o animal, tal como un comestible o una bebida. En una modalidad, la composición es una mezcla en polvo la cual es soluble, se puede suspender, dispersar o se puede emulsificar en un líquido acuoso tal como agua, café, té o jugo de frutas. Para tal propósito, la composición se puede empacar en un paquete diseñado para cubrir el requerimiento de nutrición total durante un periodo definido, tal como tres días o una semana, con lo cual la composición será dividida en subunidades apropiadas de una dosis diaria, de preferencia 4 a 5 subunidades para mujeres y 4 a 6 subunidades para hombres por dosis diaria, las cuales se empacan por separado antes de ser empacadas en el paquete, o antes que el paquete se suministre con medios para suministrar dichas subunidades.

En otra modalidad preferida, la composición de la invención es un preparado nutricional líquido en un líquido acuoso, en el cual están disueltos,

suspendidos, dispersos o emulsificados los ingredientes sólidos en una cantidad de 10 a 40% en peso. Cuando el preparado nutricional líquido está diseñado para beber, éste por lo general comprenderá un agente saborizante
5 como el discutido anteriormente.

En una modalidad adicional, la composición del invención podría estar en forma de una composición sólida tal como una / nutritiva, / de fruta, galletas un producto bordeado tal como un pastel, pan o
10 mantecada, o un producto lácteo tal como un producto para untar bajo en grasa o margarina.

Las composiciones pueden formar parte o todo de un alimento pre-empacado, incluyendo alimentos fríos y congelados listos para elaborar.

15 Las composiciones tales se pueden formular como tabletas. Debido a que las cantidades de almidón resistente y grasa no saturada así como de otros ingredientes tales como aglutinantes y agentes saborizantes dan como resultado composiciones de por lo
20 menos 7 a 8 gramos, las tabletas podrían ser relativamente grandes. Por consiguiente, las tabletas típicamente se formularán de modo tal que éstas se puedan masticar antes de ser tragadas. De manera alternativa, las composiciones se podrían subdividir en
25 un número de tabletas.

Por lo tanto, las composiciones de la invención se pueden suministrar, por ejemplo, en forma

de alimentos, bebidas, polvos, tabletas, alimentos saludables, complementos nutricionales para el consumidor y como alimentos para animales.

Las composiciones pueden formar todo o una
5 parte de una dieta con calorías controladas, por ejemplo una dieta con calorías controladas que tenga un contenido energético de 1800 hasta 1200 kilocalorías por día, o más de 1200 kilocalorías por día, tal como por ejemplo más de 2000 kilocalorías por día.

10

Producción de alimentos con contenido elevado
de almidón resistente y de grasas no saturadas

Las composiciones de la invención y los comestibles con contenido elevado de almidón resistente
15 y de grasas no saturadas están diseñadas como un reemplazo parcial o completo para la ingesta de carbohidratos y grasa en la dieta normal de los individuos. Un método para obtener el reemplazo necesario es suministrar complementos nutricionales
20 junto con una reducción en las cantidades de alimento o de artículos alimenticios particulares en la dieta y existente de un individuo. Otro método es suministrar artículos alimenticios normales en los cuales el contenido y composición de carbohidratos y grasas ácido
25 modificado para suministrar un comestible con niveles incrementados de almidón resistente y de grasa no saturada (y niveles menores de carbohidratos de almidón

de tipo no resistente y de grasas saturadas).

Por consiguiente, la presente invención provee un método para producir una composición de la invención cuyo método comprende reemplazar (i) cierta cantidad o
5 todo el contenido de carbohidrato de un comestible o bebida con almidón resistente y (ii) cierta cantidad o todo el contenido de grasa saturada de un comestible o bebida con grasa no saturada.

La presente invención también provee un método
10 para preparar un comestible cuyo método comprende sustituir uno o más componentes alimenticios con uno o más componentes alimenticios que tengan un contenido más alto de almidón resistente y sustituir alguna o todas las grasas saturadas con grasas no saturadas para
15 que se incremente la proporción de almidón resistente, se incremente la proporción de grasas no saturadas y se reduzca la proporción de grasas saturadas.

Esto se podría lograr mediante sustitución simple de ingredientes durante la fabricación y/o
20 procesamiento de los siguientes, productos intermediarios o productos finales para incrementar el contenido de almidón resistente y/o grasa no saturada. Anteriormente se suministró una discusión de fuentes apropiadas de ingredientes con contenido alto de
25 almidón resistente y de grasas no saturadas, así como métodos para incrementar el contenido de almidón resistente de los almidones. De preferencia, el

contenido de almidón resistente se incrementa hasta por lo menos 5% en peso del contenido total de carbohidratos del comestible o composición, de manera más preferida por lo menos 10, 20, 30, 40, 50 o 70% en peso. De preferencia el contenido de grasa no saturada se incrementa hasta por lo menos 20% en peso del contenido total de grasa del comestible o composición, de manera más preferida por lo menos 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 100% en peso.

10 Los comestibles o composiciones anteriores se pueden preparar utilizando técnicas de fabricación de alimentos normales conocidas en la técnica relevante a cualquier comestible o composición particular.

El grado hasta el cual se puede incrementar el contenido de almidón resistente y grasa no saturada variará para los tipos diferentes de alimentos. A manera de ejemplo, la cantidad de almidón resistente en el pan blanco actualmente disponible es de aproximadamente 1% en peso y la cantidad de grasa (principalmente como ácidos grasos poli-insaturados) es de aproximadamente 2.5% en peso. El contenido de almidón resistente del pan se puede incrementar desde seis hasta 12% en peso. La cantidad de grasa se puede incrementar hasta por lo menos 6% en el pan blanco normal (y hasta por lo menos 30% en alimentos de especialidad).

Métodos para modular el metabolismo de
carbohidratos/grasas

Un objetivo de la presente invención es modificar la dieta de un individuo incrementando su
5 ingesta de almidón resistente y junto con la sustitución de grasas saturadas con grasas no saturadas para obtener los efectos metabólicos deseados. Por ejemplo, se podrían incrementar los niveles de almidón resistente y grasas no saturadas, tales como los ácidos
10 grasos poli-insaturados, en comparación con la ingesta dietética ya existente del individuo. En particular, se podría incrementar la proporción de almidón resistente relevante a la ingesta de carbohidrato dietético total y la proporción de grasas no saturadas tales como
15 ácidos grasos poli-insaturados con relación al consumo de grasa dietética total.

Esta manipulación de la dieta de un individuo se podría lograr ya sea mediante una estrategia de dieta total o mediante una estrategia de alimento
20 sencilla en la cual se administran las composiciones de la invención ricas en almidón resistente y en grasas no saturadas.

En los casos en los cuales se utiliza la estrategia de dieta total, los niveles incrementados de almidón resistente podrían ser suministrados por un
25 alimento o un grupo alimenticio y los niveles incrementados de grasas no saturadas tales como ácidos

grasos poli-insaturados podría ser suministrados por otro alimento o grupo de alimentos. A manera de ejemplo, un producto bordeado, tal como el pan, el cual se ha formulado de manera específica para que tenga un
5 contenido alto de almidón resistente se podría suministrar junto con un producto lácteo para untar formulado para que tenga un contenido elevado de ácidos grasos poli-insaturados.

Los efectos metabólicos deseados incluyen
10 concentraciones de glucosa plasmática voz-grande reducidas después del ingesta de alimentos, así como niveles de insulina plasmáticos menores que, una reducción en las concentraciones de leptina en plasma junto con un incremento en la sensación de saciedad; y
15 la reducción en los niveles de deposición de lípidos en el tejido adiposo blanco, tejido adiposo café y tejido muscular junto con un incremento en la síntesis de glucógeno en el hígado.

Además, se ha descubierto que la transcripción
20 de c-fos es modulada de manera significativa en el hipotálamo lateral (LH por sus siglas en inglés), núcleo hipotalámico ventromedial (VMH por sus siglas en inglés), núcleo hipotalámico paraventricular (PVH por sus siglas en inglés), núcleo hipotalámico arqueado (Arc) y núcleo
25 hipotalámico dorsomedial (DMH) (véase figura 6). La transcripción de c-fos es un indicador de actividad neuronal (Xin et al., 2000, Brain Research Bulletin,

52: 235-242). Debido a que se sabe que estas regiones del cerebro participante en la regulación del balance de energía y en la saciedad, es importante la observación que la actividad de transcripción/actividad neuronal en estas regiones se ve afectada por los cambios en la dieta. Además, estos resultados son consistentes con los cambios en la saciedad y las concentraciones de leptina en plasma observadas cuando se altera el contenido de almidón resistente y grasa de la dieta.

Por consiguiente, la presente invención está dirigida a provee métodos para regular el metabolismo de carbohidrato y grasas así como a métodos para regular los mecanismos que regulan la saciedad.

Esto se logra típicamente administrando al individuo una composición de la invención y/o colocando al individuo en una dieta tal que la cantidad de almidón resistente en la dieta se incremente en comparación con su dieta normal.

Por ejemplo, se puede colocar a un individuo en una dieta tal que en los alimentos combinados, los alimentos combinados contengan por lo menos 10 g de almidón resistente o por lo menos 5 g más altos que un alimento comparable que contenga una cantidad alta de almidones fácilmente digeribles. Se descubierto que el consumo de por lo menos 15 g, de preferencia por lo menos 20 g, y más preferido alrededor de 30 g de

22
186

almidón resistente total por día con los alimentos provee un metabolismo de grasas mejorado de las grasas, en específico la oxidación incrementada de las grasas de la dieta y/o la movilización y utilización de grasas almacenadas, en un individuo.

De preferencia, la dieta alta en carbohidratos ricas en almidón resistente provee aproximadamente 50% (esto podría ser más alto o más bajo) de las calorías disponibles provenientes de carbohidratos, con por lo menos 5 g, de preferencia 10 g, más preferido por lo menos 20 g, incluso más preferido por lo menos 25 g, y de manera más preferida por lo menos 30 g de almidón resistente por día. El consumo de por lo menos 5 g de almidón resistente, de preferencia por lo menos 10 g en un solo alimento también tendrá un efecto benéfico al incrementar la oxidación de grasas.

Además, la dieta también podría comprender una proporción incrementada de grasas no saturadas. De preferencia, la cantidad de grasa no saturada en la dieta es tal que por lo menos 50% de las calorías disponibles provenientes de la grasa sean suministradas por la grasa no saturada, más preferido por lo menos en 70%.

El Cociente Respiratorio (RQ por sus siglas en inglés) es la relación molar de dióxido de carbono (CO_2) producido al oxígeno (O_2) consumido y esta relación varía dependiendo de la fuente de energía que está

siendo utilizada por el cuerpo. El RQ cuando se oxida carbohidrato como la única fuente de energía teóricamente es de 1.00, el RQ cuando se oxidan lípidos como la única fuente de energía teóricamente es de 0.71. Las dietas mixtas producirán valores de RQ que varían entre estos dos valores teóricos.

Los resultados presentados en la presente invención demuestran que el RQ se reduce en los individuos que consumen una dieta alta en almidón resistente (véase figura 13). Esto indica que el almidón resistente está ocasionando un desplazamiento en la movilización de combustible que favorece la oxidación de grasas con respecto a la oxidación de carbohidratos.

Por lo tanto, la presente invención provee un método para regular el metabolismo de carbohidrato y grasas en un individuo cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta de carbohidratos diaria del individuo con almidón resistente y por lo menos 20% del consumo de grasas saturadas del individuo con grasa no saturada.

De preferencia se reemplaza por lo menos siete, 10, 20, 30, 40, 50 o 60% del consumo de carbohidratos diario del individuo con almidón resistente.

De preferencia se reemplaza por lo menos 5, 7, 10 con 20, 30, 40, 50, 60 o 70% del consumo de grasas

saturada diaria del individuo con grasa no saturada.

La presente invención también provee métodos para regular el metabolismo de carbohidrato y grasas en un individuo cuyo método completo por lo menos 5% del
5 consumo de carbohidratos diario del individuo como almidón resistente y por lo menos 60% del consumo de grasa del individuo como grasa no saturada.

Típicamente, la cantidad de almidón resistente suministrada como una proporción del consumo de
10 carbohidratos diario es tener intervalo de 5 a 90%, de preferencia desde 10 hasta 60%. Expresado como un porcentaje de la dieta total, se prefiere que la cantidad de almidón resistente sea de por lo menos 5%, típicamente desde 5 hasta 45%, de preferencia desde 5
15 hasta 30% de la dieta total tomando como base el contenido de calorías.

Las composiciones y métodos de la invención se pueden utilizar para obtener uno o más de los siguientes:

20 una mejoría de la utilización de grasas en un individuo, por ejemplo una reducción en la acumulación de grasa (en tejido adiposo blanco, tejido adiposo café y/o tejido muscular), y/o un incremento en la oxidación de grasas (lo cual podría demostrarse por una reducción
25 en el RQ).

Una reducción de las concentraciones de leptina en plasma;

un incremento en la sensación de saciedad en un individuo para una ingesta de calorías determinada;

tratamiento de obesidad;

una reducción de la incidencia o riesgo de
5 obesidad en un individuo;

una reducción en la incidencia o riesgo de diabetes mellitus no dependiente de insulina en un individuo.

Una reducción en los niveles de glucosa y de
10 una o insulina en plasma post-prandiales en un individuo después del consumo de alimentos por parte del individuo;

regulación de la masa corporal de un individuo (por ejemplo para incrementar o reducir el índice de
15 masa corporal del individuo o para mantener un índice de masa corporal deseado);

condicionamiento del cuerpo y

una mejoría en la utilización de energía durante el ejercicio tal como actividades deportivas
20 por ejemplo, para mejorar el desempeño en los deportes.

Los individuos con predisposición a la obesidad o a diabetes mellitus no dependiente de insulina se pueden colocar en la dieta como un medio para evitar o retrasar el inicio del estado de
25 enfermedad. Además los individuos que ya padecen de estas condiciones pueden efectuar estos cambios a la dieta como parte del régimen de tratamiento.

La presente invención se puede aplicar a animales y humanos manipulando la dieta a través de los alimentos, comida, complementos y productos farmacéuticos. En el caso de humanos, la presente
5 invención se puede aplicar típicamente a todos los intervalos de edades, tales como pre adolescentes, jóvenes adultos (18 a 24 años de edad), adultos de edad media (de 35 a 50 años aproximadamente) y a adultos mayores (mayores de 50 años de edad). La naturaleza
10 precisa de la dieta variedad de conformidad con los síntomas, factores de riesgo, objetivo del tratamiento y edad del individuo de interés y pueden ser determinados fácilmente por el dietista, médico o cualquier otra persona apropiadamente calificada.

15 A través de esta especificación, al menos que el contexto lo requieran de otra manera, se entenderá que la palabra "comprenden", o las variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implican la inclusión de un elemento, entero o paso indicado, o
20 grupo de elementos, enteros o pasos, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, entero o paso, o grupo de elementos, enteros o pasos.

Para que la presente invención se pueda entender de manera más clara, las formas preferidas
25 serán escritas con referencia a los siguientes ejemplos y figuras, las cuales son únicamente ilustrativas y no limitantes.

143
191EJEMPLOSEJEMPLO 1

5

Estudio agudo

Se suministra a las ratas con alimento estándar para ratas durante una semana antes de la implantación quirúrgica de las cánulas. Después se efectúan los implantes de cánulas una semana antes de efectuar las pruebas con alimento agudo. Una semana después de la implantación de las cánulas, las ratas se someten a ayuno durante la noche. A la mañana siguiente, se les suministra a las ratas 1 g de carbohidratos/kg de peso corporal y se toman muestras de sangre post-prandiales en el transcurso de un lapso de 2 horas. Dos horas después del alimento, las ratas se sacrifican y se recolectan sus tejidos para análisis posterior.

20

CUADRO 1Composición de los alimentos agudos de la dieta

Composición de dieta de la dieta de prueba con alimentos agudos

25	Ingredientes	gramos/kg (dieta)
	Almidón	514
	Sacarosa	85
	Metionina	2
	Salvado	50
	Gelatina	19
	Aceite de girasol (ml/kg)	25
	Aceite de canola (ml/kg)	25

144 192

Ingredientes	gramos/Kg (dieta)
Caseína	200
Vitaminas	13
Minerales	67
TOTAL	1000

5

Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 3 y en el Cuadro 2.

EJEMPLO 2

10

Estudio crónico

Se inyecta a la descendencia, de 2 días de edad, de ratas criadas en laboratorio con estreptozotocina, para inducir una condición diabética no dependiente de insulina, o con solución reguladora estándar. A las 8 semanas de edad, las ratas se someten a ayuno durante la noche y se les aplica una prueba de tolerancia a la glucosa para determinar su estado diabético. Las ratas se dividen en grupos diabéticas o no diabéticas y se alimentan con las dietas de prueba durante 8 semanas. Se obtienen las velocidades metabólicas en cada rata en la semana 7 del periodo de alimentación. Después de completar el periodo de alimentación, se repiten las pruebas de tolerancia a la glucosa y se obtienen muestras de sangre. Las ratas se sacrifican después y se recolectan los cerebros y tejidos musculares para análisis posterior.

25

Los resultados se muestran en las Figura 4 a 6.

CUADRO 2

5 Pesos corporales, niveles basales de glucosa e insulina
en plasma, y kilocalorías de dieta consumida durante
las pruebas con alimentos

Grupo de dieta		Peso (g)	Glucosa basal (mM)	insulina basal (ng/ml)	kcal consumidas/kg de peso corporal
10	<u>Almidón cocido</u>				
	0%	272.5±11.0	8.70±0.22	0.50±0.07	3.79±0.48
	27%	271.1±6.0	8.32±0.64	0.51±0.07	3.97±0.53
	60%	266.1±4.3	8.48±0.30	0.47±0.08	4.26±0.20
	85%	268.8±8.4	8.18±0.43	0.44±0.05	4.18±0.32
	<u>Almidón cocido</u>				
	0%	305.0±14.0	7.41±0.49	0.42±0.09	4.81±0.52
	27%	320.8±12.4	6.75±0.29	0.50±0.14	4.39±0.71
	60%	306.4±16.3	7.30±0.22	0.53±0.12	4.99±0.44
	85%	319.8±19.9	7.38±0.32	0.68±0.11	5.23±0.70

EJEMPLO 3

Estudio de absorción

20

Se suministra a las ratas con alimento estándar para ratas durante una semana antes de la implantación quirúrgica de las cánulas. Después se efectúan los implantes de cánulas una semana antes de
25 efectuar las pruebas con alimento agudo. Una semana después de la implantación de las cánulas, las ratas se someten a ayuno durante la noche. A la mañana

196
194

siguiente, se les suministra a las ratas 1 g de carbohidratos/kg de peso corporal. Después de consumir los alimentos, se inyecta a las ratas con marcador radioactivo y se toman muestras de sangre post-
5 prandiales en el transcurso de un lapso de 2 horas.

Las ratas se sacrifican ya sea 1 hora o 2 horas después de alimentarlas y se recolectan sus tejidos para análisis posterior.

10

CUADRO 3

Composición de la dieta, energía total y por ciento de
energía de las dietas a largo plazo

	Ingredientes	gramos/kg (dieta)	energía (kcal)	% de energía
	Sacarosa	150	600	12.6
15	Proteína	140	560	11.8
	Almidón	450	1800	37.8
	Grasa	200	1800	37.8
	Fibra	50		
	Vitamina	10		
	Total	1000	4760	100

20

Los resultados se muestran como las figuras 7
a 12.

Discusión de resultados obtenidos en los
25 ejemplos 1 a 3

Actividad de c-fos

El efecto de la dieta sobre la actividad

neuronal (c-fos) es bastante interesante, cuando se observa respecto a su impacto sobre el balance total de energía. Se cree que el hipotálamo lateral (LHA) es el centro de alimentación dentro del sistema parasimpático, el cual está asociado con el balance positivo de energía. Sin embargo, el hipotálamo ventromedial (VMH) se considera como el centro de saciedad del sistema nervioso simpático y representa el balance negativo de energía. La figura 6 ilustra que las dietas altas en grasas no saturadas y almidón resistente tienen una activación reducida del centro del hambre (LHA) y niveles incrementados de activación del centro de saciedad, mientras que las dietas altas en grasa saturada y contenido bajo de almidón resistente tienen el efecto opuesto. Cuando se toman juntos (LHA/VMH), estos valores determinan el balance total de energía.

Absorción

Los resultados preliminares provenientes de los datos de RQ sugieren un desplazamiento en la utilización de substrato, de glicógeno a oxidación de grasas, cuando se incrementa la proporción o porcentaje de almidón resistente. Sin embargo, no es claro si, cuándo y dónde se presentan realmente estos cambios. Las figuras 7 a 12 ilustran el efecto del almidón resistente sobre la síntesis/utilización de glucosa no

y la síntesis/oxidación de lípidos de diversos tejidos, después de ingerir almidones con concentraciones diferentes. Las figuras 7 a 9 muestran diferencias significativas en la velocidad de lipogénesis dentro de los tejidos café adiposo y blanco adiposo y una tendencia hacia una glucogénesis incrementada dentro del tejido hepático. Esto confirma que el consumo de almidón resistente, en especial a largo plazo, podría de hecho desplazar la utilización de sustrato de glicógeno a oxidación de grasa.

Niveles de leptina

La leptina es una proteína que se sintetiza en el tejido adiposo y se cree que inhibe la ingesta de alimentos e incrementa la sensación de saciedad. El receptor de leptina se encuentra en el hipotálamo del cerebro y podría ser un vínculo clave entre los sistemas neuronales (c-fos) y hormonales y su efecto sobre la homeostasis calórica. Aunque otros estudios han demostrado diferencias en los niveles de leptina entre grupos alimentados con grasa saturada y grasa no saturada, la figura 5 muestra diferencias significativas únicamente entre grupos con concentraciones diferentes de almidón, aunque se presenta una tendencia hacia niveles de leptina más elevados en el grupo con grasa no saturada. Las diferencias entre los grupos con almidón se puede

199
197

explicar mediante la gran diferencia en los pesos corporales y grasos de los animales, debido a que existe una pérdida sustancial de peso con el consumo crónico de almidón resistente. Esta pérdida de peso se
5 podría atribuir, en parte, al desplazamiento en la utilización de sustrato observado en el estudio de absorción. Además, con la pérdida de grasa se presentará una reducción en la producción de leptina.

10

EJEMPLO 4**Efecto de la dieta con almidón resistente sobre los valores de RQ en humanos****METODOS**

En el presente estudio participaron 24
15 individuos de género masculino sanos (con edades de 19 a 34 años). La aprobación para ese trabajo fue otorgada por el Comité de Ética Humana de la Universidad de Wollongong (University of Wollongong Human Ethics Committee) y se obtuvo el consentimiento total por
20 escrito de todos los individuos antes de iniciar la prueba.

Los individuos se dividen al azar en dos grupos. El primer grupo recibe una dieta con almidón tradicional (TS por sus siglas en inglés), baja en almidón
25 resistente, mientras que el segundo grupo recibe una dieta con Hi-maize™ (HM por sus siglas en inglés), alta en almidón resistente. La dieta TS consiste de productos

200
198

estándar disponibles comercialmente, mientras que la dieta HM consiste de productos comercialmente disponibles que contienen Hi-maizeTM (cuadro 1). Para el grupo TS, los valores de la media y SEM para la edad, altura y peso son 22.3 ± 0.6 años, 180 ± 3.1 cm y 73.5 ± 3.7 kg, respectivamente. Para el grupo HM, los valores de la media y SEM para la edad, altura y peso son 23.5 ± 0.6 años, 185 ± 1.8 cm y 74.1 ± 2.4 kg, respectivamente.

A todos los individuos se les pide que coman por lo menos 60 g de cereal para el desayuno, cuatro rebanadas de pan blanco, y 2 mantecadas por día más 3 alimentos con pasta (125 gramos por porción) por semana durante 14 días. Se suministra un exceso de estos alimentos para que los individuos puedan exceder los lineamientos de ingesta si fuera necesario debido a que todos los participantes realizan ejercicio con regularidad (4-8 veces por semana). A todos los individuos se les aconseja no comer alimentos que contengan una cantidad significativa de almidón resistente (por ejemplo leguminosas, plátanos verdes y arroz bismati) durante el estudio en un esfuerzo para controlar la ingesta "de fondo" del almidón resistente (es decir almidón resistente proveniente de fuentes diferentes a aquellas suministradas como parte del estudio). Todos los alimentos suministrados a los individuos fueron donados por Buttercup Bakeries, Uncle Toby's Company Ltd y New Zealand Starch Products en

205
199

representación de Starch Australasia Ltd.

Antes de iniciar la dieta asignada (día 0), se toma una muestra de sangre venosa de ayuno (antecubital) de cada individuo seguido por una entrevista acerca de la historia de dieta y una explicación detallada de los lineamientos dietéticos para el estudio. Dos semanas después de iniciar la dieta (día 14), los individuos regresan para una muestra de sangre de ayuno de seguimiento y una prueba de alimento de 3 horas. El alimento de prueba fue TS o HM, tomando como base la dieta del individuo a través del periodo de estudio de dos semanas, y consiste de 60 g de cereal para desayuno, 250 ml de leche Lite White, una rebanada de pan (tostado), 1 mantecada (tostada), 10 g de margarina de canola y 20 g de mermelada.

Se toman muestras de sangre venosa (antecubital) a los 30, 60, 120 y 180 minutos posteriores a la ingestión del alimento de prueba. Se toman mediciones del cociente respiratorio (RQ) a los cero, 60, 120 y 180 minutos después de la ingesta del alimento de prueba utilizando un equipo Datex Deltatrac II (Helsinki, Finlandia). Además, todas las muestras de sangre se analizan respecto a la concentración de glucosa en suero, insulina en suero, colesterol en plasma, lípidos totales en plasma y ácidos grasos libres en plasma.

200
200

CUADRO 4

Contenido de almidón resistente (RS) de los alimentos
consumidos (% p/p)

5

	Grupo con almidón tradicional		Grupo con Hi-maize™ (HM)	
	Producto	Contenido de RS	Producto	Contenido de RS
Cereal	Uncle Toby's MaxNRG	0.7	Uncle Toby's Grinners	3.4
Pan	Buttercup Super Sandwich Maker	0.8	Buttercup Wonder White	2.9
Mantecadas	Buttercup English Muffins	0.8	Wonder White Muffins	1.6
Pasta	Vetta pasta Spirals	< 0.1	Hansell Pasta Spiral	1.5
	TOTAL por alimento	2.4		9.4

10

CUADRO 5

Ingesta de nutrientes real durante la intervención
dietética según se evalúa a partir de los registros de
la historia de dieta y de la lista de confirmación de
alimentos diaria del individuo. Los valores indicados
como un porcentaje representan el porcentaje del
consumo de calorías total

15

20

	Grupo con almidón tradicional	Grupo con Hi-maize™
Ingesta de energía (kJ/d)	13871 ± 3500	13258 ± 3100
Carbohidratos (%)	53 ± 1.0	57 ± 1.4
Almidón resistente (g/d)	2.4	9.4
Proteína (%)	17 ± 0.3	16 ± 0.2
Grasa total (%)	27 ± 0.3	24 ± 0.2
Grasa saturada (%)	12 ± 0.1	11 ± 0.1
Grasa mono-insaturada (%)	10 ± 0.1	8 ± 0.1
Grasa poli-insaturada (%)	5 ± 0.1	5 ± 0.04

25

28/201

De los 24 individuos reclutados, se encontró que un individuo del grupo HM es resistente a insulina de conformidad con el criterio de la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) y se eliminó del estudio. El consumo total de energía y la composición de macro nutrientes de la dieta no difiere significativamente entre los grupos TS y HM (cuadro 5).

No existe diferencia en los valores de RQ de ayuno entre los grupos TS y HM (datos no mostrados). Los valores de RQ varían entre 0.83 y 0.91 y se grafican como ΔRQ el cual representa la diferencia entre el RQ en cada punto de tiempo y aquel al minuto 0 (figura 13). El ΔRQ a los 60 y 120 minutos después de la ingesta de alimentos no presenta diferencia entre los grupos TS y HM. Sin embargo, después de 180 minutos, el ΔRQ para el grupo HM es de aproximadamente el 50% que el del grupo TS.

Discusión

Dos grupos de individuos de género masculino sanos (edades de 18 a 34 años) consumen una dieta alta en carbohidratos que contiene ya sea productos con almidón tradicional (TS) con contenido bajo de almidón resistente o productos con Hi-maizeTM (HM) con contenido alto de almidón resistente durante dos semanas. Se toman mediciones de RQ y muestras de sangre posteriores a la ingesta de alimentos para que se analicen respecto

a la concentración de glucosa, insulina, ácidos grasos libres (FFA), colesterol y lípidos totales. A las 3 horas el ΔRQ para el grupo HM (0.04 ± 0.01) es de aproximadamente el 50% del valor del grupo TS (0.09 ± 0.02 ; $p < 0.01$). Estos datos proveen evidencia que una dieta alta en almidón resistente ocasiona un cambio agudo en la utilización de combustible que favorece la oxidación de grasa con respecto a la oxidación de carbohidrato con el consumo de niveles elevados de almidón resistente dietético.

En términos absolutos, los carbohidratos son la fuente primaria de energía a 1, 2 y 3 horas después de la ingestión de alimentos debido a que los valores de RQ varían de 0.90 a 0.92. La reducción en el valor RQ que se observa en el grupo HM con relación al grupo TS 3 horas después de consumir alimentos representa un incremento en la oxidación de grasa. Aunque la magnitud de esta reducción en el valor RQ (0.05 unidades) parece pequeño, éste explica una gran diferencia en la oxidación de grasas. Por ejemplo, si los individuos en el grupo TS oxidan 50% de grasa y 50% de carbohidrato, la reducción observada en el RQ significaría que los individuos en el grupo HM estarían oxidando 67% de grasa y 33% de carbohidrato. Esta diferencia sustancial en la utilización de combustible es de interés particular, en especial debido a que la diferencia en el contenido de almidón resistente total entre las

dietas HM y TS es relativamente bajo. El alimento utilizado para la evaluación aguda contiene aproximadamente cuatro veces más almidón resistente que la dieta TS (28.2% contra 7.2% (p/p), respectivamente).

5 Un incremento mayor en la cantidad de almidón resistente podría dar como resultado un efecto incluso mayor sobre la utilización de combustible.

El consumo de almidón resistente ocasiona un incremento agudo en la oxidación de grasas. Además, el
10 consumo de una dieta alta en carbohidratos, sin tomar en cuenta el contenido de almidón resistente, reduce las concentraciones plasmáticas de FFA durante el ayuno. Tomados juntos, estos resultados indican que una dieta alta en carbohidratos, rica en almidón resistente
15 podría ser benéfica para aquellos individuos que padecen de enfermedades metabólicas en las cuales el sobre-abastecimiento de FFA en plasma sea sintomático tal como la obesidad y la diabetes mellitus no dependiente de insulina.

20 El experto en la técnica apreciará que se pueden hacer numerosas variaciones y/o modificaciones a la invención como se muestra en las modalidades específicas sin alejarse del alcance o campo de la invención como se describe ampliamente. Por lo tanto,
25 las presentes modalidades se deben considerar en todos los sentidos como ilustrativas y no como restrictivas.

Todas las publicaciones mencionadas en la

206
204

especificación anterior quedan incorporadas en la presente invención para referencia. Cualquier análisis de documentos, actas, materiales, dispositivos, artículos o similares que hayan sido incluidos en la
5 presente invención es únicamente con el propósito de suministrar un contexto para la presente invención. No se debe considerar como una admisión que cualquiera o todas de estas materias forman parte de la base de la técnica antecedente o sean de conocimiento general como
10 un en el campo relevante a la presente invención como si ya existiera en Australia o en cualquier otro país o territorio antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

207
205NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito el presente invento se considera como novedad y por lo tanto se reclama como
5 propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 (1.) Un método para regular el metabolismo de carbohidrato y grasas en un individuo cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa no saturada.

15 (2.) Un método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque por lo menos el 60% de la ingesta de grasa del individuo es como grasa no saturada.

20 (3.) Un método para mejorar el metabolismo de grasas en un individuo cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa no saturada.

25 (4.) Un método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la mejora del metabolismo de grasa incluye una reducción en la

acumulación de grasa y/o un incremento en la oxidación de grasa.

5. - Un método para reducir las concentraciones de leptina en plasma e incrementar la sensación de saciedad en un individuo, cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa no saturada.

6. - Un método para tratar a un individuo que padece de obesidad, cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa no saturada.

7. - Un método para reducir la incidencia de obesidad en un individuo, cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa no saturada.

8. - Un método para reducir la incidencia de diabetes mellitus no dependiente de insulina en un individuo, cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa

no saturada.

5 9. Un método para reducir los niveles de glucosa y/o insulina en plasma post-prandiales en un individuo después del consumo de alimentos por parte del individuo cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa no saturada.

10 10. Un método para controlar la masa corporal de un individuo cuyo método comprende reemplazar por lo menos 5% de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y por lo menos 10% de la ingesta de grasas saturadas del individuo con grasa
15 no saturada.

11.- Un método para preparar un comestible para ser utilizado en un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 cuyo método comprende sustituir los constituyentes con un contenido
20 bajo de almidón resistente con constituyentes que tengan un contenido alto de almidón resistente y sustituir algunas o todas las grasas saturadas con grasas no saturadas.

12.- Un método de conformidad con la
25 reivindicación 11, caracterizado porque se reemplaza por lo menos el 5% del contenido de carbohidrato con un contenido de almidón resistente y por lo menos el 10%

del contenido de grasa saturada se reemplaza con grasa no saturada.

13.- Una composición que comprende por lo menos 2 g de almidón resistente y por lo menos 2 g de
5 grasa no saturada caracterizada porque el almidón resistente está presente en una proporción de por lo menos 5% en peso del contenido total de almidón.

14.- Una composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el almidón
10 resistente está presente en una proporción de por lo menos 5% en peso del contenido total de carbohidratos.

15.- Una composición de conformidad con la reivindicación 14 o la reivindicación 15, caracterizada porque cierta cantidad o todo el almidón resistente es,
15 o se deriva de, un almidón de maíz alto en amilosa que tenga un contenido de amilosa de 50% o más en peso.

16.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizada porque la grasa no saturada está presente
20 en una proporción de por lo menos 25% en peso del contenido total de grasa.

17.- Una composición de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la grasa no saturada está presente en una proporción de por lo
25 menos 50% en peso del contenido total de grasa.

18.- Una composición de conformidad con la reivindicación 17 de la cual están sustancialmente

ausentes las grasas saturadas.

19.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, caracterizada porque la grasa no saturada se selecciona
5 a partir de una o más de una grasa mono-insaturada, una grasa poli-insaturada, una grasa omega-3, y una grasa omega-6.

20.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19 la cual
10 comprende también por lo menos un ingrediente adicional que se selecciona del grupo que consiste de un agente saborizante, una fuente de vitaminas, una fuente de minerales, un electrolito, y un elemento traza.

21.- Una composición de conformidad con
15 cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20 en forma de una dieta baja en calorías que tiene un contenido energético de 800 a 1200 kcal por día.

22.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20 en forma de
20 una dieta que tenga un contenido energético mayor de 1200 kcal por día.

23.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20 en forma de una dieta que tenga un contenido energético mayor de
25 2000 kcal por día.

24.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 23 en forma de

una mezcla en polvo, dicha mezcla en polvo se puede disolver, suspender, dispersar o emulsificar en un líquido que contenga agua.

25.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 23 en forma de gránulos.

26.- Un método para regular el metabolismo de carbohidrato y grasas en un individuo cuyo método comprende administrar al individuo una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25.

27.- Un método para incrementar la utilización de grasa en un individuo, cuyo método comprende administrar al individuo una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25.

28.- Un método para reducir las concentraciones de leptina en plasma e incrementar la sensación de saciedad en un individuo, cuyo método comprende administrar al individuo una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25.

29.- Un método para tratar a un individuo que padece de obesidad, cuyo método comprende administrar al individuo una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25.

30.- Un método para reducir el riesgo de obesidad en un individuo, cuyo método comprende

23 21

administrar al individuo una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25.

31.- Un método para reducir el riesgo de diabetes mellitus no dependiente de insulina en un individuo, cuyo método comprende administrar al individuo una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25.

32.- Un método para reducir los niveles de glucosa y/o insulina en plasma post prandiales en un individuo después del consumo de alimentos por parte del individuo, cuyo método comprende administrar al individuo una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25.

33.- Un método para controlar la masa corporal de un individuo cuyo método comprende administrar al individuo una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25.

34.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25 para ser utilizada en un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 33.

35.- El uso de una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25 en la fabricación de un medicamento para ser utilizado en un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 33.

36.- Un comestible que comprende una

composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 22.

37.- Un alimento pre-empacado que comprende por lo menos un componente de alimento el cual
5 comprende una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25.

38.-Un método para producir una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25, cuyo método comprende reemplazar (i) cierta
10 cantidad o todo el contenido de carbohidratos de la composición con almidón resistente y (ii) cierta
cantidad o todo el contenido de grasa saturada de la composición con grasa no saturada.

CG
ser
y
indic

213

RESUMEN DE LA INVENCION

Se provee un método para regular el metabolismo de carbohidrato y grasa en un individuo
5 cuyo método comprende reemplazar una proporción de la ingesta diaria de carbohidratos del individuo con almidón resistente y una proporción de la ingesta de grasa saturada del individuo con grasa no saturada. También se proveen composiciones que comprenden almidón
10 resistente y grasas no saturadas y métodos para elaborarlas y utilizarlas.

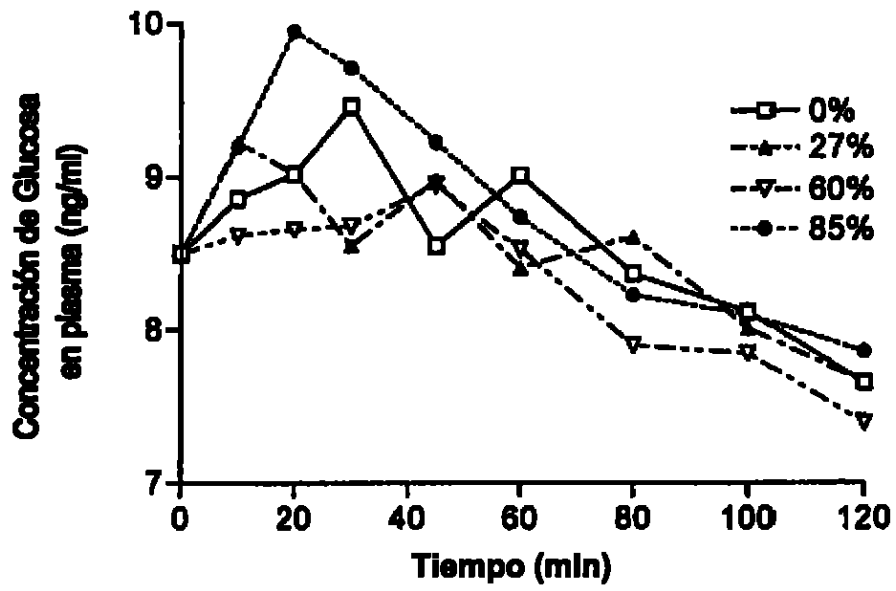
15

20

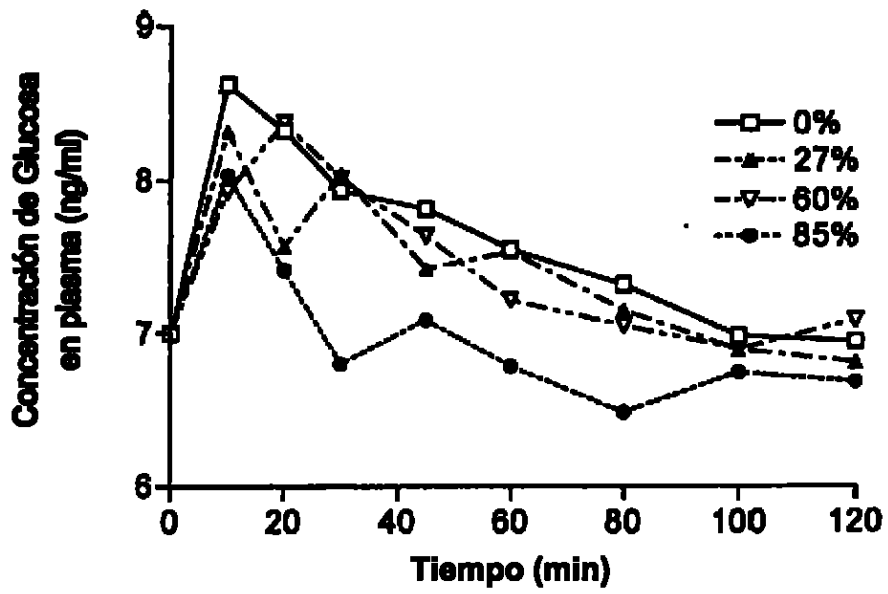
216²¹⁴

FIGURA 1

a) Sin cocinar



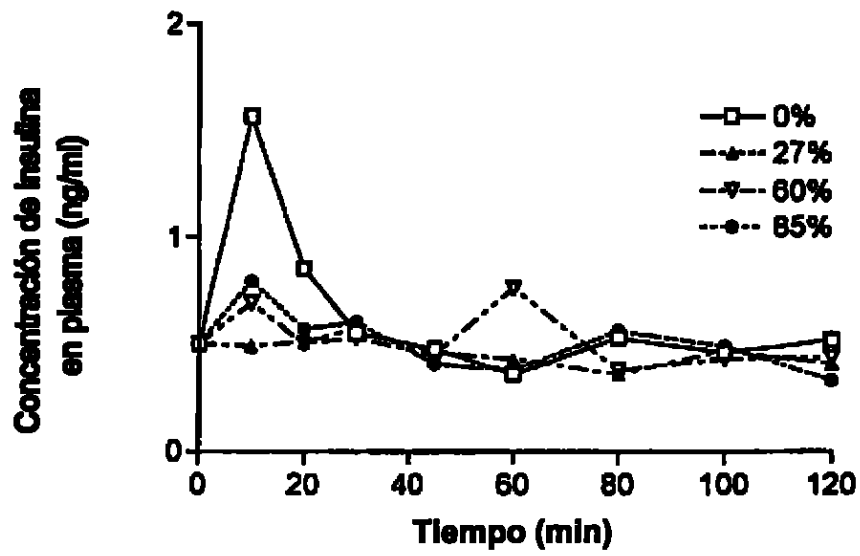
b) Cocinado



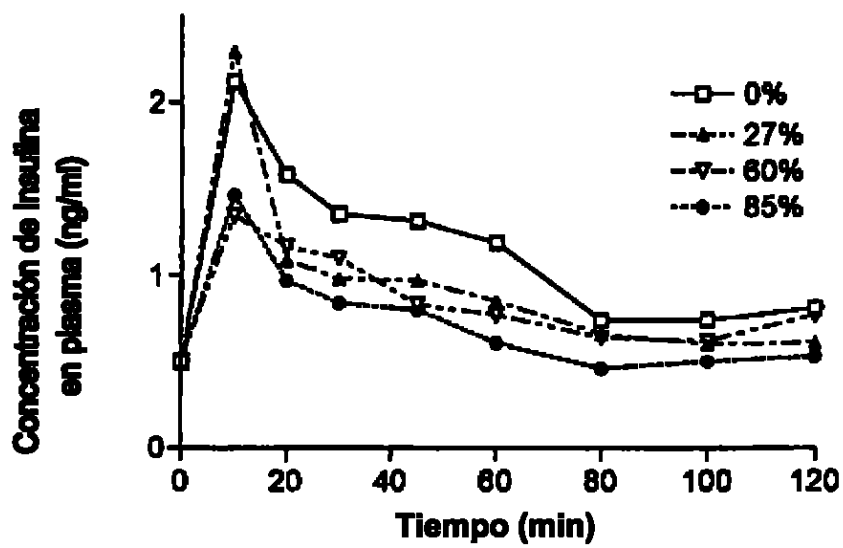
217
215

FIGURA 2

a) Sin cocinar



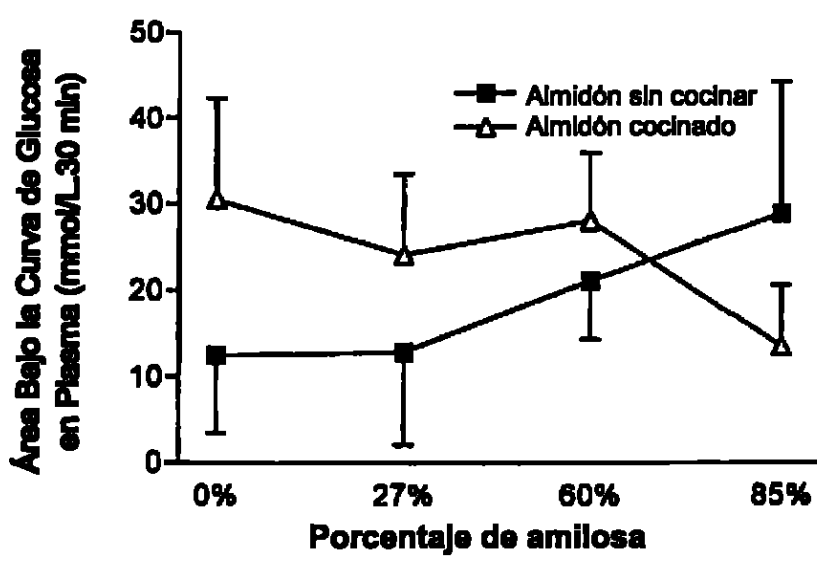
b) Cocinado



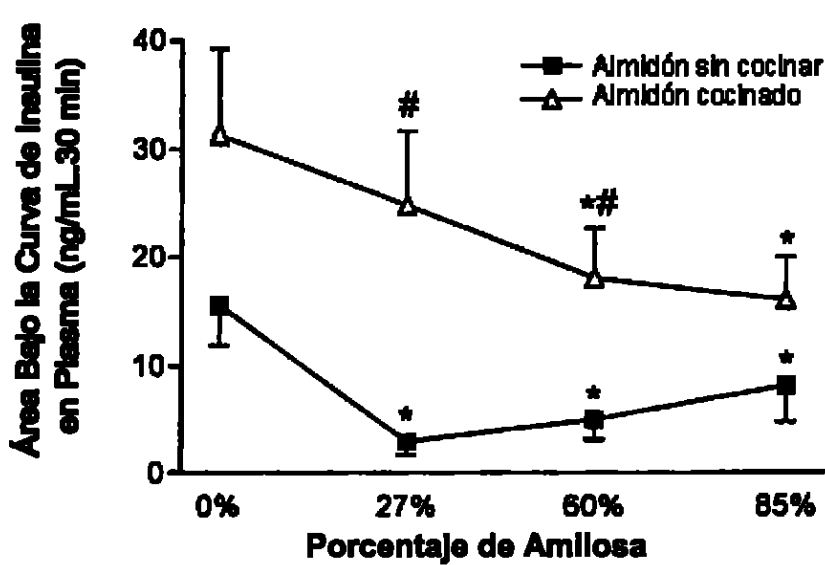
216

FIGURA 3

a) Glucosa



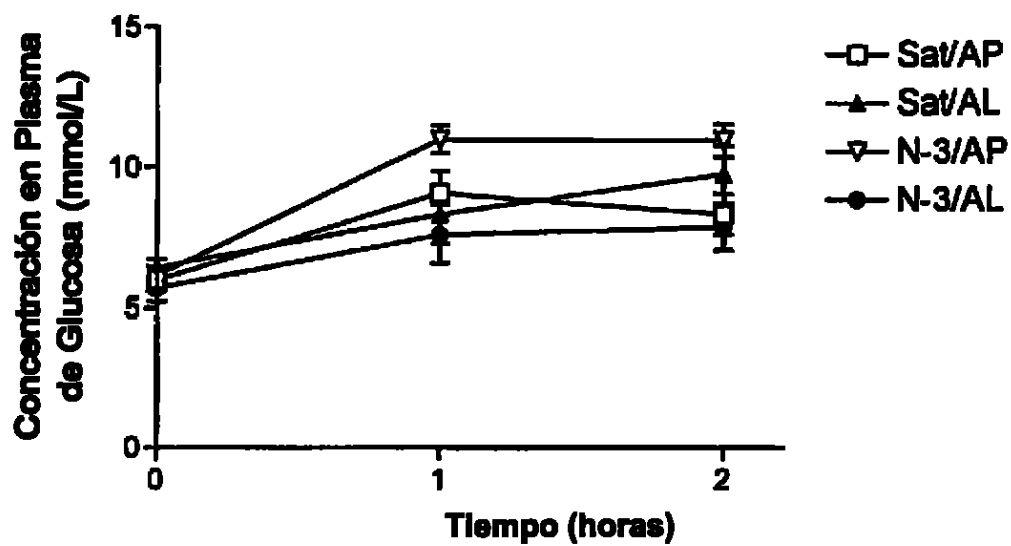
b) Insulina



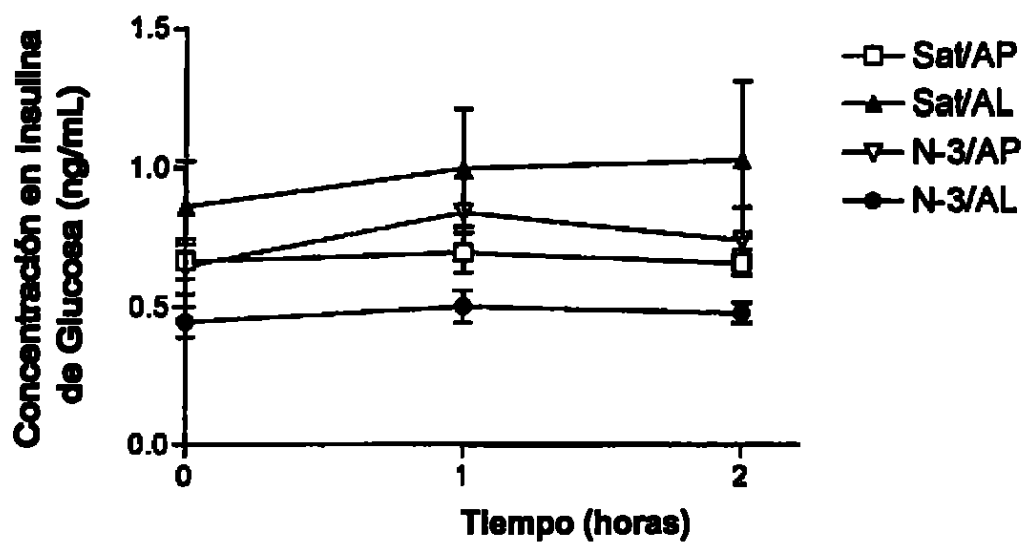
219
217

FIGURA 4

Glucosa



Insulina



260
218

FIGURA 5

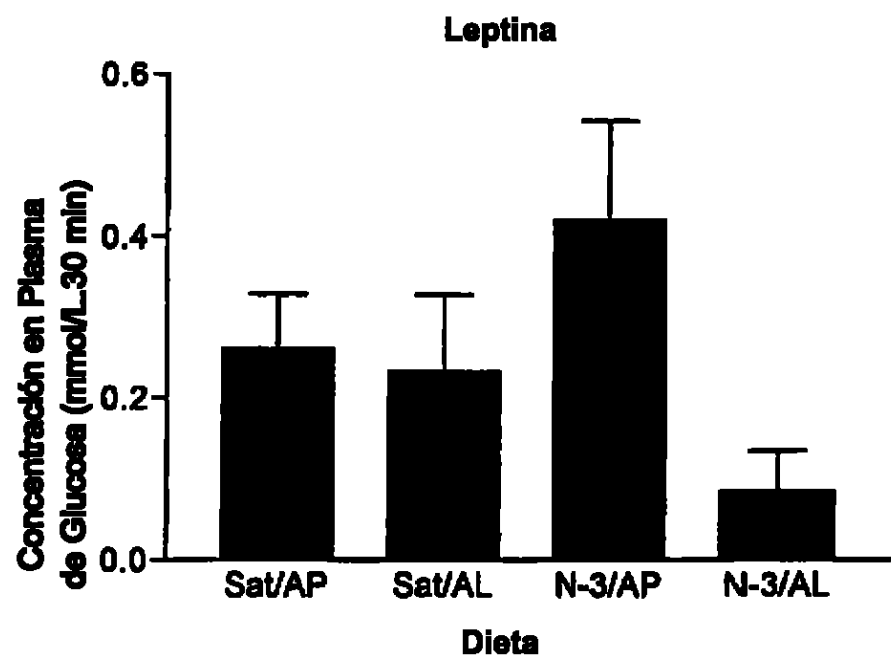
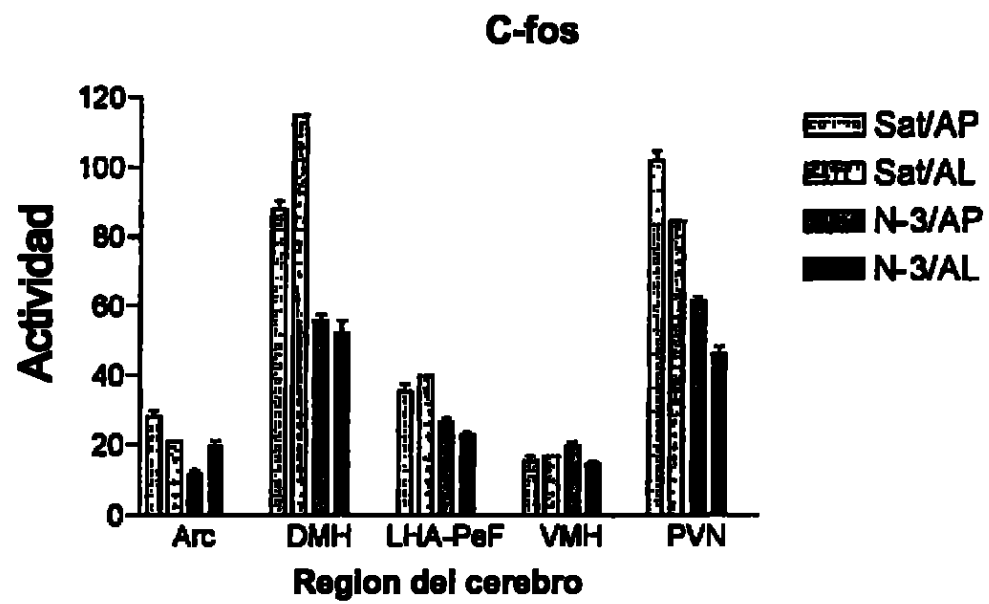


FIGURA 6



221
219

FIGURA 7

BAT 3H₂O Lípidos

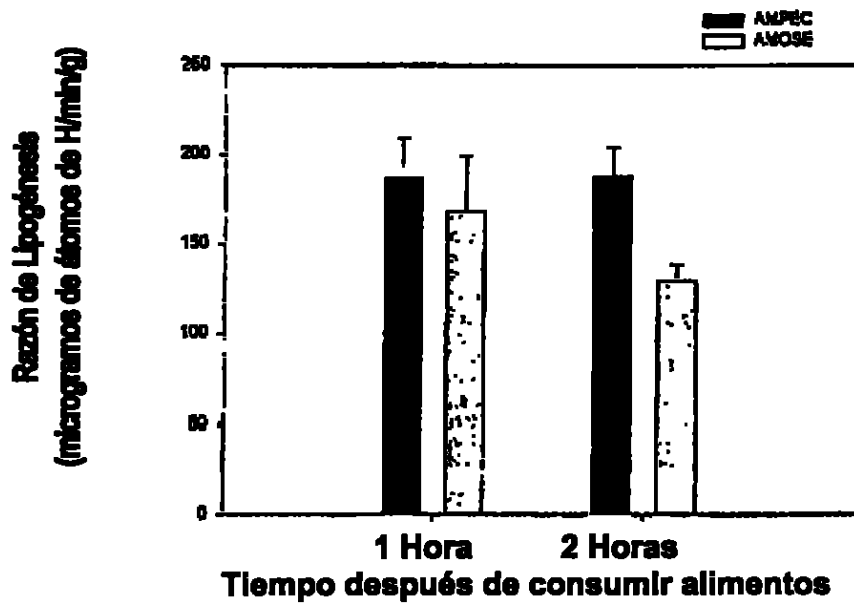
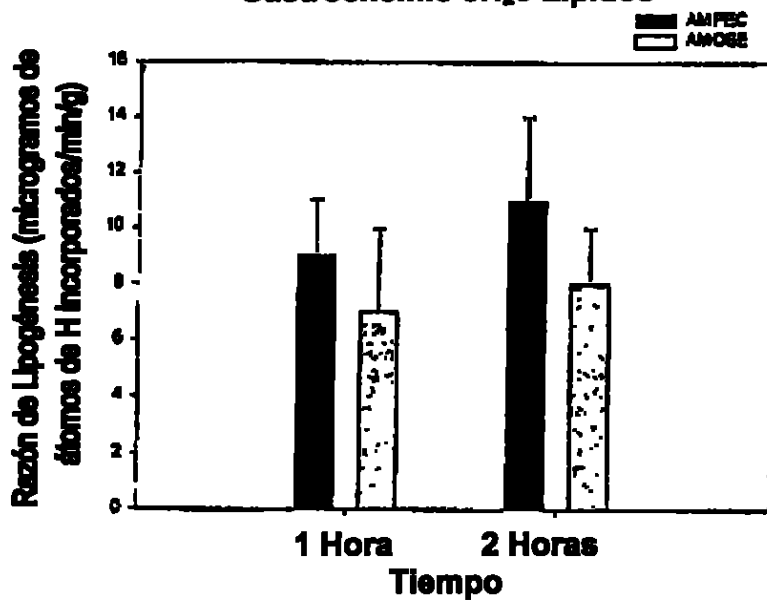


FIGURA 8

Gastrocnemio 3H₂O Lípidos



222
270

FIGURA 9
WAT 3H₂O Lípidos

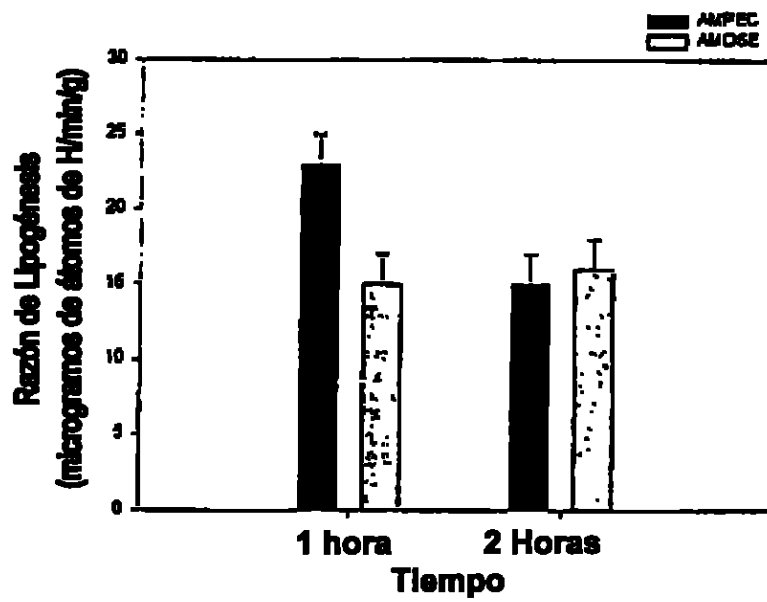
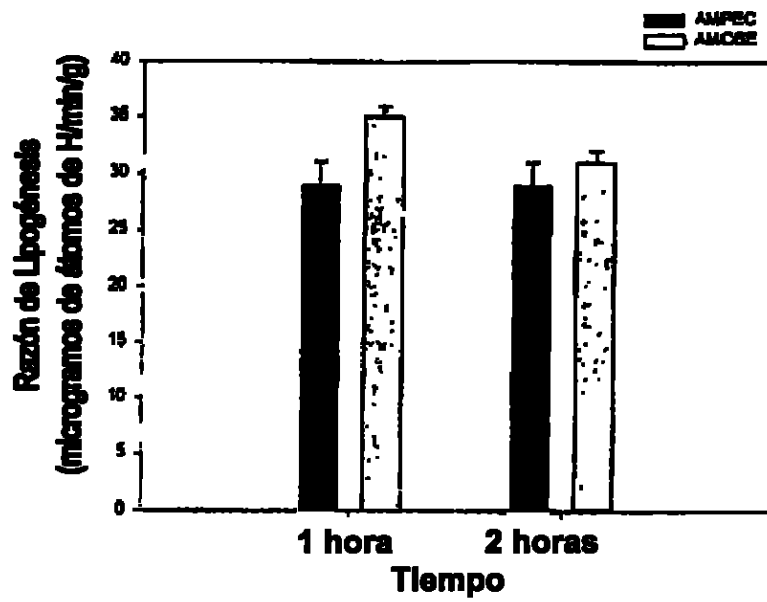


FIGURA 10
Lípidos 3H₂O Hepático



223
221

FIGURA 11

Síntesis de glicógeno hepático 3H2

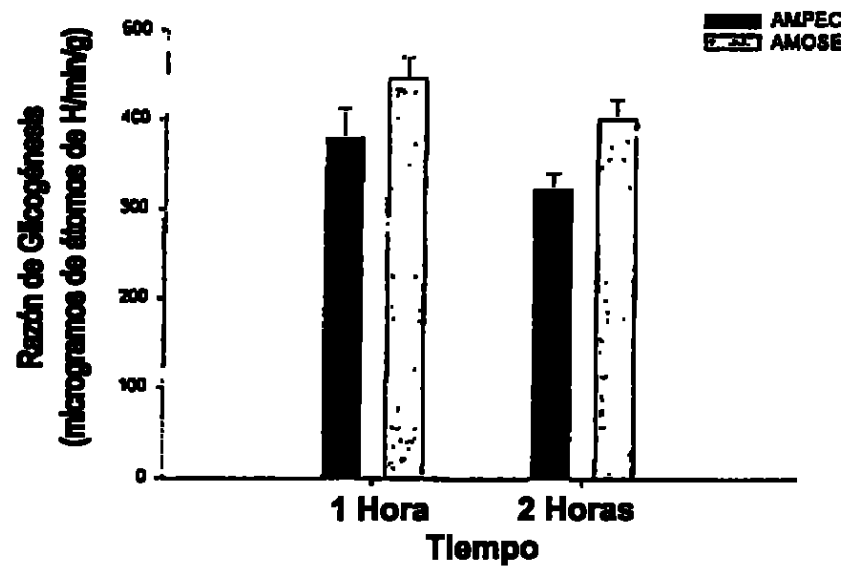
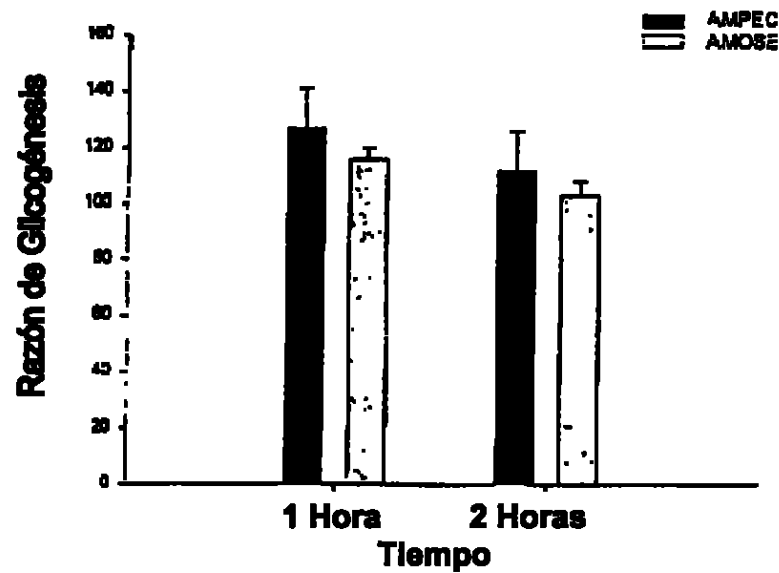


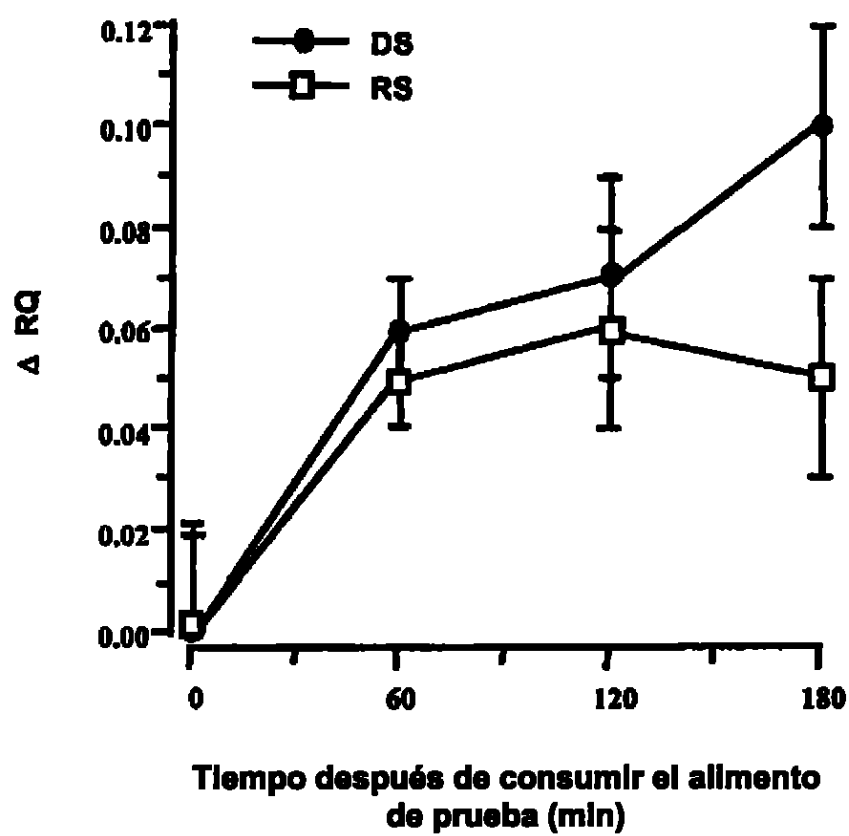
FIGURA 12

Síntesis de glicógeno en el gastrocnemio



22A
222

FIGURA 13



225
223

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02090222 00300004

Folios: 49

Fecha (GND): 2003-12-05 17:40:19

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000174000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 85,502
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2003

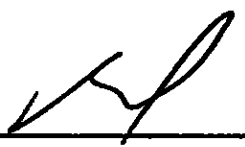
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19923914	24/11/2003	20,427,560.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	32,000.00
		TOTAL :	\$ 82,030.00

SON: OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

colo 134878410015

2020
Bogotá D C

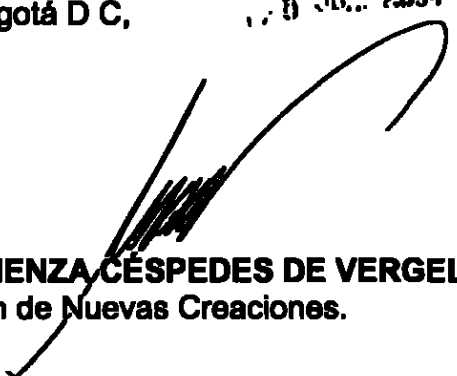
Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
PENFORD AUSTRALIA LIMITED

REFERENCIA:	Radicación N°	02-090222
	Solicitud internacional	PCT/AU01/00392
	Fecha inicio fase nacional	06/11/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	888
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

12 de Jul. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044