

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 252**

51 Int. Cl.:

A23C 9/13	(2006.01)
A61K 36/00	(2006.01)
A21D 2/36	(2006.01)
A23C 9/152	(2006.01)
A61K 31/05	(2006.01)
A61K 31/7048	(2006.01)
A61K 36/63	(2006.01)
A61K 36/752	(2006.01)
A23L 2/52	(2006.01)
A23L 33/105	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2007 PCT/ES2007/000222**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2007 WO07141352**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2007 E 07730462 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2027783**

54 Título: **Composición alimentaria funcional rica en compuestos fenólicos y uso de dicha composición**

30 Prioridad:

05.06.2006 ES 200601505

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2017

73 Titular/es:

**FURFURAL ESPAÑOL, S.A. (100.0%)
Camino Viejo de Pliego s/n
30820 Alcantarilla, Murcia, ES**

72 Inventor/es:

**BENAVENTE-GARCÍA GARCÍA, OBdulio;
CASTILLO SÁNCHEZ, JULIÁN y
LORENTE SALINAS, JUAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 604 252 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

Composición alimentaria funcional rica en compuestos fenólicos y uso de dicha composición

Objeto de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición alimentaria funcional rica en compuestos fenólicos y al uso de la misma en la preparación de productos alimenticios funcionales y suplementos nutricionales para la prevención, reducción o tratamiento de los problemas ocasionados por el exceso de colesterol y triglicéridos en sangre.

Antecedentes de la invención

10 El conocimiento que hoy tenemos sobre el origen de la aterosclerosis es el de un proceso inflamatorio que implica una fase de respuesta aguda. Los procesos inflamatorios son una respuesta biológica natural a alteraciones de la homeostasis como por ejemplo infecciones, lesiones en los tejidos, neoplasias, o problemas inmunitarios. La activación de la fase de inflamación aguda viene marcada por la liberación de interleukina-6, la cual desencadena la producción de determinadas proteínas (fibrinógeno, proteína C-reactiva (CRP), proteína amiloidea A) las cuales conducen a la reacción inflamatoria. Los tejidos contienen por si mismos elevados niveles de citocinas y proteínas responsables de la inflamación aguda, lo que resulta a veces en un efecto inflamatorio localizado. La respuesta
15 inflamatoria localizada en la capa interna de la pared arterial se ha identificado como responsable de muchos de los aspectos del mayor espesor y ruptura de la placa, conduciendo a episodios cardiovasculares agudos. La correlación entre los niveles en plasma de la proteína C-reactiva y las patologías cardiovasculares han permitido a los investigadores usar los niveles de esta proteína como una excelente herramienta diagnostica junto con los niveles de colesterol total, HDL ratios y los niveles de homocisteína. La importancia de la hipercolesterolemia o, más
20 concretamente, una elevada concentración de colesterol de baja densidad (LDL), como el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiacas, está ampliamente aceptada.

Hay varios tipos de fármacos sintéticos que son efectivos como agentes hipocolesterolémicos, sin embargo; el coste y los potenciales efectos secundarios de éstos han conducido a mucha gente a buscar sustancias naturales que reduzcan el colesterol.

25 En los últimos años, la teoría oxidativa de la aterogénesis ha abierto la vía a las terapias con agentes antioxidantes. Brevemente, en situaciones donde las lipoproteínas de baja densidad (LDL y VLDL) son oxidadas in vivo se generan células espumosas que finalmente conducen a la aterosclerosis. De acuerdo con esta hipótesis, el antioxidante debería proteger a las lipoproteínas frente a la modificación oxidativa de las mismas y reducir sus consecuencias biológicas. Hay sustanciales evidencias que sugieren que las modificaciones oxidativas de las lipoproteínas de baja
30 densidad (LDL) contribuyen críticamente a la patogénesis y progresión de la aterosclerosis en humanos. Las LDL oxidadas (oxLDL) están presentes en las placas de ateroma y contienen oxisteroles que muestran una variedad de actividades biológicas adversas.

Los compuestos polifenólicos muestran claramente unos marcados efectos inhibidores sobre la oxidación de los LDL. La presencia de concentraciones crecientes de estos compuestos en el medio de oxidación disminuye el
35 consumo de LDL vía receptores. Así, estos polifenoles reducen la velocidad de oxidación de las lipoproteínas e inhiben el crecimiento de las placas de ateroma.

Los resultados demuestran que los antioxidantes, mayoritariamente, compuestos fenólicos que están presentes en el aceite de oliva extra virgen y, en mayor concentración en las hojas de olivo, pueden contribuir a la capacidad antioxidante endógena sobre los LDL, resultando en un incremento de la resistencia a la oxidación como se ha
40 demostrado in Vitro. De este modo, los efectos beneficiosos mostrados por el aceite de oliva en la inhibición de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDLs) dependen no solo de un incremento en la ingesta de ácidos grasos mono-insaturados (e.j. oleato) que son más estables a la oxidación, sino también a los fenoles antioxidantes.

Muchos estudios realizan determinaciones analíticas de la presencia de compuestos fenólicos en una gran variedad de frutos y cítricos (The Analyst: "Sample Preparation in the Determination of Phenolic compounds in fruits, 2000,
45 publicado por la Royal Society of Chemistry, páginas 1-26, XP00809061). Su desempeño es mostrado por Del Río, quien enseña acerca de la función de compuestos fenólicos en la oliva and cítricos en la planta, evitando las infecciones fúngicas (Del Río, J.A. et al " Involvement of phenolic compounds in the antifungal defense mechanisms of *Olea europea* L. y *Citrus* sp.", 2000. Recent Research Developments Ina Agricultural & Food Chemistry, Vol.4, No.2, páginas 331-341).

50 Los compuestos polifenólicos presentes en el aceite de oliva virgen y en la hoja de olivo también tienen efectos anti-inflamatorios y antioxidantes en las enfermedades cardiovasculares. Tripoli realiza una revisión general de la actividad de los compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva (Tripoli E. et al. "The phenolic compounds of

olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health", 2005, Nutrition Research Reviews, Vvol. 18, No. 1, páginas 98 - 112).

5 Los compuestos fenólicos presentes en la oliva pueden explicar algunos de los efectos protectores encontrados en los estudios epidemiológicos. Estudios recientes han demostrado un efecto sinérgico de los compuestos fenólicos de la oliva, cuya combinación es mucho más potente en la prevención de la formación de especies oxidadas de colesterol y de las modificaciones estructurales de las apoproteínas, que los compuestos puros individualmente, de la misma forma que con sus propiedades antioxidantes.

10 El documento WO 97/32947 A1 enseña la combinación de aceite de oliva con una planta del género *Citrus* en una propuesta demasiado general e indefinida. El documento no describe los polifenoles presentes en *Citrus*, ni especifica ningún índice activo para una combinación adecuada de los mimos. Éste enseña sobre el aceite de oliva pero no sobre un extracto de la planta de olivo, como sí lo hace la presente invención. Los componentes de cada uno, aceite de oliva y planta, no se pueden extrapolar al aislamiento de un componente particular de la planta. En particular, la presente invención aísla oleuropeína a partir de la planta, mientras que la concentración de ésta en la planta es trivial. Consistentemente, este documento por sí mismo no enseña el efecto anticolesterolémico de la oleuropeína en el aceite de oliva.

15 La adición de oleuropeína en la dieta incrementa la posibilidad de los LDL para resistir la oxidación (menor formación de dienos conjugados) y, al mismo tiempo, reducir los niveles plasmáticos de colesterol total, libre, y esterificado (-15, -12, y -17%, respectivamente), dando lugar a una redistribución de los componentes lipídicos de los LDL (mayores cantidades de fosfolípidos y colesterol) con un efecto indirecto sobre sus dimensiones (en torno al 12% más alto.).

20 El hidroxitirosol ha mostrado la mayor capacidad de protección frente a la formación de fosfolípidos oxidados. La presencia de oleuropeína a bajas concentraciones (5, 15 microM) no previene la oxidación de estos fosfolípidos (8.02 +/- 1.22 y 1.22 +/- 1.22), pero a concentraciones superiores a 30 microM evita completamente la formación de esta molécula, mientras que el hidroxitirosol no tuvo efecto en ninguna de las concentraciones ensayadas y permitió la oxidación tanto de fosfolípidos como de colesterol.

25 Por otro lado, algunos bioflavonoides se han asociado con la prevención de enfermedades crónicas tales como cáncer e hiperlipidemia. Los frutos cítricos contienen varios bioflavonoides, entre los más importantes se encuentran las flavanonas, naringina y hesperidina. Estos flavonoides han sido farmacológicamente evaluados como potenciales agentes anticancerígenos, antiinflamatorios y anticlastogénicos. Recientemente, los efectos de estos bioflavonoides sobre el metabolismo del colesterol fueron examinados en ratas alimentadas con una dieta rica en colesterol.

Descripción de la invención

35 Basándose en lo antes expuesto, la presente invención proporciona una composición alimentaria funcional a base de una combinación de extractos de olivo y cítricos de origen español, donde los materiales de partida vegetales se someten a un proceso en el que se mezclan íntimamente y se homogeneizan, antes de la extracción de los compuestos. Este proceso permite una co-cristalización de los principios activos, lo cual aumenta su solubilidad en agua, e incrementa sinérgicamente la actividad antilipoperoxidante de oleuropeósidos y flavonoides.

Dichos extractos se combinan en las proporciones adecuadas para aumentar su biodisponibilidad y su actividad en la regulación de los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre. Por tanto, se trata de una composición sinérgica de diferentes sustancias naturales obtenidas mediante extracción a partir de distintas especies cítricas y de olivo.

40 Según un primer aspecto, la composición alimentaria comprende los siguientes compuestos fenólicos: oleuropeína, entre 5 y 25%; neohesperidina, entre 1 y 5%; naringina, entre 1 y 10%; naringenina, entre 0,5 y 5%; apigenina, entre 0,1 y 2% y verbascósido, entre 0,1 y 1% e hidroxitirosol, entre 0,1 y 1%. Los porcentajes expresados en peso.

Los extractos de naranja y limón pueden obtenerse con diversos métodos, tales como, extracción con disolventes, agua sobrecalentada o CO₂ supercrítico.

45 La presente invención utiliza una extracción hidro-alcohólica que mejora significativamente la solubilidad en agua de los compuestos obtenidos y, por tanto, su biodisponibilidad.

Según una realización preferente, la composición comprende: oleuropeína, ente 14 y 16%; hidroxitirosol, entre 0,1 y 1%; verbascósido, entre 0,1-1%; naringina, entre 5 y 6%; naringenina, entre 1 y 2%; neohesperidina entre, 2 y 4% y apigenina, entre 0,4 y 1%

Diferentes dosis de la composición desarrollada aquí se emplean y formulan en distintos alimentos funcionales y suplementos nutricionales para la prevención, reducción o tratamiento de la hipercolesterolemia, hiperlipidemia y de las enfermedades que de ellas se derivan, tales como, las enfermedades cardiovasculares.

5 Formulaciones adecuadas de la presente composición para su inclusión en alimentos funcionales y suplementos nutricionales incluyen preparaciones líquidas, tales como, disoluciones en mezclas glicerina/agua o lecitina/agua o preparaciones sólidas, tales como, micronización o microencapsulación. Las dosis recomendadas para complementar la dieta están entre 700-800 mg/día, lo que equivale a unos 350-400 mg/servicio.

Según un segundo aspecto, la invención se refiere al uso de la composición como ingrediente adicional en productos alimentarios, tales como, lácteos, bebidas carbonatadas, zumos, productos de panadería y suplementos.

10 Descripción breve de las figuras

Figura 1: Representa el efecto de la composición de la invención sobre el nivel en sangre del colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en grupos de voluntarios A, B y C.

Figura 2: Gráfico que refleja la relación dosis de composición de la invención y colesterol en sangre.

Ejemplo de realización

15 Se mezclan y homogeneizan los materiales vegetales, cítricos y olivas. A continuación, se procede a la extracción hidro-alcohólica y, posteriormente, se combinan los extractos cítricos y oliváceos para obtener una composición rica en compuestos fenólicos: oleuropeína, 15%; hidroxitirosol 0,5%; verbascósido 0,3%; naringina 5,5%; naringenina 1,6%; neohesperidina 3% y apigenina 0,8%.

20 Efecto de la ingesta diaria de la composición de la invención sobre los niveles del colesterol total en varios voluntarios con altos niveles de colesterol en sangre (300-325 mg/dl).

Grupos de voluntarios

A. 6 voluntarios (2 mujeres y 4 hombres; 38-54 años) tratados crónicamente con estatinas, que habían suspendido el tratamiento de estatinas en mayo/junio/2001, comenzando el tratamiento con la composición en septiembre/2001.

25 B. 18 voluntarios (10 mujeres y 8 hombres; 48-76 años) con hiperlipidemia y tratados de forma discontinua con estatinas. Comienzo del tratamiento con la composición en septiembre/2001.

C. 12 voluntarios (7 mujeres y 5 hombres; 29-43 años) con hiperlipidemia, como el grupo B, pero sin tratamiento farmacológico previo. Comienzo del tratamiento con la composición en septiembre/2001.

La composición se administró oralmente en dosis de 800 mg/día en dos cápsulas de gelatina cada 12 horas, durante 60 días de tratamiento. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1 y la figura 1.

30 Tabla 1

Reducción del índice aterogénico (total colesterol – HDL)/HDL) en los grupos A, B y C, tratados durante 60 días con 800 mg/día de la composición.

Voluntarios	antes	después	reducción (%)
Grupo A	2,92	2,06	29,4
Grupo B	3,61	3,05	15,2
Grupo C	3,53	2,53	28,3

35 La figura 1 muestra el efecto medio sobre los niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en los voluntarios de los grupos A, B y C tratados durante 60 días con 800 mg/día de la composición.

Para obtener una curva dosis-respuesta, 3 voluntarios de cada grupo experimental se trataron con diferentes dosis de la composición, durante 3 meses.

5 La figura 2 muestra un comportamiento asintótico en la reducción de los niveles de colesterol en sangre, sugiriendo que éstos descienden, en una relación dosis-dependiente, con la ingesta de la composición y, además, la existencia de un efecto regulatorio sobre la distribución, procesos oxidativos, síntesis y/o absorción exógena de colesterol. Estos datos son consistentes con algunos resultados previos para flavonoides cítricos (Vilcox et al., 1999) y fenoles de la oliva (Visioli et al., 2000).

10 Los resultados obtenidos en los tratamientos con la composición de la invención muestran un marcado efecto inhibitorio sobre la oxidación de LDL. Esta combinación no sólo mejora la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas sino que también mejora el perfil lipídico, combinando las ventajas de un menor nivel de colesterol y una menor oxidación de LDL.

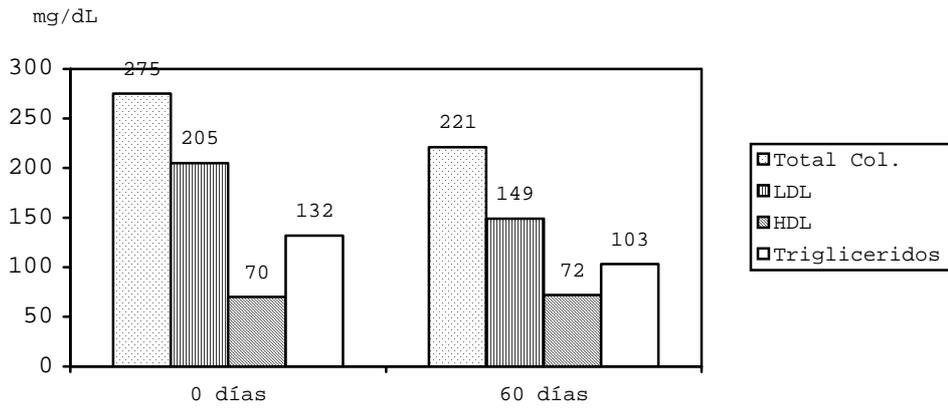
El descenso en los niveles de LDL es muy significativo, aprox. 20%. Este efecto sería debido a la menor síntesis de triglicéridos que reduciría la formación de VLDL por los hepatocitos y, consecuentemente, la formación de su metabolito, LDL.

15 La composición combina las ventajas de mantener bajos niveles de colesterol y triglicéridos y una menor oxidación de LDL con las propiedades analgésicas y antiinflamatorias inherentes a sus componentes y ligadas a la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico.

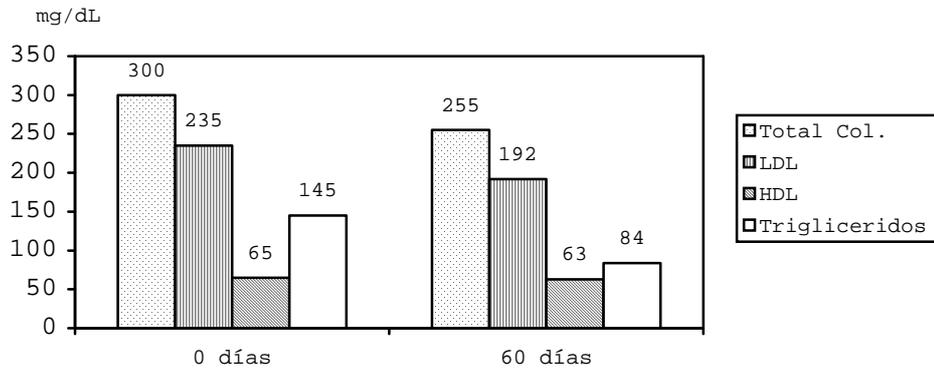
REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición alimentaria funcional rica en compuestos fenólicos, obtenida a partir de la combinación de extractos procedentes de especies cítricas y oliváceas, caracterizada porque comprende: entre 5 y 25% de oleuropeína; entre 0,1 y 1% de verbascósido; entre 0,1 y 1% de hidroxitirosol, entre 1 y 5% de neohesperidina; entre 1 y 10%, de naringina; entre 0,5 y 5% de naringenina y entre 0,1 y 2% de apigenina.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende, preferiblemente, entre 14 y 16% en peso de oleuropeína.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende, preferiblemente, entre 5 y 6%, en peso, de naringina.
- 10 4. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende, preferiblemente, entre 1 y 2%, en peso, de naringenina.
5. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende, preferiblemente, entre 2 y 4%, en peso, de neohesperidina.
- 15 6. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende, preferiblemente, entre el 0,4 y el 1%, en peso, de apigenina.
7. Uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha composición se añade como un ingrediente en productos alimentarios, tales como, bebidas carbonatadas, zumos y productos de panadería.
- 20 8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque la misma es un complemento dietético para su uso en la prevención, reducción o tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipidemia y trastornos cardiovasculares.
9. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada por que dicho complemento dietético es una preparación líquida.
- 25 10. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada por que dicha preparación líquida es una solución en mezclas de glicerina/agua o lecitina/agua.
11. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por que dicho complemento dietético es una preparación sólida.
12. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que dicha preparación sólida es una micronización o una microencapsulación.
- 30 13. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la inhibición de aterosclerosis.

A



B



C

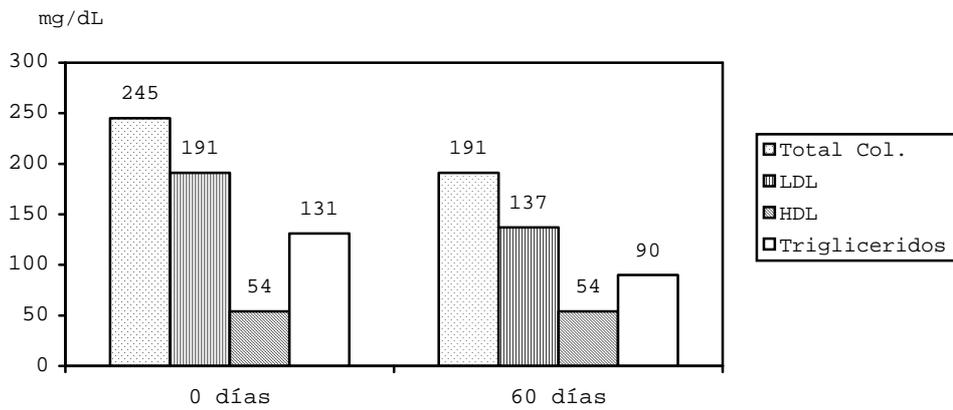


FIG. 1

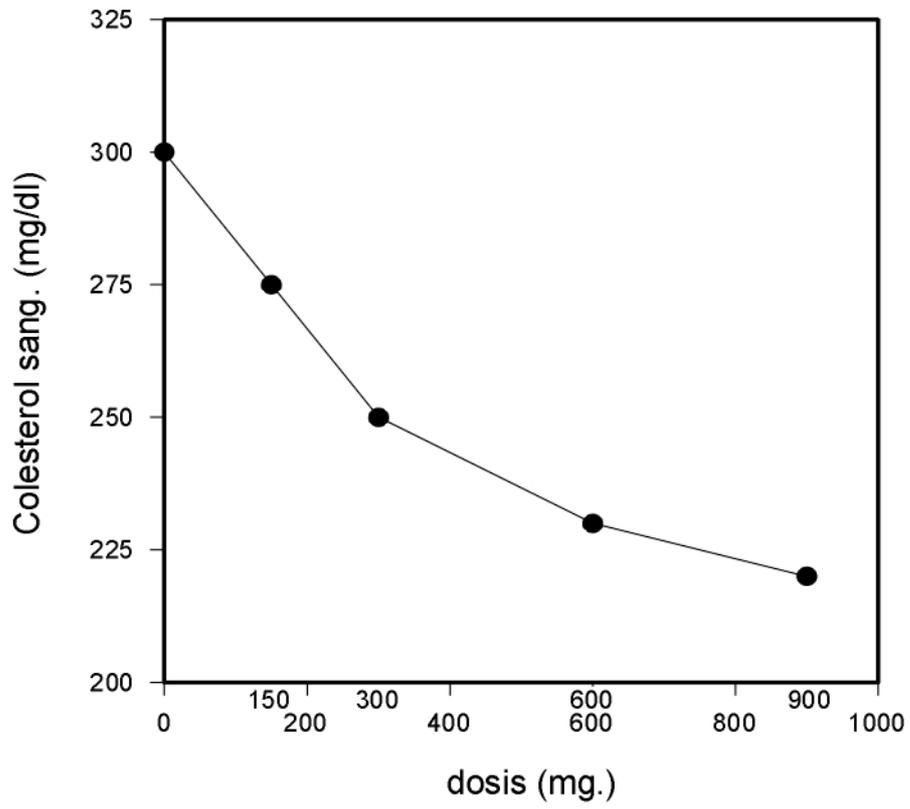


FIG. 2