

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 355**

51 Int. Cl.:

A23L 33/00 (2006.01)

A23C 9/13 (2006.01)

A23C 9/152 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2011 PCT/IB2011/055716**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080982**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2011 E 11837304 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2651248**

54 Título: **Preparación de alimentos funcionales y el uso de los mismos**

30 Prioridad:

16.12.2010 IT PI20100137

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

30.08.2017

73 Titular/es:

**FUNCTIONAL FOOD RESEARCH SRL (100.0%)
Via Vicinale del Paduletto 4/ap
56011 Calci (PI), IT**

72 Inventor/es:

BUONAMICI, GUGLIELMO

74 Agente/Representante:

MOLERO SÁNCHEZ, Roberto

ES 2 631 355 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).

PREPARACION DE ALIMENTOS FUNCIONALES Y EL USO DE LOS MISMOS

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere a una preparación de alimentos que comprende productos botánicos que contienen diversos principios activos adecuados para prevenir y tratar trastornos, en particular hipercolesterolemia y trastornos cardiovasculares.

10

La característica principal de la preparación de alimentos funcionales de la invención es la combinación de un fitoestrógeno específico, es decir, isoflavona de soja, con principios activos específicos que son policosanoles y coenzimas, en una única preparación de alimentos extensamente utilizada, perteneciente a la categoría de productos lácteos y/o preparaciones a base de soja y/o preparaciones a base de arroz.

15

Las isoflavonas son compuestos químicos presentes en la naturaleza pertenecientes a la categoría de los fenoles botánicos comprendidos en la clase de los flavonoides. Se pueden encontrar isoflavonas en Leguminosae e Iridaceae y en particular en Papilionideae, que pertenecen a la familia de Leguminosae, de modo que pueden encontrarse en alimentos tales como garbanzos, granos, judías, hinojos, lentejas, soja.

20

Varios estudios clínicos (Zhuo XG *et al.* 2004; G. Moscú, 2008; S. Zhan *et al.* 2005) han destacado los efectos de la proteína de soja y de las isoflavonas contenida en ellos sobre el colesterol y los triglicéridos, y han demostrado que la proteína de soja que contiene isoflavonas ejerce una acción significativa en la reducción del colesterol total, colesterol de LDL (lipoproteínas de baja densidad) y triglicéridos, con una acción de aumento del colesterol de HDL (lipoproteínas de alta densidad - colesterol bueno). Se ha demostrado que, cuanto mayor sea el nivel de colesterol antes del tratamiento, mayor es el efecto reductor.

25

30

Las isoflavonas, en términos estructurales y funcionales, son similares a los estrógenos producidos por el cuerpo, con la propiedad de unirse a los mismos receptores. Por esta razón, se denominan habitualmente fitoestrógenos, e incluyen uno de los más

importantes y estudiados que es la genisteína y el respectivo b-glucósido genisteína. En los alimentos a base de soja se pueden encontrar en forma de glucosinolato, aunque la forma bioactiva es la isoflavona libre de glucosa, que es la aglicona. Por lo tanto, las isoflavonas naturales de soja deben activarse a través de la hidrólisis del grupo glucosídico para adquirir su función biológica.

En el aparato gastrointestinal están presentes las enzimas llamadas beta-glucosidasas, implicadas en la separación de la glucosa, transformando así la molécula de glucosa en la forma activa denominada aglicona, siendo en esta forma como puede ser absorbida en el intestino.

La aglicona es estructuralmente similar a los estrógenos y puede unirse a los mismos receptores. En los seres humanos, hay dos receptores de estrógenos diferentes, que se denominan ERb (A. Bitto, 2010). Con respecto a tales receptores, la actividad de unión de los fitoestrógenos, especialmente genisteína, a los receptores es diferente y muy interesante, porque la genisteína tiene una alta afinidad por el ERb tipo estrógeno, 20 veces mayor que la afinidad por el receptor ERa. Esta acción diferenciada de la genisteína conduce a un perfil diferente de seguridad y eficacia; la eficacia se puede explicar haciendo referencia a la alta afinidad de la genisteína por el receptor de estrógenos de tipo b (ERb), el cual es abundante en el sistema cardiovascular.

Esta publicación también mostró que la toma diaria de aglicona de genisteína resultó en una reducción estadísticamente significativa, tanto de la disminución del colesterol en plasma como del número e intensidad de sofocos, con ausencia de efectos secundarios. Pero el interés por las isoflavonas, además de recibir confirmaciones científicas sobre su acción reductora de colesterol, ha ido mucho más allá, incluso llegando a confirmar la acción protectora sobre el sistema óseo y cardiovascular.

Varios estudios (MJ Tikkanen y Adlercreutz, H., 2010, M. Valente, 2009) han enfatizado que el efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular se consigue mediante la modificación del fenotipo lipídico con reducción de LDL, triglicéridos y agregación plaquetaria, aumento de HDL, apolipoproteína A y reactividad vascular coronaria en

general.

La genisteína también ha demostrado ser eficaz en la reducción del crecimiento de los vasos sanguíneos que alimentan a los tumores. Esto parece explicar el efecto protector
5 que la soja, según algunos estudios, tiene contra el desarrollo del cáncer de próstata en los seres humanos.

En la patente EP 0998206 se reivindica una preparación alimenticia en forma de una mezcla en polvo que contiene isoflavonas, incluyendo harina de soja, semillas de lino
10 molido que contienen más fitoestrógenos, tales como lignanos y fructooligosacáridos, en particular, inulina; mientras que en las solicitudes de patente W097/32593 y GB 1219584 se describen mezclas de componentes alimenticios, las cuales incluyen incluso dichas isoflavonas de fitoestrógenos y lignanos para la producción de galletas con efectos beneficiosos para la salud, como suplementos de harina en la producción de pan.

15 Los agentes activos para la prevención y el tratamiento de la hipercolesterolemia se describen, por ejemplo, en los documentos US 2007/172468; DE 20 2004 013660; US 2009/232916, y Ferrari CKB, Biogerontology 5: 275, -289, 2004.

20 De forma diferente, el inventor ha constatado que la asociación de isoflavonas con principios activos específicos distintos de fitoestrógenos, como por ejemplo, policosanol activo, coenzimas, estatinas vegetales, cinarina y otros, como se describe a continuación, es particularmente sinérgica y efectiva en la prevención y tratamiento de diversos estados patológicos, incluyendo los mencionados anteriormente.

25 El objeto principal de la presente invención es, de hecho, proponer una preparación alimenticia que contenga sustancias botánicas que combinan y optimizan una acción estabilizadora del colesterol con una acción protectora del sistema cardiovascular.

30 Otro objetivo de la presente invención es proponer una preparación de alimenticia que incluya sustancias vegetales que, además de propiedades optimizadas para estabilizar el colesterol y para la protección cardiovascular, tengan también una acción protectora

antioxidante, antitumoral y hepática.

Otro objeto de la presente invención es proponer una preparación alimenticia con las características anteriores basadas en productos lácteos y/o soja y/o arroz, preferiblemente en forma líquida o semifluida.

Los policosanoles son una mezcla de fitomoléculas que consiste en alcoholes alifáticos de alto peso molecular extraídos principalmente de *Saccharum officinarum*, pero también de otras plantas, tales como *Medicago sativa*. Las moléculas principales son octacosanol, tetracosanol y esacosanol. El octacosanol está contenido en los vegetales anteriores, en algodón, y en la capa cerosa de hojas de diferentes plantas, y también se encuentra en una cantidad significativa en el aceite de germen de trigo. El policosanol se puede producir sintéticamente, pero en este caso, no van acompañados de otros fitoquímicos normalmente presentes, de modo que son menos eficaces que los naturales. En la naturaleza, por ejemplo, el policosanol va siempre acompañado de octacosanol y es sinérgico con la vitamina E y vitaminas del grupo B, así como con minerales. El proceso de extracción de octacosanol se realiza mediante prensado en frío, sin utilizar disolventes, lo que permite obtener un producto rico en vitamina E, un poderoso factor antioxidante.

20

El policosanol tiene también propiedades medicinales, como la reducción del colesterol «malo» (LDL) a través de la reducción de una enzima en la base de su producción (H. Prat *et al.*, 1999) y el porcentaje de triglicéridos (Mas R. *et al.*, 1999), así como la acción antiplaquetaria en la sangre (R. Mas *et al.* 1998; Arruzazabala ML *et al.* 2002; G. Castano, R. Mas, JC Fernández *et al.*, 2001), reduciendo el riesgo de obstrucción de los vasos sanguíneos. El policosanol también tiene importantes funciones antioxidantes y por lo tanto, son eficaces en la lucha contra los radicales libres, mediante la prevención de la oxidación de las LDL, que puede ser la causa principal de los eventos ateroscleróticos.

30

Numerosos estudios clínicos publicados hasta ahora (I. Gouna-Berthold *et al.*, 2002) indican que una dosis de policosanol de entre 10 y 20 mg/día puede reducir el colesterol total entre el 17 y 21 % y el colesterol de LDL entre el 21 y 29 % y elevar el colesterol de

HDL entre el 8 y 12 %. El policosanol también reduce los triglicéridos en un 10 % de media. Estudios recientes han confirmado que el policosanol es tan eficaz como la simvastatina y la pravastatina en la reducción del colesterol. (Ortensi G., J. Gladstein, H. Valli *et al.*, 1997). Estudios adicionales (Castano G. *et al.*, 2003) han demostrado que la
5 eficacia del policosanol en la reducción del colesterol es solo ligeramente menor que la de la atorvastatina.

Este fármaco, que pertenece a las llamadas estatinas, está entre los medicamentos más eficaces en el mercado para la reducción del colesterol y la protección del corazón y los
10 vasos sanguíneos. Las estatinas, químicamente hablando, son metabolitos secundarios de naturaleza policétida que tienen acción inhibitoria selectiva contra la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA reductasa) que cataliza la reacción de la síntesis del colesterol endógeno. Se han desarrollado procesos para la producción de estatinas por fermentación utilizando cepas de hongos, dependiendo del tipo de interés en su
15 actividad farmacológica.

El estudio de las primeras moléculas aisladas y utilizadas en el fármaco (lovastatina y mevastatina) permitió identificar otras moléculas con mayor actividad biológica y menos efectos secundarios, p. ej., pravastatina.

20 El estudio (A. White, 2005) también se ha extendido para evaluar la influencia de parámetros de fermentación utilizando cepas de *Monascus purpureus* que no causan los problemas de efectos secundarios asociados con las estatinas sintéticas.

25 De hecho, el fermento de arroz rojo se forma después de la adición de *Monascus purpureus*, un hongo que crece en la cariósida del arroz dándole el típico tono rojizo, formando compuestos conocidos como monacolínes, y entre ellos, la monacolina K, estructuralmente relacionada con la lovastatina, una de las estatinas sintéticas prescritas con mayor frecuencia contra el colesterol y que al igual que esta, tiene la misma acción
30 inhibitoria farmacológica contra la HMG-CoA reductasa, la enzima miembro de la biosíntesis del colesterol en el hígado, reduciendo de esta manera, el colesterol plasmático.

El arroz rojo fermentado ha sido objeto de estudios detallados publicados en la literatura científica que reconoce en la planta *Oryza sativa* potentes propiedades reductoras del colesterol. De hecho, las propiedades terapéuticas del arroz rojo fermentado se conocen desde hace siglos en la medicina tradicional china. Está científicamente demostrada su capacidad para reducir los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Tal como está ampliamente documentado en la literatura, las isoflavonas, el policosanol y las estatinas poseen acciones estabilizadoras contra la dislipidemia. Sin embargo, su acción no es realmente idéntica, y aunque todavía no se ha demostrado ni explicado en términos del proceso biomolecular, el inventor ha encontrado a través de la experimentación que una toma equilibrada de las tres sustancias en una sola preparación de alimentos tiene un efecto estabilizador contra la dislipidemia, que es intensificado en comparación con aquellos que son efectos de cantidades iguales de cada una de dichas sustancias ingeridas individualmente. Además, cada una de las tres sustancias tiene propiedades adicionales para la salud y actúan conjuntamente de forma sinérgica para producir, en general, efectos protectores significativos en la circulación cardíaca, la protección del hígado y los antioxidantes.

La coenzima Q10, también conocida como ubiquinona o vitamina Q, es una molécula orgánica, y más concretamente, una benzoquinona con una cadena lateral de isopreno muy larga. Esta coenzima, ubicua en los sistemas biológicos, tiene una estructura similar a la vitamina K y la vitamina E. Se encuentra en abundancia en la soja, granos de cereales, nueces y uvas. Participa en las reacciones redox de los organismos. Tiene una fuerte acción eliminadora y por lo tanto, protege las estructuras celulares de los radicales libres y su acción se lleva a cabo en sinergia con la vitamina E, a su vez protegida por la coenzima Q10, la cual asegura el enlace con el octosanol, unido a su vez a vitaminas del grupo B y minerales. De hecho, esta coenzima es un compuesto lipófilo insoluble en agua que tiene una acción adyuvante en el transporte de electrones y la producción de energía mitocondrial.

La toma de coenzima Q10 puede ejercer efectos cardioprotectores, citoprotectores y

neuroprotectores; también lleva a cabo una acción de inhibición de la oxidación del colesterol de LDL, que se considera el componente más patogénico de la aterosclerosis. (Liftaru GP & L. Tiano, 2005; Linnane AW *et al.* 2002; M. Mizuno *et al.* 1997; Niklowitz P. *et al.*, 2002).

5

La coenzima Q10 ejerce una mejora de la producción de energía celular y síntesis de adenosín trifosfato (ATP). La coenzima Q10 contribuye así a la mejora de la función cardíaca en personas con insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción mitocondrial y producción de energía celular insuficiente.

10

El nivel de coenzima Q10 en el cuerpo humano disminuye con la edad, posiblemente debido a una disminución en su síntesis o debido al aumento de la oxidación de los lípidos con la edad. Por sus capacidades terapéuticas, la coenzima Q10 puede estar indicada para enfermedades relacionadas con trastornos cardiovasculares y, en particular, la insuficiencia cardíaca congestiva. Sin lugar a dudas, es adecuada para satisfacer el déficit de CoQ10 causado por la ingesta de inhibidores de HMG-CoA reductasa utilizados como fármacos reductores del colesterol, como las citadas estatinas. Estas pueden reducir los niveles séricos de coenzima Q10 hasta en un 40 %. Estudios recientes sugieren una ingesta diaria de coenzima Q10 junto con todos los tratamientos que pueden reducir su producción natural.

20

En vista de esto, es ventajoso el uso de esta coenzima en asociación con policosanol e isoflavonas, en lugar de la asociación de estos ingredientes activos con catequinas de té verde (R. Fox, 2008).

25

Las catequinas del té verde (*Camellia sinensis*) son polifenoles de los aceites flavan-3, pertenecientes a la familia de los flavonoides. Los efectos beneficiosos del té verde se han atribuido durante mucho tiempo a la catequina y en particular, al componente galato de epigalocatequina (EGCG, por sus siglas en inglés), clasificado como la catequina antioxidante más potente en el té verde. Se probó la capacidad de las catequinas para inducir una mayor síntesis de ciertas enzimas hepáticas de fase II, implicadas en la desintoxicación de varios xenobióticos, y entre ellos también algunos carcinógenos

30

químicos. Se encontró que EGCG puede inhibir la enzima proteolítica uroquinasa, una enzima utilizada por las células cancerosas para invadir tejidos sanos y producir metástasis. La asignación del efecto antitrombótico parece atribuirse a su capacidad de inhibir la agregación plaquetaria sin afectar a los parámetros de coagulación. Sin embargo, no está claro el mecanismo de su posible efecto en la reducción de los niveles de colesterol. Se supone, pero esto aún no ha sido confirmado por estudios científicos, que las catequinas del té verde pueden estimular la secreción de sales biliares y la excreción fecal de colesterol.

10 La cinarina es el extracto de *Cynara scolymus* (alcachofa) que deriva del cruce entre variedades y selecciones de *Cardo cardunculus* (cardo). Es una planta herbácea de la familia de las compuestas. Sus propiedades medicinales ya eran conocidas por los griegos y los egipcios.

15 Esta es una planta rica en polifenoles, flavonoides y esteroides, y también es rica en polifenoles y ácidos orgánicos, representados por el ácido 5-cafeil-quinico, también conocido como ácido clorogénico de ácido 1,5-2-cafeil-quinico.

La alcachofa lleva a cabo una amplia acción colerética que aumenta la coleresis para la acción sinérgica de los ácidos orgánicos y la cinaropicrina. También está relacionado con esta acción el efecto hipolipemiante: aumento de los receptores celulares de apolipoproteína A1 y A2 por parte del hígado con un aumento de HDL. Además, la alcachofa realiza una acción de inhibición de la síntesis de colesterol por inhibición de la HMG CoA reductasa.

25

Los efectos beneficiosos de la alcachofa derivan de su contenido significativo en cinarina que lleva a cabo la acción de reducción de colesterol. Este efecto terapéutico ha sido demostrado por numerosos estudios científicos. (FINTELMANN V., 1996, R. Gebhardt, 1997, T. Wegener *et al.*, 1999). Las dosis terapéuticas de cinarina varían de 5 g a 50 g.

30 Las sustancias contenidas en la alcachofa carecen absolutamente de toxicidad.

Los principales constituyentes químicos de la alcachofa son: polifenoles, poliacetales,

esteroles, ácidos orgánicos, sales minerales y componentes aromáticos volátiles.

Se ha señalado que la cinarina, considerada desde hace mucho tiempo el ingrediente clave en la alcachofa, realmente no está presente en la planta durante su ciclo fenológico
5 completo, sino que se forma solo durante el proceso de secado. De este descubrimiento científico deriva el uso en la invención de la cinarina obtenida de la planta seca.

Como se mencionó anteriormente, se puede encontrar policosanol, además de en *Saccharum officinarum*, en *Medicago sativa*, que también contiene isoflavonas,
10 saponinas, cumarinas y ácido fólico. Las saponinas, glucósidos o saponinas son moléculas complejas caracterizadas por una estructura aglicónica de naturaleza triterpénica o esteroidea. Son responsables de la actividad colesteroplásica a través de la cual el colesterol total y el colesterol de LDL se reducen significativamente. Las cumarinas son, en términos químicos, derivados de la 5,6-benzo-2-pirona y pueden
15 encontrarse en el mundo de las plantas tanto en forma libre como en forma de glucósidos, es decir, unidas como una aglicona a un azúcar. *Medicago sativa* ayuda a la prevención y el tratamiento del sistema cardiovascular debido a una cierta actividad reductora de la trombosis. Además, gracias a su contenido significativo de ácido fólico, o ácido pteroilmonoglutámico o vitamina B9, ejerce una contención competitiva de la
20 homocisteína.

La homocisteína es un aminoácido de gran interés para la investigación científica sobre el riesgo médico que puede resultar de un exceso de la misma en nuestro cuerpo. De hecho, se le atribuye la etiología de muchas enfermedades humanas. El término
25 hiperhomocisteinemia indica una cantidad excesiva de homocisteína en sangre. La hiperhomocisteinemia se considera un factor de riesgo importante e independiente que predispone a enfermedad cardiovascular (aterosclerosis, infarto de miocardio), cerebrovascular (accidente cerebrovascular) y vascular periférica (trombosis arterial y venosa). Se estima que las personas que sufren de hiperhomocisteinemia tienen el doble
30 de posibilidades de sufrir una enfermedad cardiovascular en comparación con las que tienen valores dentro del rango normal. Muchos estudios informan que la hiperhomocisteinemia representa un alto riesgo de desarrollar la enfermedad de

Alzheimer, y también se ha observado un alto nivel de homocisteína en sangre en mujeres con preeclampsia, desprendimiento placentario y aborto espontáneo. También se han descrito altos niveles de homocisteína en sangre en mujeres que han dado a luz niños con peso inferior al normal o con defectos en el tubo neural. La hiperhomocisteinemia puede considerarse un factor de predisposición en la aparición de la osteoporosis.

La gran mayoría de las personas con hiperhomocisteinemia sigue una dieta incorrecta y deficiente en vitaminas B, incluyendo el ácido fólico.

Una dieta rica en verduras aporta la cantidad correcta de folato. Algunos investigadores sostienen que la hiperhomocisteinemia es una de las pocas, si no la única condición, que se puede tratar de manera adecuada con suplementos vitamínicos. De hecho, sabemos que hay varias vitaminas B involucradas en el metabolismo de la homocisteína, Varios estudios confirman que una ingesta diaria adecuada de vitaminas B es capaz de disminuir los niveles plasmáticos de homocisteína. En algunos estudios se ha observado una reducción significativa en los niveles plasmáticos de este aminoácido después de la ingesta de ácido fólico. Se ha demostrado que un suplemento diario de ácido fólico conduce a una reducción de alrededor del 60 % de homocisteína, y si la dosis se duplica, la reducción aumenta aproximadamente un 90 %.

Los ácidos fólicos son esenciales para la síntesis de ciertos aminoácidos, la síntesis de purinas y pirimidinas y la reproducción y crecimiento de células, especialmente de glóbulos rojos. El ácido fólico participa en la síntesis de ácidos nucleicos. Está presente en la leche, patatas, hierbas medicinales, zanahorias, espinacas, judías verdes, espárragos, germen de trigo, levadura, hígado, pollo, huevos. Los estudios han demostrado que el ácido fólico es un nutriente deficiente en la dieta con frecuencia. Su deficiencia conduce a un aumento de la homocisteína en la sangre, lo que conlleva un riesgo significativamente mayor de cardiopatía isquémica. Según numerosos centros clínicos y académicos, la introducción de ácido fólico en la dieta resulta en acciones significativas para reducir la enfermedad cardíaca y el accidente cerebrovascular. Los estudios han demostrado que los niveles de homocisteína disminuyeron al aumentar la

introducción del ácido fólico en la dieta. Una deficiencia de vitamina B12 puede causar a su vez una deficiencia adicional de ácido fólico que puede provocar la aparición de anemia. Los anticonceptivos orales interfieren con la absorción del ácido fólico. Los fármacos hipolipemiantes, los adamantinos, barbitúricos provocan una reducción del ácido fólico en el cuerpo. La necesidad de ácido fólico aumenta considerablemente durante el embarazo. Los estudios muestran que la mayoría de los desequilibrios metabólicos o defectos en el tubo neural son causados por deficiencia de ácido fólico, la cual puede conducir a graves deformidades en el feto como el paladar hendido, daño cerebral, espina bífida, ralentizando el crecimiento y la capacidad de aprendizaje del niño. Los estudios confirman que el ácido fólico debe tomarse con la dieta y que las mujeres lo deben tomar seis semanas antes de la concepción. Los estudios demuestran que la deficiencia de ácido fólico puede causar toxemia, parto prematuro, hemorragia postparto y anemia megaloblástica, tanto en la madre como en el niño. Las deficiencias en ácido fólico, durante y después del embarazo, determinan el mayor riesgo de cáncer o displasia cervical. Medicago sativa tiene un alto contenido en ácido fólico, que entre otras cosas, actúa interfiriendo con la disminución de la homocisteína en la sangre, aumentada como resultado de la inhibición de la acción enzimática de la HMCoA-reductasa, causada a su vez, por la acción de la monacolina K, estatina vegetal de *Monascus purpureus*, desarrollada durante la fermentación de *Oryza sativa*.

20

Los polifenoles son una familia de alrededor de 5000 moléculas orgánicas, extendidas por todo el reino vegetal. Se caracterizan, como su nombre indica, por la presencia de múltiples grupos fenólicos asociados en estructuras más o menos complejas, generalmente de alto peso molecular. En la naturaleza, los polifenoles son producidos por el metabolismo secundario de las plantas, donde, en relación a la diversidad química que los caracteriza, cubren diferentes funciones: defensa contra herbívoros (transmitiendo un sabor desagradable) y patógenos (fitoalexinas), soporte mecánico (ligninas) y de barrera contra la invasión microbiana, atrayendo polinizadores y la dispersión de la fruta (antocianinas), inhibidores en competencia del crecimiento de las plantas. Desde el punto de vista químico, los polifenoles son moléculas compuestas de múltiples ciclos fenólicos condensados (compuestos orgánicos que poseen uno o más grupos hidroxilo OH unidos a un anillo aromático). Dependiendo de su estructura, pueden dividirse

30

esquemáticamente en tres clases diferentes: fenoles simples, flavonoides y taninos.

Un polifenol importante, en términos de salud, presente en las uvas y el vino es el resveratrol.

5

Muchos estudios in vitro han confirmado que la molécula de resveratrol juega un papel importante en la prevención de enfermedades humanas y en el mantenimiento de un equilibrio fisiológico óptimo, esencial para llevar una vida tranquila y saludable.

10 Principalmente, se ha demostrado el efecto protector del resveratrol contra las enfermedades cardiovasculares, así como su acción de ralentizar la evolución del cáncer, su papel fundamental como agente antioxidante y su acción para mantener los niveles de colesterol en sangre. Se ha descubierto recientemente una acción muy importante del resveratrol como un activador de la interleucina 10 (IL10), lo que sugiere a la comunidad
15 científica que es un activador de la tolerancia inmune y el control de las alergias.

Otro descubrimiento ha atribuido al resveratrol el papel de desactivador de la proteína NFKappa-B, que tiene una función protectora de las células cancerosas durante la quimioterapia y dificulta su destrucción. Este descubrimiento abre un entorno terapéutico
20 de gran importancia, sobre todo en el uso del resveratrol durante la quimioterapia para proteger el cuerpo y contribuir a una terapia más activa. El resveratrol también puede usarse como agente antiinfeccioso y se ha encontrado su utilidad en casos donde algunos antibióticos ya no son capaces de funcionar. Por último, se ha atribuido recientemente al resveratrol el efecto de mejorar la calidad de la piel. Varios estudios han
25 demostrado que esta sustancia ayuda a restaurar el tono y la claridad, además de contrarrestar significativamente los signos de envejecimiento. Esto se debe a la combinación de su efecto antiinflamatorio y antioxidante. Sus propiedades dilatadoras de los vasos sanguíneos dan lugar a una mejora significativa de la microcirculación de la sangre, que implica revitalizar la piel mientras que la hace más elástica.

30

La acción protectora del resveratrol sobre el sistema cardiovascular se atribuye a su acción antioxidante y a su inhibición de la agregación plaquetaria, que se logra mediante

la inhibición de la síntesis de los eicosanoides y por la acción sobre el metabolismo del ácido araquidónico. El resveratrol también desempeña una acción protectora de oxidación de

5 LDL y la lipoproteína responsable de transportar el colesterol a las células del cuerpo. La toma de resveratrol ejerce una acción para reducir los niveles de colesterol total y reducir la grasa en la sangre. En particular, se encontró una disminución significativa de los niveles sanguíneos de VLDL, que, entre los diferentes tipos de LDL, son las principales responsables de la aparición de la aterosclerosis.

10

El resveratrol tiene una estructura química similar a la del estrógeno sintético dietilestilbestrol, y esto explica su actividad hormonal que le permite unirse y activar los receptores de estrógenos de manera competitiva.

15 Debido a su efecto estrogénico sobre los niveles de colesterol y el flujo sanguíneo, varios investigadores atribuyen al resveratrol acciones de prevención de enfermedades cardiovasculares. Además, al favorecer el mecanismo fisiológico mediado por el óxido nítrico, el resveratrol es capaz de inducir la dilatación de los vasos sanguíneos, lo que conduce a una disminución de la presión arterial. El resveratrol también puede
20 desempeñar una actividad antiinflamatoria a través de la inhibición de la ciclooxigenasa e hidroxiperoxidasas.

La berberina es un alcaloide vegetal especialmente activo en la reducción del colesterol. Esta sustancia, con su sabor amargo y color amarillo está presente en la corteza, raíces y
25 tallos, incluyendo partes subterráneas (rizomas) de plantas del género *Berberis*, como el agracejo (*Berberis vulgaris* L.).

La berberina es también típica de *hydraste berberine* (*Hydrastis canadensis*) y *Huang Lian* (*Coptis chinensis*).

30

Por las propiedades antiseptoras y antimicrobianas atribuidas a la berberina, el uso tradicional de la berberina estaba dirigido al tratamiento de infecciones de diversos tipos,

como la diarrea bacteriana y las infecciones recurrentes por *Candida albicans*. Recientemente, se han documentado y revaluado especialmente las propiedades reductoras de colesterol e hipoglucemiantes de la berberina. En este sentido, este fármaco ocupó los titulares de la prensa en 2004, con el estudio publicado en Nature
5 Medicine por Kong, Wei J, Abidi *et al.* (Berberine is a novel cholesterol-Lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins). Durante esta investigación, la berberina, tomada por vía oral durante 32 meses por 32 pacientes hipercolesterolémicos, redujo el colesterol plasmático en un 29 %, los triglicéridos en un 35 % y el colesterol de LDL en un 25 %. Los datos anteriores son particularmente alentadores, llevando por tanto
10 a atribuir a la berberina propiedades que la convierten en una posible alternativa a la terapia de estatinas que pueden causar efectos secundarios. El mecanismo por el cual este fármaco reduce los niveles plasmáticos de colesterol, sin embargo, difiere del que llevan a cabo las estatinas. Mientras que estos fármacos disminuyen la síntesis de colesterol endógeno, la berberina aumenta la actividad y el número de receptores
15 hepáticos de LDL, facilitando la eliminación del «colesterol malo» de la sangre. La combinación de berberina con estatinas puede producir un efecto sinérgico interesante, también por su capacidad para inhibir una proteína (PCSK9) responsable de la degradación parcial de los receptores de LDL en el hígado (que las estatinas tienden a promover).

20

Más recientemente, nuevos estudios han puesto de relieve el efecto hipoglucémico de la berberina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. También en este sentido, la sustancia parece actuar principalmente en el receptor, aumentando la expresión de receptores de insulina con mayor sensibilidad a esta hormona y reducción de resistencia
25 a la insulina.

De acuerdo con la presente invención, los objetivos anteriores se consiguen gracias a la solución mencionada específicamente en las siguientes reivindicaciones.

30 La invención se refiere a una preparación de alimentos funcionales hecha de al menos un producto lácteo a base de leche animal, leche de soja y/o leche de arroz, a la cual se le añade una mezcla de productos botánicos, conteniendo dicha mezcla policosanoles,

isoflavonas, estatinas vegetales y coenzimas, caracterizada porque dicha mezcla comprende al menos un producto botánico de extracto seco de *Medicago sativa* que contiene saponinas, cumarinas y ácido fólico, y porque dicho producto botánico representa del 0,005 % al 0,06 % en peso de la preparación.

5

La invención se explica a continuación en detalle con ejemplos no exhaustivos de realización de la preparación de alimentos funcionales de la invención.

Ejemplo 1 (no según la presente invención)

10

Con el propósito de estabilizar los niveles de colesterol y triglicéridos ha sido efectiva la acción sinérgica de isoflavonas de soja asociadas con policosanol, incluyendo octacosanol extraído de *Saccharum officinarum*, estatina vegetal monacolina K de extracto de *Monascus purpureus*, y coenzima Q10 también extraída de soja (*Glycine Max*), los cuales se han añadido a un producto lácteo, y exactamente al yogur, donde en 15 100 gramos en peso total de la preparación hay:

20

- *Saccharum officinarum* (tambores titulados 60% en octacosanol) 35 mg
- *Monascus purpureus* (levadura *Monascus Purpureus* fermentada en sustrato *Oryza sativa* titulado 1,5% en monacolina) 200 mg
- *Glycine max* (judías tituladas 40% en isoflavonas) 70 mg
- Productos lácteos semifluidos, especialmente yogur para alcanzar 100 g en total.

25

Donde *Saccharum officinarum* y el arroz rojo fermentado se añaden a la leche después de 20 minutos de enfriamiento que siguen al proceso de pasteurización, y *Glycine max* se añade a la leche después de 30 minutos de enfriamiento en un aparato multiusos comúnmente conocido en el sector lácteo.

30

En este ejemplo, *Saccharum officinarum* aporta la cantidad de policosanol diario recomendado (octacosanol), *Oryza sativa* aporta la estatina monacolina K y *Glycine max* proporciona isoflavonas y coenzima Q10. Además de lograr dosis óptimas de policosanol, isoflavonas y estatinas vegetales, la coenzima Q10 se utiliza para cubrir el déficit de

CoQ10 causado por la toma de inhibidores de la reductasa HMG-CoA utilizados como fármacos reductores del colesterol, tales como las citadas estatinas.

Un segundo ejemplo de implementación de la invención se ha desarrollado y definido en vista de excepciones metabólicas individuales, que pueden ofrecer una respuesta diferente y significativa de reducción del colesterol a la ingesta de alimentos en la que existe la asociación de isoflavonas de soja con policosanol, incluyendo octacosanol, extractos de estatinas vegetales de *Medicago sativa*, cinarina extraída de *Cynara scolimus* y coenzima Q10 extraída de soja (*Glycine max*), los cuales se añaden a un producto lácteo, y exactamente yogur, donde en 100 gramos en peso total de la preparación hay:

- *Medicago sativa* (extracto seco) 50 mg
- *Cynara scolimus* (extracto seco purificado titulado 5% en cinarina) 10 g
- *Glycine max* (judías tituladas 40% en isoflavonas) 50 mg
- *Monascus purpureus* (levadura de *Monascus Purpureus* fermentada sobre un sustrato de *Oryza sativa* titulado 1,5% en monacolina) 200 mg
- Productos lácteos semifluidos, exactamente yogur para alcanzar 100 g en total,

Donde las sustancias antes mencionadas se añaden a la leche después de 30 minutos de enfriamiento que siguen al proceso de pasteurización haciendo uso de un aparato multiusos.

En este ejemplo, el policosanol está contenido en *Medicago sativa*, la monacolina K está contenida en *Oryza sativa*, mientras que las isoflavonas y coenzima Q10 están contenidas en *Glycine max*. Además, gracias a su contenido significativo en ácido fólico o ácido pteroilmonoglutámico o vitamina B9, *Medicago sativa* ejerce una contención de homocisteína. La principal contribución de *Cynara scolimus* es en cinarina que, además de la acción de reducción del colesterol también juega una acción importante de protección del hígado.

Ejemplo 3 (no de acuerdo con la presente invención)

En un tercer ejemplo de realización de una preparación de alimentos según la invención, la acción sinérgica de policosanol, isoflavonas, estatinas vegetales y coenzima Q10 se combinan con las acciones de resveratrol y berberina. En este ejemplo de realización, los
5 ingredientes activos anteriores se añaden en forma de extractos secos de variedades vegetales específicas a una bebida a base de arroz en la que de 100 gramos en peso total de la preparación hay:

- *Vitis vinifera (semilla extracto seco titulado 90% en resveratrol) 500 mg*
- 10 • *Leche de arroz (granos de arroz empapados en agua, con enzimas agregadas, prensadas y filtradas) para alcanzar 100 g en total*

Donde los extractos de plantas enumerados anteriormente se añaden al final del proceso de producción de la leche de arroz.

15

En esta realización, al policosanol, isoflavonas, estatinas y coenzimas se añaden resveratrol y berberina. Mientras que las estatinas reducen la síntesis del colesterol endógeno, la berberina aumenta la actividad y el número de receptores hepáticos de LDL, facilitando así la eliminación del «colesterol malo» de la sangre. Los resultados
20 obtenidos muestran que la combinación de berberina con estatinas puede producir un efecto sinérgico interesante, también por su capacidad para inhibir una proteína (PCSK9) responsable de la degradación parcial de los receptores LDL en el hígado (que las estatinas tienden a promover).

25 La preparación de la invención es preferentemente un producto lácteo a base de leche que ha sido sometido al menos a una pasteurización o equivalente.

Por productos lácteos semilíquidos se entiende un producto que tiene una viscosidad (a 10 °C) menor que 10000 mPa.s.

30

Alternativamente, la preparación alimenticia de la invención puede ser una bebida de soja o una bebida de arroz.

La información y las definiciones relativas a las sustancias utilizadas en los ejemplos de preparación descritos anteriormente se muestran a continuación.

5 *Saccharum officinarum* (caña de azúcar):

- contiene policosanol, octacosanol en particular
- 0,5 % de contenido proteico
- 0,2 % de grasa
- 10 • 95 % de carbohidratos
- 0,005 % de hierro

Monascus purpureus (levadura de arroz rojo) (levadura *Monascus Purpureus* fermentada sobre un sustrato de *Oryza sativa* titulado 1,5% en monacolina).

15

- 1,5 % de monacolina
- 5 % de policosanoles
- 2,5 % de astaxantina
- 2,5 % de coenzima Q10
- 20 • 0,1 % de ácido fólico
- 0,001 % de vitamina B12
- 8,8 % de contenido proteico
- 2,75 % de grasa
- 60 % de carbohidratos
- 25 • 1,04 % de fibra
- 2,21 % de ceniza
- 21 % de amidoiso

Glycine max (soja):

30

- contiene isoflavonas, coenzima Q10
- 13,09 % de contenido proteico

- 6,7 % de grasa
 - 9,7 % de carbohidratos
 - 1,1 % de fibra
 - 69 % de agua 0,174 % de fósforo
- 5
- 1,59 % de cenizas
 - 0,464 % de potasio
 - 0,174 % de fósforo

Medicago sativa (lucerna):

10

- contiene isoflavonas, policosenol, saponinas, cumarinas, ácido fólico
 - 26 % de contenido proteico
 - 0,2 % de grasa
 - 01 % de polisacáridos
- 15
- 23,7 % de fibra
 - 4,9 % de almidón
 - 12,3 % de lignina
 - 9,3 % de ceniza
 - 37,9 % de extracto libre de nitrógeno

20

(Cynara scolimus (alcachofa))

- contiene cinarina, ácido fólico, silimarina, vitamina C
 - 2,7 % de contenido proteico
- 25
- 0,2 % de grasa
 - 2,5 % de carbohidratos
 - 1,1 % fibra
 - 84 % agua

30 Los productos lácteos utilizados en el contexto de la invención son leche, yogur, mantequilla, queso fresco, mozzarella, queso crescenza, queso ricotta, queso cottage, *quark*, mascarpone, queso fresco de una sola porción, quesos vía y curados.

La leche utilizada en la producción de los productos lácteos mencionados puede ser de una variedad de tipos, y se puede elegir entre leche de vaca, o de oveja, o de cabra, o de búfala, o mezclas de las mismas, o también podría ser una planta de producción de
5 leche, como de leche de soja o leche de arroz.

La leche misma, cuando procede de leche animal, ha sido preferentemente sometida a un proceso de pasteurización, esterilización u otro tratamiento térmico.

10 Preferiblemente, el yogur significa leche de vaca fermentada con *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*, donde estos organismos están vivos y vitales hasta el momento del consumo. La densidad celular debe ser igual o superior a 100000000 células por mililitro.

15 Las enzimas también pueden ser probióticas, como bifidobacterias y lactobacilos acidófilos. Sin embargo, el yogur también puede obtenerse a partir de leche vegetal, como la leche de soja.

La forma de coenzima Q10 que se utiliza en la invención se extrae del aceite de *Glycine*
20 *max* (soja) con el método Soxhlet, una técnica conocida. Bibliografía

Arruzazabala M.L. *et al.* (2002). Antiplatelet effects of policosanol (20 and 40 mg/day) In healthy volunteers and dyslipidaemic patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 29(10), 891-7.

25 Bianchi A. (2005). Extracts of *Monascus purpureus* beyond statins-profile of efficacy and safety of the use of extracts of *Monascus purpureus*. *Chines Journal Integr. Med.* 11, 309-313.

Bitto A. (2010). Effetti estrogenici degli isoflavoni Dipartimento clinico sperimentale di Medicina e Farmacologia Università degli Studi di Messina. Castano, G., Mas, R.,

30 Fernandez, J.C. *et al.* (2001). Effects of policosanol In older patients with type II hypercholesterolemia and high coronary risk. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 56.186-92.

- Castano G. et al (2003). Comparison of the effects of policosanol and atorvastatin on lipid profile and platelet aggregation In patients with dyslipidaemia and type 2 diabetes mellitus. Clin. Drug Investig. Daliner G., Stocker R. (2005). Coenzyme Q10. Encyclopedia of dietary supplements.
- 5 Fintelmann V. (1996). Antidyspeptic and lipid lowering effects of artichoke (*Cynara scolymus*) extract. Results of clinical studies on efficacy and tolerability of Hepar S.L. registered trade mark forte on 553 patients. Z. Allg. Med. 72,48-57.
- Gebhardt R. (1997). Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynara scolymus* L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress In cultured hepatocytes. Toxicol. Appl. Pharmacol. 144, 279-286.
- 10 Gouni-Berthold I. et al. (2002). Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. Am Heart J. 143(2), 356-65. Linnane A.W., Kopsidas G., Zhang C., Yarovaya N., Kovalenko S., Papakostopoulos P., Eastwood H., Graves S., Richardson M. (2002). Cellular redox activity of coenzyme Q10: effect of CoQ10 supplementation on human skeletal muscle. Free Radic Res. 36(4), 445-53.
- 15 Littaru G. P. & Tiano L. (2005). Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab.
- Mas R. et al. (1998). Effect of policosanol on platelet aggregation in type II hypercholesterolemic patients. Int. J. Tissue React.
- 20 MasR. et al. (1999). Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. Clin Pharmacol Ther. 65(4), 439-47.
- Mizuno M., Quistorff B., Theoreil H., Theoreil M., Chance B. (1997). Effects of oral supplementation of coenzyme Q10 on 31 P-NMR detected skeletal muscle energy metabolism In middle-aged post-polio subjects and normal volunteers. Mol Aspects Med. 18,291-8.
- 25 Mosca G. (2008). Tesi di laurea "Isoflavoni e proteine della soia" Università degli Studi di Padova. Niklowitz P., Menke T., Wiesel T., Mayatepek E., Zschocke J., Okun J.G., Andier W. (2002). Coenzyme Q10 in plasma and erythrocytes: comparison of antioxidant levels In healthy probands after oral supplementation and in patients suffering from sickle cell anemia. Clin Chim Acta. 326(1-2), 155-61. Ortensi, G., Gladstein, J., Valli H. et al. (1997). A comparative study of policosanol versus simvastatin In elderly patients with hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res. 58, 390-401.
- 30

Prat H. *et al.* (1999). Comparative effects of policosanol and two HMG-CoA reductase inhibitors on type II hypercholesterolemia. *Rev Med Chil.* 127(3), 286-94.

Tikkanen M.J. & Adlercreutz H. (2010). Ruolo degli isoflavonoidi della soia nella prevenzione della malattia cardiovascolare Dipartimento di Medicina Ospedale Centrale dell'Università di Helsinki, Finlandia. Pubblicato su *Biochem Pharmacol.*

Valente M. (2009). I benefici del Fitoestrogeni Ginecologia e endocrinologia Università

la Sapienza. Volpe R. (2008). Fitosteroli, riso rosso fermentato, policosanoli e tè verde riducono il colesterolo CNR Roma Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.

Wegener T. *et al.* (1999). Pharmacological properties and therapeutic profile of

artichoke (*Cynara scolymus* L.). *Wien Med. Wochenschr.* 149, 241-7. Zhan S. *et al.* (2005). Valutazione degli studi clinici esistenti sugli effetti della soia contenente isoflavoni sul colesterolo e sui trigliceridi di donne in menopausa. *Am J Clin Nutr.* 81(2), 397-408.

Zhuo X.G. *et al.* (2004). Soy isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. *J Nutr.* 134(9), 2395-400.

REIVINDICACIONES

1. Preparación de alimentos funcionales hecha de al menos un producto lácteo a base de leche animal, leche de soja y/o leche de arroz, a la cual se añade una mezcla de productos botánicos, conteniendo dicha mezcla policosanoles, isoflavonas, estatinas vegetales y coenzimas; **caracterizada porque** dicha mezcla comprende al menos un producto botánico de extracto seco de Medicago sativa que contiene saponinas, cumarinas y ácido fólico, y porque dicho producto botánico representa del 0,005 % al 0,06 % en peso, preferentemente del 0,02 % al 0,05 % en peso de la preparación.
2. Preparación de alimentos funcionales según la reivindicación 1, **caracterizada porque** dicha mezcla comprende al menos un producto botánico que contiene policosanoles, dichos policosanoles representan del 0,005 % al 0,06 % en peso, preferentemente del 0,01 % al 0,03 % en peso de la preparación; dicha mezcla comprende al menos un producto botánico que contiene coenzimas, dicho producto botánico representa del 0,005 % al 0,1 % en peso, preferentemente del 0,04 % al 0,06 % en peso de la preparación; dicha mezcla comprende al menos un producto botánico que contiene isoflavonas, dichas isoflavonas representan del 0,005 % al 0,1 % en peso, preferentemente del 0,04 % al 0,06 % en peso de la preparación; dicha mezcla comprende al menos un producto botánico que contiene estatinas, en particular monacolininas, dichas monacolininas representan del 0,01 % al 0,1 % en peso, preferentemente del 0,015 % al 0,03 % en peso de la preparación.
3. Preparación de alimentos funcionales según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque** dicha mezcla comprende al menos un producto botánico que contiene cinarina, representando dicha cinarina del 1 % al 20 % en peso, preferentemente del 5 % al 12 % en peso de la preparación.
4. Preparación de alimentos funcionales de alimentos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** comprende Saccharum officinarum.
5. Preparación de alimentos funcionales según cualquiera de las

reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** comprende Glycine max.

6. Preparación de alimentos funcionales según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** comprende Monascus purpureus.

5

7. Preparación de alimentos funcionales según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** dichas coenzimas son coenzima Q10.

10 8. Preparación de alimentos funcionales según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** dichos productos botánicos se añaden a la leche de vaca pasteurizada después de que se haya refrigerado durante una cantidad de tiempo de 20 a 30 minutos.

15 9. Preparación de alimentos funcionales según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** dicha mezcla comprende al menos un producto botánico que contiene berberina, dicha berberina representa del 0,1 % al 2 % en peso, preferiblemente del 0,3 % al 0,6 % en peso de la preparación.

20 10. Preparación de alimentos funcionales según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** dicha mezcla comprende al menos un producto botánico que contiene resveratrol, dicho resveratrol representa del 0,1 % al 2 % en peso, preferentemente del 0,3 % al 0,6 % en peso de la preparación.

25 11. Utilización de una preparación de alimentos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para preparar un alimento funcional que ayuda a mantener el colesterol y los triglicéridos en un intervalo adecuado.

30 12. Uso de una preparación de alimentos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para preparar un alimento funcional adecuado para reducir radicales libres.

13. Uso de una preparación de alimentos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para preparar un alimento funcional adecuado para proteger las arterias y el sistema cardiovascular.