

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 570**

51 Int. Cl.:

A61K 31/222 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2004 E 04733085 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 1627634**

54 Título: **Uso de capsinoides para el tratamiento de la arteriosclerosis**

30 Prioridad:

15.05.2003 JP 2003137317

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

05.02.2014

73 Titular/es:

**AJINOMOTO CO., INC. (100.0%)
15-1, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku
Tokyo 104-8315, JP**

72 Inventor/es:

**TANI, YUMIKO;
WATANABE, TATSUO;
KAMEI, M.;
KATO, M. y
YANAE, K.**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 441 570 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

Uso de capsinoides para el tratamiento de la arteriosclerosis.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición que contiene compuestos capsinoides para reducir los lípidos internos.

10 Técnica anterior

Yazawa y col., han descrito el establecimiento selectivo de una nueva especie de pimiento, llamada CH-19 dulce que no es picante. Esta nueva especie se obtuvo de la propia progenie de "CH-19", que es una especie de pimiento picante de Tailandia. Se encontró que el CH-19 dulce casi no contiene capsaicinoides pero contiene una gran cantidad de nuevos compuestos capsinoides, que son ésteres de ácido graso del alcohol vainílico. Yazawa y col., también confirmaron que estos compuestos capsinoides están presentes en especies locales comunes del pimiento picante tales como "Nikko" y "Goshiki" (documento de no patente 1).

Yazawa y col., han descrito además que estos compuestos capsinoides no son picantes y tienen funciones específicas, tales como actividad inmunoestimuladora y producen un aumento de la temperatura de la superficie corporal (documento de patente 1). Los autores de la presente invención han descrito que estos compuestos capsinoides tienen un efecto antiobesidad (documento de patente 2) y un efecto de mejora de la resistencia (documento de patente 3).

Una parte de los diferentes efectos fisiológicos de los compuestos capsinoides mencionados antes, también se observan en compuestos capsaicinoides que son similares a estos. Como se ve en la diferencia significativa de picante, no se creyó que los capsinoides tuvieran también la misma acción fisiológica que tienen los capsaicinoides. En particular, se ha descrito que los capsaicinoides no suprimen el aumento de grasa hepática (documento de no patente 2).

30

Además, tampoco se ha descrito previamente la influencia en el colesterol del suero de los compuestos capsinoides.

Documento de patente 1: JP-A-11-246478

Documento de patente 2: JP-A-2001-26538

35 Documento de patente 3: JP-A-2002-114676

Documento de no patente 1 : Susumu Yazawa, y col., *Engei Gakkai Zasshi*, vol. 58, pp. 601-607 (1989)

Documento de no patente 2: T. Kawada, y col., *J. Nutr.*, vol. 116, pp. 1272-1278 (1986), Tabla 2 en la página 1274, etc.

40 El documento EP-A-1069105 A1 se refiere a sustancias de tipo capsaicinoide que tienen enlace éster.

Database WPI Week 200249 Thomson Scientific, London, GB; AN 2002-458891 y JP 2002 114676 A, se refieren a una composición para mejorar la resistencia, que comprende sustancias de tipo capsaicinoide.

45 Ohnuki K y col. (*Bioscience Biotechnology Biochemistry*, Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry, Tokyo, Japan, vol. 65, no. 12, 1 December 2001 (2001-12-01), páginas 2735-2740) se refieren a la administración de capsiato, un análogo de la capsaicina no picante, que promueve el metabolismo energético y suprime la acumulación de grasa corporal en ratones.50 Kobata K y col. (*Journal of Natural Products* 199902 US, vol. 62, no. 2, February 1999 (1999-02), páginas 335-336) se refieren a nordihidrocapsiato, un capsinoide de los frutos de un pimiento no picante, *Capsicum annum*.

Sambaiah K y col. (*Indian Journal of Experimental Biology*; vol. 18, 1 August 1980, páginas 898/899) se refieren al efecto hipocolesterolémico del pimiento rojo y la capsaicina.

55

Srinivasan M R y col. (Database Biosis [Online] Biosciences Information Service, Philadelphia, PA, US; 1979; n° de acceso PREV198070018298) se refieren a la influencia del pimiento rojo y la capsaicina en el crecimiento de constituyentes sanguíneos y el equilibrio de nitrógeno en ratas.

60 Sambaiah K y col. (Database Biosis [Online] Biosciences Information Service, Philadelphia, PA, US; 1978; n° de acceso PREV197967055973) se refieren al efecto de los pimientos rojos y capsaicinas en la absorción de grasa y la grasa en el hígado en ratas.

65 Negulesco J A y col. (*Atherosclerosis* Apr 1987, vol. 64, no. 2-3, April 1987 (1987-04), páginas 85-90) se refieren a los efectos de capsaicinoides puros (capsaicina y dihidrocapsaicina) en las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en el plasma en pavos de corral.

Iwai y col. (*Proceedings of the Japan Academy, Series B: Physical and Biological Sciences* (2003), 79(7), 207-212 Coden: PJABDW; ISSN: 0386-2208, September 2003 (2003-09)) se refieren a funciones como reguladores metabólicos de los no nutrientes, capsaicina y capsiato, como complementos en la dieta.

5

Srinivasan K (Food Research International, Elsevier Applied Science, Barking, GB, vol. 38, January 2005 (2005-01-01), páginas 77-86) se refieren a la especie como influidora en el metabolismo corporal: una visión general de tres décadas de investigación.

10 Como se ha mencionado antes, los capsinoides y capsaicinoides no siempre tienen la misma acción fisiológica debido a la diferencia en sus estructuras; por lo tanto, es deseable el descubrimiento de una nueva acción fisiológica de los capsinoides. Además, puesto que los capsinoides no son picantes, su formulación con alimentos, fármacos etc., es fácil. Es deseable la confirmación de la acción fisiológica de los capsinoides.

15 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es aclarar una nueva acción fisiológica de los compuestos capsinoides y aplicarla a diferentes usos.

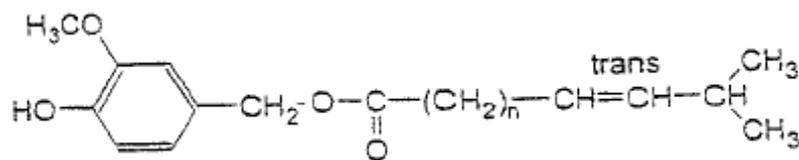
Ahora se ha encontrado que los compuestos capsinoides suprimen el aumento de colesterol en el suero y grasa hepática, o lípidos internos, o disminuyen el nivel de lípidos de los mismos.

20

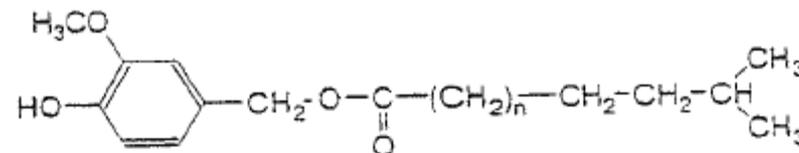
La presente invención se dirige a:

1. Una composición para usar en un procedimiento para tratar la arteriosclerosis, que se caracteriza porque contiene un compuesto capsinoide seleccionado del grupo que consiste en:

25



y



30

en los que n es un número entero de 0 a 10.

2. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con el punto 1, que contiene un compuesto capsinoide en el que n en cualquiera de las fórmulas del punto 1, es 3, 4 ó 5.

35

3. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 ó 2, en la que el compuesto capsinoide es el (E)-8-metil-6-nonenoato de 4-hidroxi-3-metoxibencilo o el 8-metilnonanoato de 4-hidroxi-3-metoxibencilo.

40

4. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 3, en la que el compuesto capsinoide se formula en forma de una planta o fruto de una planta que contiene el compuesto como componente.

5. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 3, en la que el compuesto capsinoide se formula como un extracto de planta o fruto que contiene el compuesto como componente.

45

6. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con el punto 5, en la que la planta o fruto deriva de una especie de pimiento CH-19 dulce.

50

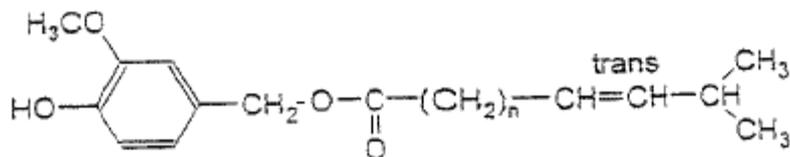
7. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 6, que está en forma de un alimento o bebida.

8. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 6, que está en forma de un

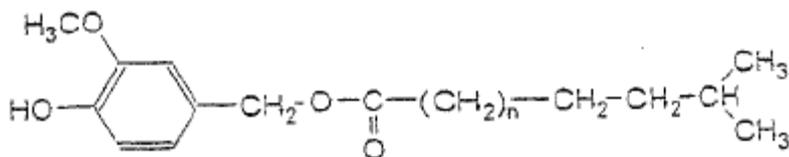
fármaco.

9. Uso de una composición para fabricar una composición farmacéutica para tratar la arteriosclerosis, en el que la composición se caracteriza porque contiene un compuesto capsinoide seleccionado del grupo que consiste en:

5



y

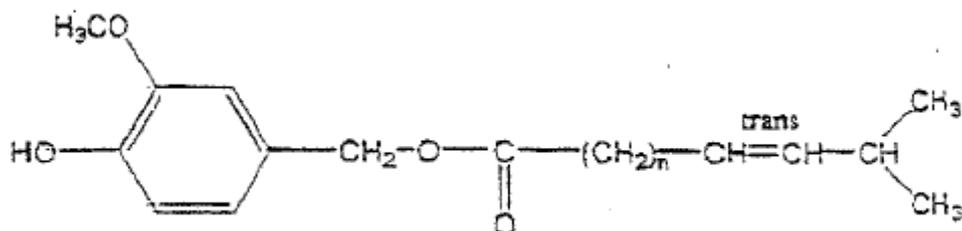


10

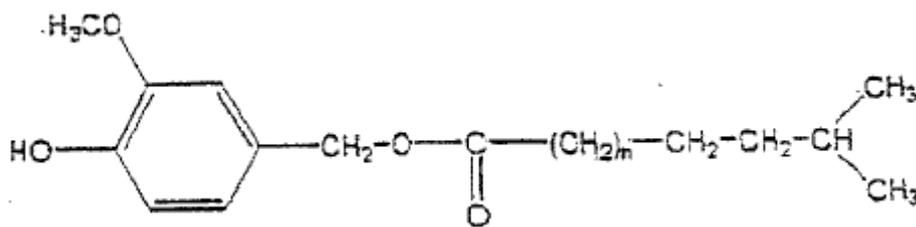
en los que n es un número entero de 0 a 10.

(1) Se describe una composición que reduce los lípidos internos seleccionados de colesterol en el suero y grasa hepática, que se caracteriza porque contiene compuestos capsinoides representados por la fórmula general (1):

15



20



(en la que n es un número entero de 0 a 10).

25 Se ha mostrado en particular, que el capsinoide mejora el índice de arteriosclerosis porque reduce significativamente el colesterol total en el suero y se puede usar para prevenir o tratar la arteriosclerosis.

(2) Se describe la composición descrita antes (1), en la que la composición reduce la cantidad de colesterol total en el suero y mejora el índice de arteriosclerosis en un sujeto.

30

Entre los compuestos capsinoides representados por la fórmula general (1), se prefiere el compuesto en el que n es 3, 4 ó 5, y se prefiere en particular que el compuesto sea el (E)-8-metil-6-nonenoato de 4-hidroxi-3-metoxibencilo o 8-metilnonanoato de 4-hidroxi-3-metoxibencilo.

35 (3) Se describe la composición de acuerdo con el apartado (1) o (2) anteriores, en la que la composición contiene compuestos capsinoides en los que n en la fórmula (1) anterior es 3, 4 ó 5; y

(4) Se describe la composición de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (3) anteriores, en la que el

compuesto capsinoide es el (E)-8-metil-6-nonenoato de 4-hidroxi-3-metoxibencilo o el 8-metilnonanoato de 4-hidroxi-3-metoxibencilo.

Los compuestos capsinoides se encuentran en plantas del pimiento, que son una comida popular. Por lo tanto, cuando se formulan como alimento o bebida, no es necesario purificar y aislar los compuestos capsinoides, si no que pueden estar presentes como planta o fruto de una planta que contiene los mismos. En este caso, se puede usar ventajosamente el fruto o similar derivado de la especie de pimiento CH-19 dulce, que contiene grandes cantidades de dichos compuestos.

(5) Se describe la composición de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (4) anteriores, en la que los compuestos capsinoides se formulan en forma de planta o fruto que contiene el compuesto como un ingrediente; y

(6) Se describe la composición de acuerdo con el apartado (5) anterior, en la que la planta o el fruto deriva de una especie de pimiento CH-19 dulce.

Los compuestos capsinoides también se pueden formular ventajosamente como un extracto de la planta o fruto anteriores.

(7) Se describe la composición de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (4) anteriores, en la que el compuesto capsinoide se formula como un extracto de planta o fruto que contiene el compuesto como un ingrediente; y

(8) Se describe el compuesto de acuerdo con el apartado (7) anterior, en la que la planta o el fruto deriva de una especie de pimiento CH-19 dulce.

La composición de la presente invención se puede formular como un alimento, bebida o fármaco, y en particular, puesto que el compuesto capsinoide no es picante, se puede formular ventajosamente con la composición.

(9) Se describe la composición de acuerdo con los apartados (1) a (8) anteriores, en la que la composición está en forma de un alimento o bebida; y

(10) Se describe la composición de acuerdo con los apartados (1) a (8) anteriores, en la que la composición está en forma de fármaco.

Hasta ahora, no se ha descrito que los capsinoides reduzcan los niveles de grasa hepática. La presente invención describe por primera vez, que los capsinoides tienen dicha acción fisiológica específica. Hay que destacar en particular que, aunque es conocido que los capsaicinoides y capsinoides reducen la concentración de triglicéridos en la sangre, se creía que los capsaicinoides no disminuían el nivel de grasa hepática en general, como se muestra en el documento de no patente 2. Sin embargo, los autores de la presente invención ahora han aclarado, por primera vez, que los capsinoides también suprimen un aumento de la grasa hepática.

Con respecto a los capsinoides, no se ha descrito previamente que se pueda mejorar el índice de arteriosclerosis por reducción de los niveles de colesterol en el suero. Por consiguientes, y de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto capsinoide que no es picante, una nueva composición para reducir el colesterol en el suero, mejorar el índice de arteriosclerosis, y reducir la grasa hepática en un sujeto. Esta nueva composición se puede formular fácilmente en alimentos o fármacos.

Realizaciones preferidas para llevar a cabo la invención

Los compuestos capsinoides de la presente invención, se pueden preparar por purificación y separación de una planta y/o el fruto de una planta que pertenece al género *Capsicum* (en lo sucesivo denominada "pimiento"). Los pimientos pueden ser pimientos picantes comunes, tales como "Nikko" y "Goshiki". Se puede usar cualquier clase de pimiento para purificar los compuestos capsinoides siempre que contengan compuestos capsinoides. Los ejemplos de estos incluyen especies de pimiento común no picante tales como CH-19 dulce, "Manganji", "Fushimi Amanaga", pimientos dulces pequeños, pimientos verdes, etc., y puesto que estos contienen compuestos capsinoides en grandes cantidades, se pueden usar ventajosamente. La especie CH-19 dulce, no picante, es particularmente preferida puesto que tiene una gran cantidad de capsinoides. La expresión CH-19 dulce incluye CH-19 dulce, especies similares derivadas de CH-19 dulce y progenie derivada de CH-19 dulce. Y en la presente memoria descriptiva, la expresión CH-19 dulce se usa en un sentido que incluye todas ellas.

La purificación y separación se pueden llevar a cabo por técnicas conocidas para los expertos en la materia, tales como extracción con disolvente, diferentes cromatografías incluyendo cromatografía en gel de sílice, cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa, etc., solas o en combinaciones adecuadas de las mismas. Por ejemplo, se puede usar el procedimiento descrito en el documento JP-A-11-246478.

Los compuestos capsinoides de la presente invención también se pueden sintetizar por transesterificación usando el

correspondiente éster de ácido graso y el alcohol vainillíco descrito, por ejemplo, en el documento JP-A-11-246478. Alternativamente, también se puede sintetizar por otros medios de reacción conocidos para los expertos en la materia, basándose en la fórmula estructural. Además, los compuestos capsinoídes de la presente invención se pueden preparar fácilmente de forma sintética usando una enzima. Por ejemplo, se puede usar una reacción inversa
 5 de lipasa que usa un compuesto tal como triglicéridos que tienen el éster de ácido graso y/o el ácido graso correspondiente al compuesto deseado y alcohol vainillíco, y preparar un compuesto capsinoíde deseado. Se describen detalles de este procedimiento en el documento JP-A-2000-312598.

También es posible no purificar, separar o sintetizar particularmente los compuestos capsinoídes en una forma pura
 10 como compuesto, sino formularlos en una forma de planta y/o fruto de una especie de pimiento CH-19 dulce, o secados o triturados, o la sustancia extraída en bruto.

Por lo tanto, la especie de pimiento CH-19 dulce raramente contiene un capsaicinoíde que es picante o invasivo, sino que contiene una gran cantidad de capsinoíde (éster de ácido graso de alcohol vainillíco) que es picante. Por lo
 15 tanto, no demuestra las propiedades picantes e invasivas típicas del pimiento común. Por consiguiente, se podría formular de forma ventajosa con alimento, aditivos alimentarios, pienso, o en particular, con fármacos. Las formulaciones de fármacos se pueden formular para administración oral sea directamente o simplemente por tratamientos físicos y/o químicos sencillos, tales como secado, trituración y extracción del material bruto. La expresión "una planta o fruto" en la presente memoria descriptiva incluye la planta y/o el fruto de la planta por sí
 20 mismos, o un producto preparado a partir de la planta o fruto por tratamiento físico y/o químico sencillo, tal como secado, trituración y extracción del material bruto de los mismos.

Las composiciones de la presente invención son útiles para suprimir un aumento del colesterol en el suero y grasa hepática, o para reducir el nivel de lípidos internos. Dicha composición se puede administrar por vía oral o parenteral
 25 y, como se ha mencionado antes, puesto que los compuestos capsinoídes de la presente invención no son picantes, es particularmente adecuada para la administración oral.

Cuando la composición de la presente invención se usa clínicamente como una composición farmacéutica, se puede formular en diferentes preparaciones por la adición de aditivos farmacéuticamente aceptables, y dependiendo de la
 30 forma farmacéutica se pueden usar diferentes aditivos farmacéuticamente aceptables que son comunes en el campo de las preparaciones farmacéuticas, y los ejemplos de los mismos incluyen gelatina, lactosa, azúcar, óxido de titanio, almidón, celulosa cristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, almidón de maíz, cera microcristalina, vaselina blanca, metasilicato-aluminato de magnesio, fosfato cálcico anhidro, ácido cítrico, citrato trisódico, hidroxipropilcelulosa, sorbitol, éster de ácido graso y sorbitán, polisorbato, éster de ácido graso y sacarosa, aceite de
 35 ricino hidrogenado polioxietilénico, polivinilpirrolidona, estearato magnésico, anhídrido de ácido silícico ligero, talco, aceite vegetal, alcohol bencílico, goma arábiga, propilenglicol, polialquilenglicol, ciclodextrina e hidroxipropilciclodextrina.

Los ejemplos de la forma de preparación son preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos,
 40 polvos diluidos y supositorios; y preparaciones líquidas tales como jarabe, elixires e inyecciones. Se pueden preparar por procedimientos comunes usados típicamente en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones líquidas se pueden disolver o suspender en agua u otro medio adecuado para usar. En particular, en el caso de inyecciones, la preparación también se puede disolver o suspender en una disolución salina fisiológica o una disolución de glucosa, o se puede añadir un tampón o conservante.

La preparación puede contener el compuesto capsinoíde de la presente invención en una cantidad de 1 a 100% en peso, o preferiblemente de 10 a 80% en peso para todas las preparaciones de fármacos.

Cuando se usan los compuestos capsinoídes de la presente invención en un campo clínico, la dosis y frecuencia de
 50 administración pueden variar dependiendo del género, edad, peso corporal y grado de los síntomas del sujeto, tipo y variedad de tratamiento deseado, etc. Típicamente, se prefiere administrar de 1 a 50 mg/kg por día para un adulto, una vez al día o dividido en varias dosis al día, cuando se administra por vía oral.

Los compuestos capsinoídes de la presente invención se mezclan libremente con diferentes alimentos, tales como
 55 sólidos, líquidos, soles, geles, polvos o gránulos. La mezcla o formulación de alimentos que contienen la composición de la presente invención se puede llevar a cabo por cualquier procedimiento conocido en la técnica pertinente. La formulación con sólidos tales como chocolate, líquidos tales como bebidas deportivas y bolsas recortables flexibles tales como gachas de frijoles adzuki, se puede llevar a cabo fácilmente por un procedimiento descrito, por ejemplo, en el documento JP-A-11-246478.

Los compuestos capsinoídes de la presente invención también se pueden usar como aditivos alimentarios. Un aditivo alimentario que contiene los compuestos capsinoídes de la presente invención se puede fabricar por un procedimiento que es conocido para los expertos en la materia, tal como hacer una composición de capsinoíde en gránulos o cápsulas, por ejemplo, y añadir diferentes excipientes tales como dextrina, almidón de maíz, lactosa y un
 60 material auxiliar tal como emulsionante. Si se desea, se puede añadir a la misma un conservante, agente de sabor, etc.

No es necesario que los compuestos capsinoides contenidos en el alimento estén purificados en un grado particular. Por lo tanto, se puede usar el CH-19 dulce por sí mismo (sustancia no tratada) que es una especie establecida del pimienta que no pica como se ha mencionado antes, un producto desecado (producto molido) del mismo, o un extracto del CH-19 dulce con diferentes tipos de disolventes usados habitualmente para la extracción de sustancias naturales en la técnica pertinente, tales como alcoholes incluyendo acetato de etilo, etanol, o una disolución de emulsionante adecuada para alimentos.

Los compuestos capsinoides de la presente invención se pueden formular libremente con diferentes piensos tales como aquellos en forma de sólido, líquido, sol, gel, polvo o gránulos. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que dicha formulación se puede lograr usando procedimientos sustancialmente idénticos a la formulación de alimentos, o modificando los mismos de forma adecuada.

El CH-19 dulce mencionado antes que es una especie establecida de pimienta no picante, se ha registrado en el Centro de control de semillas y plántulas, Ministerio de agricultura, silvicultura y pesca, como n° 10375, y está disponible en esta organización.

La presente invención ahora se ilustrará con detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Administración del compuesto de ensayo

Se usaron 24 ratas de raza Wistar macho de 9 semanas de edad, y se dividieron en 4 grupos que comprendían 6 ratas cada uno, que incluían un grupo de control, un grupo de capsaicina 0,1 mmol/kg, un grupo de capsinoide 0,1 mmol/kg y un grupo de capsinoide 1,0 mmol/kg. Se administró alimento con 20% de manteca al que se le había añadido 1% de colesterol, como pienso al grupo de control. Para el grupo de capsaicina 0,1 mmol/kg, el grupo de capsinoide 0,1 mmol/kg y el grupo de capsinoide 1,0 mmol/kg, se añadieron al pienso 0,1 mmol de capsaicina por kg de concentración final de pienso, 0,1 mmol de capsinoide por kg de concentración final de pienso y 1,0 mmol de capsinoide por kg de concentración final de pienso, respectivamente, de forma similar al grupo de control. El capsinoide usado era una mezcla de (E)-8-metil-6-nonenoato de 4-hidroxi-3-metoxibencilo y 8-metilnonanoato de 4-hidroxi-3-metoxibencilo en una relación de aproximadamente 2:1.

Los grupos anteriores, que comprendían 6 ratas cada uno, se sometieron a alimentación pareada durante 4 semanas. La crianza de los animales experimentales se llevó a cabo en cada jaula individual y, durante el periodo de crianza se midió el peso corporal una vez por semana y se calculó la cantidad de pienso ingerido restando el residuo de la cantidad administrada. Se recogieron las heces durante 3 días antes de la disección. Tras completar la crianza, las ratas se sacrificaron y se diseccionaron. Se recogió la sangre. El hígado, la grasa alrededor del riñón y la grasa alrededor del epidídimo se extirparon y pesaron cada uno por separado. Además, se calculó la relación de órganos extirpados a peso corporal total. El proceso de crianza detallado se muestra en la tabla 1. La tasa de excreción de colesterol en las heces durante los 3 días antes del sacrificio y disección se muestra en la tabla 2. Las relaciones de peso del órgano a peso corporal total se muestran en la tabla 3. Salvo que se mencione otra cosa, los resultados en las siguientes tablas se muestran en términos de valor medio \pm desviación típica y, estadísticamente, se llevaron a cabo la prueba de significancia con $p < 0,05$ por ANOVA y prueba de rangos múltiples de Duncan. En las tablas, *significa $p < 0,05$.

Tabla 1

Tabla 1: Proceso de crianza
(Tasa de aumento de peso corporal y cantidad media de pienso ingerida)

	Peso corporal (g) el día inicial del ensayo	Peso corporal (g) el día final de la crianza	Porcentaje de aumento del peso corporal	Cantidad media (g) ingerida de pienso	Peso corporal (g) el día de la disección
Grupo de control	289 \pm 5	372 \pm 21	129 \pm 5	16,5 \pm 0,8	365 \pm 17
Grupo de capsaicina 0,1 mmol/kg	295 \pm 8	392 \pm 11	133 \pm 4	17,0 \pm 1	367 \pm 12
Grupo de capsinoide 0,1 mmol/kg	287 \pm 3	368 \pm 12	128 \pm 4	16,5 \pm 0,5	360 \pm 12
Grupo de capsinoide 1,0 mmol/kg	280 \pm 7	358 \pm 8	128 \pm 4	16,9 \pm 0	358 \pm 7

Tabla 2

Tabla 2: Tasa de colesterol excretado en heces durante 3 días

	Cantidad excretada de heces (g/3 días)	Cantidad de pienso ingerida (g/3 días)	Cantidad de colesterol ingerido (mg/3 días)	Colesterol en heces	
				Cantidad excretada (mg/3 días)	Tasa excretada (%)
Grupo de control	3,4 ± 0,3	49,0 ± 2,4	490 ± 24	229 ± 14	46,7 ± 2,7
Grupo de capsaicina 0,1 mmol/kg	3,3 ± 0,4	49,3 ± 3,1	493 ± 31	240 ± 27	48,6 ± 3,4
Grupo de capsinoide 0,1 mmol/kg	4,0 ± 0,8*	49,5 ± 1,4	495 ± 14	248 ± 34	50,0 ± 6,0
Grupo de capsinoide 1,0 mmol/kg	3,6 ± 0,3	50,6 ± 0,0	506 ± 0	236 ± 7	46,7 ± 1,4

Tabla 3

Tabla 3: Relación de peso de los órganos a peso corporal total

	Hígado (g)	Hígado (%)	Grasa (g) alrededor del riñón	Grasa (%) alrededor del riñón	Grasa (g) alrededor del epidídimo	Grasa (%) alrededor del epidídimo
Grupo de control	15,9 ± 2,1	4,4 ± 0,5	4,2 ± 1,1	1,2 ± 0,3	4,8 ± 0,7	1,3 ± 0,3
Grupo de capsaicina 0,1 mmol/kg	14,4 ± 0,9	3,9 ± 0,1*	3,8 ± 0,6	1,0 ± 0,1	4,6 ± 0,5	1,3 ± 0,1
Grupo de capsinoide 0,1 mmol/kg	15,0 ± 1,2	4,1 ± 0,2	3,6 ± 1,1	1,0 ± 0,3	4,5 ± 0,7	1,3 ± 0,2
Grupo de capsinoide 1,0 mmol/kg	16,0 ± 1,4	4,5 ± 0,4	3,5 ± 0,5	1,0 ± 0,1	4,3 ± 0,5	1,2 ± 0,1

5

Ejemplo 1Influencia en el colesterol del suero y el índice de arteriosclerosis

- 10 Se recogió sangre de los animales experimentales criados como antes, y se midieron el colesterol total (T-col) y el colesterol HDL (HDL-col) en el suero. Más específicamente, el colesterol total y el colesterol HDL se midieron de acuerdo con un procedimiento descrito en "Akiko Tsujihara and Yumiko Tani: Influence of yucca saponin and pure konjak powder on lipid metabolism of rats fed with a high-fat and high-cholesterol feed: *Eiyo Shokuryo Gakkaishi*, vol. 51, pág. 157-163 (1998)". El índice de arteriosclerosis se calculó mediante $(T-col - HDL-col)/(HDL-col)$. Los
- 15 resultados se muestran en la tabla 4, que incluyen la cantidad de triglicéridos en el suero (TG).

Tabla 4

Tabla 4: Resultados de la medición del colesterol en el suero

	T-col (mg/dl)	HDL-col (mg/dl)	Índice de arteriosclerosis	TG (mg/dl)
Grupo de control	88,7 ± 4,4	41,1 ± 4,4	1,2 ± 0,4	49,4 ± 7,4
Grupo de capsaicina 0,1 mmol/kg	71,2 ± 8,1*	34,2 ± 6,5*	1,2 ± 0,4	25,5 ± 5,3*
Grupo de capsinoide 0,1 mmol/kg	62,5 ± 6,6*	36,3 ± 2,4	0,7 ± 0,2*	40,7 ± 4,8*

20

A partir de los resultados anteriores, el compuesto capsinoide de la presente invención reduce significativamente el colesterol total en el suero y también mejora significativamente el índice de arteriosclerosis.

Ejemplo 2

25

Influencia de la grasa hepática.

- Los animales experimentales criados como antes, se sacrificaron y diseccionaron. Se midieron las cantidades de lípidos totales (T-lípido), colesterol (col) y triglicéridos (TG) en el hígado extirpado. Las mediciones se llevaron a cabo
- 30 de nuevo de acuerdo con un procedimiento descrito en "Akiko Tsujihara and Yumiko Tani: Influence of yucca saponin and pure konjak powder on lipid metabolism of rats fed with a high-fat and high-cholesterol feed: *Eiyo Shokuryo Gakkaishi*, vol. 51, pág. 157-163 (1998)". Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

35

Tabla 5: Resultados de la medición de la grasa hepática

	T-lípido (g/100 g)	Col (g/100 g)	TG (g/100 g)
Grupo de control	31,5 ± 1,7	8,8 ± 0,6	13,6 ± 0,7
Grupo de capsinoide 1,0 mmol/kg	24,3 ± 1,5*	7,1 ± 0,7*	7,3 ± 0,5*

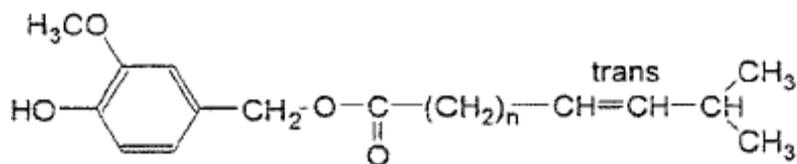
A partir del resultado anterior, se observa que el compuesto capsinoide de la presente invención reduce significativamente la grasa hepática (lípidos hepáticos).

5 Como se ha mencionado en lo que antecede, ahora es evidente que el compuesto capsinoide de la presente invención reduce significativamente el nivel de colesterol total en el suero, mejora el índice de arteriosclerosis e incluso reduce o suprime el aumento del nivel de grasa hepática, lo cual no se ha descrito todavía en los capsicinoides. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención puede formularse de forma muy ventajosa como una composición para dicho uso.

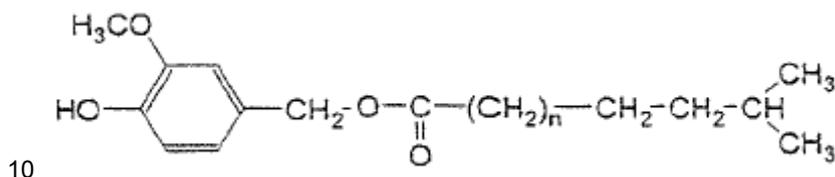
REIVINDICACIONES

1. Una composición para usar en un procedimiento para tratar la arteriosclerosis, que se caracteriza porque contiene un compuesto capsinoide seleccionado del grupo que consiste en:

5



y



10

en los que n es un número entero de 0 a 10.

2. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene un compuesto capsinoide en el que n en cualquiera de las fórmulas de la reivindicación 1, es 3, 4 ó 5.

3. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el compuesto capsinoide es el (E)-8-metil-6-nonenoato de 4-hidroxi-3-metoxibencilo o el 8-metilnonanoato de 4-hidroxi-3-metoxibencilo.

20

4. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el compuesto capsinoide se formula en forma de una planta o fruto de una planta que contiene el compuesto como componente.

5. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el compuesto capsinoide se formula como un extracto de planta o fruto que contiene el compuesto como componente.

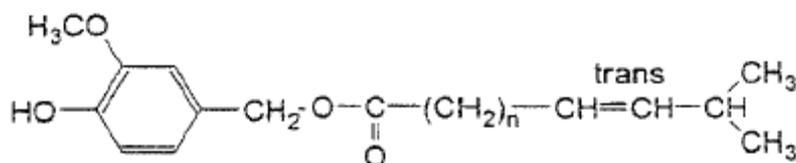
6. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la planta o fruto deriva de una especie de pimiento CH-19 dulce.

7. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, que está en forma de un alimento o bebida.

8. La composición para usar en un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, que está en forma de un fármaco.

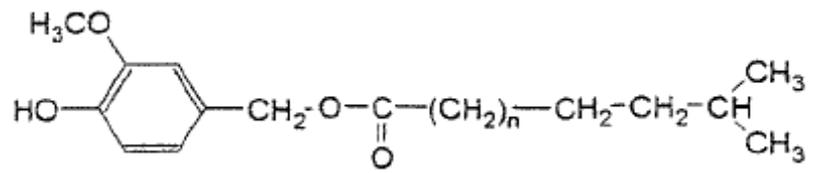
9. Uso de una composición para fabricar una composición farmacéutica para tratar la arteriosclerosis, en el que la composición se caracteriza porque contiene un compuesto capsinoide seleccionado del grupo que consiste en:

40



y

45



donde n es un número entero de 0 a 10.