

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 922**

51 Int. Cl.:

A23L 33/105 (2006.01)
A21D 13/06 (2007.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 36/899 (2006.01)
A61K 36/48 (2006.01)
A61K 36/06 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2012 PCT/IB2012/051688**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12137163**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2012 E 12720598 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2720564**

54 Título: **Alimento funcional a base de harina**

30 Prioridad:

08.04.2011 IT PI20110038

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2017

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

Observaciones:

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

ES 2 645 922 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).

ALIMENTO FUNCIONAL A BASE DE HARINA

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere a una composición alimenticia a base de harina comestible, predominantemente de cereales, a la que se añaden sustancias de origen vegetal que contienen diversos principios activos y que se destina principalmente a ejercer una acción de estabilización de los niveles de colesterol y triglicéridos en el cuerpo humano.

La presente invención también se refiere a un método para preparar una composición alimenticia funcional, en particular pasta o productos alimenticios horneados, que tiene una acción de estabilización de los niveles de colesterol y triglicéridos y se prepara a partir de una masa a base de harina y que comprende sustancias específicas de origen vegetal. El colesterol es un esteroide, es decir, una molécula lipídica que consiste en cuatro anillos policicloalifáticos (condensados juntos en una trans-formación) y una cola alifática, además de cualquier grupo funcional presente. El colesterol es un ingrediente esencial de la membrana celular de todas las células animales. Junto con las moléculas de proteínas, el colesterol regula el intercambio de sustancias mensajeras a través de la membrana celular. El crecimiento y la división celular no son posibles sin colesterol. Cuando se habla de "colesterol" en medicina, no se refiere al colesterol químico (esto es una ambigüedad de simplificación), sino que se está hablando de una clase de lipoproteínas (quilomicrones, agregados de transporte) que circulan en la sangre: su concentración se denomina colesterol en sangre.

De acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante varios años se ha hecho una distinción en el análisis del colesterol entre: colesterol total en sangre, que debería ser inferior a 200; y la relación total en sangre de colesterol/HDL, que no debería exceder de 5 para los hombres y 4,5 para las mujeres.

Cuando hay un exceso de colesterol en la sangre, se puede hablar de hipercolesterolemia; más precisamente, esto se refiere a un aumento en el colesterol

transportado por la lipoproteína de baja densidad (LDL), comúnmente definida como "colesterol malo".

5 Como todos los lípidos, el colesterol no es soluble en agua, de manera que su transporte en la sangre está mediado por proteínas llamadas apolipoproteínas (APO). El complejo formado por apolipoproteínas, colesterol, triglicéridos y fosfolípidos constituye lipoproteínas, partículas relativamente voluminosas que circulan en la sangre para transportar las grasas hacia todos los tejidos.

10 En condiciones de ayuno (es decir, cuando se realiza la prueba), el colesterol presente en la sangre es principalmente (60-75 %) LDL transportado, de manera que el análisis del colesterol total en plasma es un indicador, aunque sea uno aproximado, del colesterol LDL. Sin embargo, dado que un buen porcentaje de colesterol también es transportado por otras lipoproteínas (VLDL y HDL), para una evaluación más exacta del colesterol en
15 sangre es preferible analizar el LDL. Este método permite distinguir el colesterol LDL (colesterol "malo") del colesterol HDL (colesterol "bueno").

La LDL (que es un producto metabólico de la VLDL que se sintetiza en el hígado) transporta colesterol desde el hígado a los tejidos, donde se usa para una diversidad de
20 procesos; sin embargo, cuando la LDL está presente en concentraciones excesivas, su acumulación en las paredes arteriales promueve el desarrollo de aterosclerosis. En consecuencia, la hipercolesterolemia LDL representa uno de los mayores factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

25 La HDL, por el contrario, es responsable del "transporte inverso" de colesterol, es decir, elimina el exceso de colesterol de los tejidos y lo transporta al hígado. A partir de aquí se elimina en el lumen intestinal, en parte como sales biliares y en parte como colesterol libre. Por lo tanto, la HDL desempeña una función protectora contra el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Un alto valor de colesterol HDL es, por lo tanto, un factor
30 favorable.

Diversas sustancias de origen vegetal son capaces de ejercer una acción sobre el colesterol total en sangre y sobre la relación colesterol total/HDL.

Los policosanoles son una mezcla de fitomoléculas que consisten en alcoholes alifáticos de alto peso molecular extraídos predominantemente de *Saccharum officinarum* (caña de azúcar), pero también de otras sustancias vegetales, tales como *Medicago sativa* (alfalfa). Las moléculas principales son Octacosanol, Tetracosanol y Hexacosanol. El octacosanol está contenido en las plantas mencionadas anteriormente, en el algodón y en la capa cerosa de las hojas de una diversidad de plantas, y también se puede encontrar en cantidades significativas en el aceite de germen de trigo. Los policosanoles también se pueden producir sintéticamente, pero al no estar acompañados por otros fitocompuestos normalmente presentes, son menos eficaces que los naturales. En la naturaleza, por ejemplo, el octacosanol siempre está acompañado y es sinérgico con la vitamina E y vitaminas del grupo B, así como minerales.

Los policosanoles tienen la propiedad de reducir el colesterol "malo" (LDL) mediante la reducción de una enzima en la base de su producción (Prat H. y col., 1999), y el porcentaje de triglicéridos (Mas R. y col., 1999), así como de realizar una acción de anti-agregación en la sangre (Mas R. y col., 1998; Arruzazabala M.L. y col., 2002; Castano G., Mas R., Fernandez J.C. y col., 2001), reduciendo de este modo el riesgo de formación de obstrucciones en los vasos sanguíneos. Los policosanoles también tienen importantes funciones antioxidantes y, por lo tanto, son eficaces para combatir los radicales libres y obstaculizar la oxidación de LDL, que puede representar la causa principal de las manifestaciones ateroscleróticas.

Los numerosos estudios clínicos publicados hasta la fecha (Gouni-Berthold I. y col., 2002) indican que una dosis de policosanoles que varía entre 10 y 20 mg/día es capaz de reducir el colesterol total en un 17 y un 21 % y el colesterol LDL entre un 21 y un 29 %, así como aumentar el colesterol HDL entre un 8 y un 12 %; además, los policosanoles también producen una reducción promedio del 10 % en los triglicéridos. Estudios recientes confirman que los policosanoles muestran la misma eficacia que la simvastatina y la pravastatina en la reducción del colesterol (Ortensi G., Gladstein J., Valli H. y col, 1997). Estudios adicionales (Castaño G. y col, 2003) han demostrado que la eficacia de los policosanoles para reducir el colesterol es solamente un poco menor que la de la atorvastatina.

Las isoflavonas son compuestos químicos naturales que pertenecen a los compuestos fenólicos de origen vegetal que a su vez pertenecen a la clase más amplia de flavonoides. Las isoflavonas están presentes en las Leguminosae e Iridaceae, y en particular se concentran en la subfamilia de las Papilionideae, subfamilia de las Leguminosae, y por lo tanto, se encuentran en alimentos como garbanzos, cereales integrales, judías, habas, hinojo, lentejas, soja y trébol rojo.

Varios estudios clínicos (Zhuo X.G. y col., 2004; Mosca G., 2008; Zhan S. y col., 2005) han subrayado los efectos de la proteína de soja y las isoflavonas contenidas en ella sobre el colesterol y los triglicéridos y se demostró que las isoflavonas que contiene la proteína de soja ejercieron una acción significativa en la reducción del colesterol total, el colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y los triglicéridos, junto con una acción de aumento del colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) (colesterol bueno). El efecto de reducción demostró ser mayor cuanto más alto era el nivel de colesterol antes de la terapia.

Desde un punto de vista estructural y funcional, las isoflavonas son similares al estrógeno producido por el cuerpo y tienen la propiedad de unirse a los mismos receptores. Por esta razón, se los denomina comúnmente fitoestrógenos; entre ellos, uno de los más importantes y estudiados, siendo considerado hasta la fecha el más biológicamente activo, es la genisteína y el b-glucósido respectivo de la genisteína. En los alimentos a base de soja, se puede encontrar la forma glucosídica, aunque la forma bioactiva está representada por la isoflavona desprovista de glucosa, concretamente, la aglicona. Por lo tanto, las isoflavonas naturales de la soja deben ser activadas por hidrólisis del grupo glucosídico para adquirir su funcionalidad biológica.

En el tracto gastroentérico hay enzimas llamadas b-glucosidasas que intervienen en la acción de separar glucosa, transformando la molécula de glucosa en la forma activa llamada aglicona; de esta forma puede absorberse a nivel intestinal. La aglicona es estructuralmente similar a los estrógenos y puede unirse a los mismos receptores.

En seres humanos, se han identificado dos receptores de estrógeno diferentes,

denominados ERa y ERb (Bitto A., 2010). Frente a estos receptores, los fitoestrógenos muestran una actividad de unión diferente y muy interesante, en particular la genisteína; de hecho, la genisteína posee una alta afinidad para ERb, similar a la del estrógeno, y 20 veces mayor que la afinidad para los receptores ERa.

5

Esta acción diferenciada de la genisteína da lugar a un perfil original de seguridad y eficacia; la eficacia se puede explicar con referencia a la gran afinidad de la genisteína para los receptores de estrógeno tipo b (ERb), que son abundantes en el sistema cardiovascular.

10

Las estatinas (pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina) se encuentran entre los fármacos más eficaces para reducir el colesterol total en sangre y el LDL. Las estatinas actúan en el origen del problema, limitando la síntesis del colesterol endógeno.

15

En particular, estos fármacos bloquean la actividad de una enzima llamada HMG-CoA reductasa (hidroxi-metil-glutaril-coenzima A-reductasa), que es fundamental en los procesos de síntesis de colesterol, especialmente en el hígado.

20

Otra gran ventaja de las estatinas reside en su selectividad, es decir, en su capacidad para reducir, sobre todo, la síntesis del colesterol "malo" (LDL), dejando prácticamente inalterado el colesterol "bueno" (HDL).

25

Las estatinas están además dotadas de interesantes propiedades antiinflamatorias, que protegen las paredes de los vasos, estabilizan la placa ateromatosa y reducen el riesgo de aparición de un evento adverso, tal como un ataque cardíaco, angina de pecho o ruptura súbita de un aneurisma. A pesar de su enorme eficacia terapéutica, las estatinas no carecen de efectos secundarios, que afectan sobre todo al hígado.

30

Las alteraciones de la función hepática y los dolores musculares se encuentran entre los efectos no deseados más comunes. Por esta razón, el uso de estatinas está contraindicado en alcohólicos, durante el embarazo y la lactancia, en niños y en pacientes con disfunciones hepáticas. También existen estatinas naturales de origen vegetal que, a diferencia de las estatinas sintéticas, no tienen contraindicaciones en su

uso ni efectos secundarios demostrados. Las estatinas vegetales incluyen, por ejemplo, monacolinas, que realizan una acción hipocolesterolémica marcada y demostrada. Entre ellas destaca la monacolina K, que refleja la estructura química y la acción farmacológica de la lovastatina (un fármaco perteneciente a la categoría de las estatinas). Al igual que
5 estos productos farmacéuticos, la monacolina K es capaz de inhibir la HMG-CoA reductasa, que representa una enzima clave en la biosíntesis del colesterol. Las monacolinas se encuentran en abundancia en el arroz rojo fermentado, que se obtiene de la fermentación del arroz de cocción común (*Oryza sativa*) por una levadura particular llamada *Monascus purpureus* o levadura roja. Existen composiciones alimenticias
10 conocidas concebidas específicamente para problemas de obesidad, y en particular para reducir la concentración de colesterol, que aprovechan la acción de algunas de las sustancias de origen vegetal descritas anteriormente.

Por ejemplo, el documento WO200906999 A1 describe una composición alimenticia a
15 base de soja, arroz y sésamo que está indicada en casos de obesidad y es capaz de reducir los niveles de colesterol y triglicéridos. La composición alimenticia mencionada anteriormente puede estar en forma de un complemento alimenticio o un alimento completo. El documento US 2010/0298261 A1 describe una composición alimenticia capaz de reducir el colesterol total y, en particular, los niveles de colesterol LDL. La
20 composición alimenticia mencionada anteriormente se basa en fibras dietéticas, en particular beta-glucano, y esteroides vegetales y/o estanoles vegetales en forma libre y esterificada.

El documento US 2009/0285922 A1 describe un producto alimenticio a base de harina
25 que contiene *Opuntia ficus-indica*, que debería ser capaz de combatir la obesidad reduciendo la concentración de colesterol LDL, lípidos y glucosa.

El documento US 2009/0017099 A1 describe un alimento compuesto que comprende una
30 porción de un alimento rico en colesterol tal como una hamburguesa o un perrito caliente y un producto horneado, por ejemplo un panecillo, que comprende una cantidad suficiente de fitoesteroides para compensar el colesterol contenido en la hamburguesa o perrito caliente. Ninguna de las patentes mencionadas anteriormente usa la acción sinérgica de las sustancias vegetales descritas que tienen una acción

hipocolesterolémica demostrada. Otros documentos relacionados con el tratamiento del colesterol en sangre con extractos de plantas son los documentos JP2006/075003; CN1682910; y FR2936711, por ejemplo. El inventor suponía que una asociación de policosanoles, fitoesteroles e isoflavonas, así como otras sustancias específicas de
5 origen vegetal, mezcladas y preparadas en una composición a base de harina alimentaria, en particular pasta o productos horneados, sería particularmente sinérgica y eficaz para estabilizar el colesterol y niveles de triglicéridos.

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar una composición alimenticia
10 a base de harina tal como se define en las reivindicaciones, que comprenda sustancias vegetales que sean útiles para estabilizar los niveles de colesterol y triglicéridos.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un método para preparar pasta o productos alimenticios horneados, tal como se define en las reivindicaciones, que
15 sean capaces de ejercer una acción de estabilización de los niveles de colesterol y triglicéridos.

La harina utilizada como base de la composición alimenticia de la invención es harina de cereal. Preferiblemente, se usa una harina de trigo blando. El término harina se refiere
20 tanto a la harina de trigo puro, que corresponde al trigo molido, como a la composición alimenticia a base de harina de trigo que comprende otros tipos de harinas comestibles y/o aditivos químicos, también denominados "mejoradores", que son principalmente útiles para mejorar el proceso de panificación. Entre las diversas sustancias que se pueden añadir se encuentran, por ejemplo, harina de malta, harina de soja, ácido L-ascórbico,
25 enzimas, emulsionantes tales como ésteres de mono y diglicéridos, dextrosa, sacarosa, alfa y beta amilasa, estabilizadores tales como harina de semillas de guar, etc.

La composición alimenticia de la presente invención puede consistir exclusivamente en harina y las sustancias vegetales específicas que ejercen la acción hipocolesterolémica, o
30 también puede ser una masa para preparar productos alimenticios horneados que también comprenden agua, sal, levadura y otras sustancias.

Además de los fitosteroles, isoflavonas y policosanoles mencionados anteriormente, se

pueden añadir ventajosamente otras sustancias derivadas de especies vegetales a la composición alimenticia funcional de la presente invención.

Los esteroides vegetales, o fitoesteroides, son moléculas de naturaleza esteróica presentes en las plantas; de hecho, forman parte de las membranas celulares de las plantas. Se conocen aproximadamente 40 fitoesteroides; los fitoesteroides más presentes en la dieta son beta-sitosterol (50 %), campesterol (33 %) y estigmasterol (4 %). Como puede apreciarse a partir de los porcentajes, los otros fitoesteroides están presentes en cantidades muy modestas. El beta-sitosterol difiere del colesterol debido al grupo etilo en la posición 24 de la cadena lateral. Ahora está bien establecido que los fitoesteroides son eficaces contra el colesterol alto en sangre. Su mecanismo de acción es muy sencillo: los fitoesteroides disminuyen los niveles de colesterol en la sangre reduciendo la absorción del colesterol intestinal. Este mecanismo se basa en la sustitución del colesterol dentro de las micelas, que son verdaderos medios de transporte del colesterol. Dado que las micelas tienen una capacidad limitada para incorporar fitoesteroides, la concentración de colesterol en las mismas se reduce y, en consecuencia, se absorbe menos a través de la membrana intestinal. El colesterol no incorporado en las micelas forma co-cristales con los fitoesteroides y juntos se eliminan a través de las heces. Los fitoesteroides, a diferencia del colesterol, no son capaces de producir placas ateroscleróticas. En la dieta, se encuentran especialmente en aceites vegetales, nueces y algunas semillas y legumbres. Una fuente particularmente interesante de fitoesteroides es una planta de la familia Cucurbitaceae, cuyo nombre científico es *Cyclanthera pedata*. Los estudios clínicos realizados demuestran que *Cyclanthera pedata* ayuda a reducir los niveles de colesterol en sangre. Mediante su uso, es posible lograr una reducción del 18 % en los niveles de colesterol total y una reducción del 23 % en el colesterol malo o LDL, con la ventaja adicional de elevar el nivel de colesterol bueno o HDL hasta en un 42 %. En la composición de Caigua (uno de los nombres comunes de *Cyclanthera pedata*), hay muchos elementos que explican estos efectos anticolesterol. Los más conocidos son los fitoesteroides, tal como sitosterol-3-beta-D-glucósido.

30

Las saponinas, o glucósidos de saponina, son moléculas complejas caracterizadas por una estructura de aglicona de naturaleza esteroidea o triterpénica. Son responsables de una actividad para reducir el colesterol gracias a la cual el colesterol total y el colesterol

LDL se reducen significativamente. Se encuentran, por ejemplo, en extractos de *Glycine max* y *Medicago sativa*.

5 El ácido fólico, o ácido pteroil(mono)glutámico o vitamina B9, ejerce una acción de limitar la homocisteína, que es un aminoácido que contiene azufre que se forma después de la transformación enzimática de metionina, otro aminoácido sulfurado presente en alimentos proteicos (productos lácteos, carne, legumbres, huevos) y que puede resultar incluso más dañino que el colesterol. El ácido fólico está contenido, por ejemplo, en extractos de *Medicago sativa*. La coenzima Q10, también llamada ubiquinona, o vitamina Q, es una
10 molécula orgánica, y más precisamente, una benzoquinona con una cadena lateral de isopreno muy larga. Esta coenzima, ubicua en los sistemas biológicos, muestra una estructura similar a la de la vitamina K y la vitamina E. Se encuentra en abundancia en soja, cereales, nueces y uvas. En los organismos, participa en reacciones redox. Posee una fuerte acción limpiadora y por esta razón protege las estructuras celulares contra los
15 radicales libres. Lleva a cabo su acción de forma sinérgica con la vitamina E, protegida a su vez por la coenzima Q10, que asegura el enlace de la misma con octacosanol; este último, a su vez, también está unido a las vitaminas y minerales del grupo B. Esta coenzima es, de hecho, un compuesto lipófilo insoluble en agua con acción adyuvante en el transporte de electrones y en la producción de energía mitocondrial.

20

La ingesta de la coenzima Q10 puede ejercer efectos cardioprotectores, citoprotectores y neuroprotectores; también realiza una acción de inhibición de la oxidación del colesterol LDL, que se cree que es el componente patogénico más grande de la aterosclerosis. (Littaru G. P. & Tiano L., 2005; Linnane A.W. y col., 2002; Mizuno M. y col., 1997;
25 Niklowitz P. y col., 2002).

Los niveles de la misma en el cuerpo humano disminuyen con el avance de la edad, tal vez debido a una disminución en su síntesis o debido al aumento en la peroxidación de lípidos que se produce con la edad.

30

La cinarina es un principio activo contenido en las hojas de caulina de la alcachofa común (*Cynara scolymus*).

Se deriva químicamente de la condensación de dos unidades de ácido cafeico con una molécula de ácido quínico (ácido 1,4-dicafeilquínico). En estudios clínicos, los extractos de alcachofa han demostrado mejorar la coleresis y los síntomas de los pacientes que padecen dispepsia y trastornos funcionales del hígado. La cinarina ha demostrado ser
5 eficaz como un remedio hipolipemiante en una serie de estudios clínicos. La cinarina parece estimular la secreción de bilis por las células hepáticas y aumentar la excreción de colesterol y materia sólida en la bilis. Los derivados del ácido cafeico en general muestran efectos antioxidantes y hepatoprotectores. La cinarina también es hipocolesterolémica, en virtud de su inhibición de la biosíntesis del colesterol y la
10 inhibición de la oxidación del colesterol LDL. Además, disminuye el cociente beta/alfa de las lipoproteínas y tiene efectos diuréticos.

Las sustancias especificadas anteriormente, que tienen una acción hipocolesterolémica específica, también pueden tener diversos tipos de vitaminas o minerales añadidos a
15 ellas. Una composición alimenticia que contiene una combinación de las sustancias mencionadas anteriormente, mezcladas en las dosis correctas, tiene numerosas ventajas nutricionales: favorece la estabilización del colesterol en los niveles correctos; ejerce una acción antioxidante; tiene una acción de estrés orgánico antioxidante; actúa para proteger el hígado; protege las arterias y el sistema cardio-circulatorio en general; y reduce el
20 riesgo de avitaminosis inducida por estrés.

Todas las sustancias descritas anteriormente son de origen vegetal y se obtienen ventajosamente a partir de extractos de especies de plantas específicas que contienen una o más de las sustancias mencionadas anteriormente.

25

La caña de azúcar (*Saccharum officinarum* L.) es una planta tropical, nativa de regiones indo-malasia y perteneciente a la familia Poaceae. Los policosanoles, en particular el octacosanol, se extraen de la cera de la caña de azúcar, un subproducto de la producción de azúcar.

30

El arroz rojo fermentado, como ya se ha mencionado, se obtiene a través de la fermentación del arroz de cocción común (*Oryza sativa*) por una levadura particular, llamada *Monascus purpureus* o levadura roja. Durante su actividad de fermentación, esta

levadura de hecho se enriquece con un grupo de sustancias, llamadas monacolinas, a las que se ha atribuido científicamente una marcada actividad hipocolesterolémica. Se ha demostrado que el arroz rojo fermentado es más eficaz en términos de acción hipocolesterolémica que las dosis equivalentes de lovastatina, evidencia de que sus propiedades reflejan una combinación de acciones que no son atribuibles a la monacolina K en solitario. También por esta razón, además de su actividad hipolipidémica ya documentada, el arroz rojo fermentado parece reducir los riesgos cardiovasculares gracias a acciones antiateroscleróticas de otro tipo (efectos antiinflamatorios y vasodilatadores y reducción de los niveles de lipoproteína A). Además, la fermentación controlada en un laboratorio puede variar ligeramente la composición de *Monascus purpureus* y permitir la selección de cepas ricas en monacolina K o en otras sustancias dotadas de acciones farmacológicas particulares.

A diferencia del caso de las estatinas sintéticas (consideradas verdaderos fármacos), también se permite el uso de extractos de arroz rojo fermentado en la producción de complementos alimenticios, siempre que se mantenga dentro de los límites establecidos por el Ministerio.

La soja (*Glycine max* L.) es una planta herbácea de la familia de las Leguminosae, nativa de Asia oriental. La parte utilizada son las semillas, que contienen una gran cantidad de proteínas, lípidos poliinsaturados y glucósidos, incluyendo isoflavonas y saponinas. La soja es una planta leguminosa como las judías, garbanzos o lentejas, y como todas las legumbres, es rica en vitaminas del grupo B, coenzima Q10, hierro y potasio. Sin embargo, la soja es más digerible y más rica en proteínas y lípidos (monoinsaturados y poliinsaturados y fosfolípidos como la lecitina) que otras legumbres. La proteína de soja tiene un perfil de aminoácidos bastante bueno con un valor biológico de menos de 75, y una relación de eficiencia proteica de 2,1.

Medicago sativa L., conocida como alfalfa (del árabe al-fal-fa, "padre de todos los alimentos"), es una planta herbácea perteneciente a la familia Fabaceae (o Leguminosae). Contiene 8 enzimas digestivas, fitoestrógenos, 40 bioflavonoides diferentes (con acción antioxidante, antiinflamatoria y reforzante de los vasos sanguíneos), flavonas, glucósidos, alcaloides (un apoyo a la actividad antibiótica y

antiinflamatorios, favorecen la formación de proteínas), aminoácidos, vitamina A, vitamina B9, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, minerales, elementos traza y altas cantidades de clorofila. La caigua es una planta originaria de Perú y pertenece a la familia Cucurbitaceae. Su nombre científico es *Cyclanthera pedata*, pero se encuentra bajo
5 muchos otros nombres: Achocha, Achokcha, Caihua, Caygua, Cayua, Caigua, Korila, etc. Su género comprende aproximadamente cuarenta especies indexadas. La fruta contiene peptina, ácido galacturónico, dihidroxitriptamina, resinas, minerales tales como fósforo, vitamina C, lipoproteína (sitosterol-3-beta-D-glucósido) y componentes esteroideos con acción hipoglucemiante y colesterol anti-LDL.

10

La alcachofa (*Cynara cardunculus L. ssp. Scolymus L.*) es una planta de la familia Asteraceae, cultivada en Italia y en otros países para su uso como alimento y, secundariamente, para uso medicinal. El principal componente de las alcachofas, después del agua, son los carbohidratos, entre los que se establece una distinción entre
15 la inulina y las fibras. Los principales minerales son sodio, potasio, fósforo y calcio. Entre las vitaminas, hay una presencia predominante de B1 y B3 y pequeñas cantidades de vitamina C. Lo que es más importante para explicar la actividad farmacológica de los extractos de alcachofa es la presencia de un complejo de metabolitos secundarios característicos: derivados del ácido cafeico, incluyendo ácido clorogénico, ácido
20 neoclorogénico, ácido criptoclorogénico y cinarina; flavonoides, en particular rutina; y lactonas sesquiterpénicas: entre otras, cianoficrina, dihidrocianopicrina, grossheimina y cinaratriol.

Con una composición alimenticia funcional a base de harina que contiene sustancias
25 extraídas de las especies de plantas descritas anteriormente, se preparan ventajosamente pasta o productos horneados tales como pan, pan tostado, galletas, galletas saladas, palitos de pan, focaccia, etc., de acuerdo con el método de la presente invención, capaces de estabilizar los niveles de colesterol y triglicéridos.

30 La invención se ilustra en detalle a continuación a través de ejemplos de realizaciones no restrictivas.

Ejemplo 1

Una composición alimenticia funcional a base de harina comprende:

- *Saccharum officinarum*
5 34 mg
(extracto seco titulado al 60 % de octacosanol)
- arroz rojo fermentado por *Monascus purpureus*
750 mg
(extracto seco titulado al 1,5 % de estatinas vegetales)
- 10 - *Glycine max*
500 mg
(extracto de semilla seco titulado al 10 % de isoflavonas)
- *Medicago sativa*
50 mg
15 (extracto seco de alfalfa)
- *Cyclanthera pedata*
58 mg
(extracto de fruta seco titulado al 35 % de fracción esterólica)
- *Cynara scolymus*
20 1 g
(extracto de hoja seco)
- harina de trigo
100 g
- 25 donde todos los componentes anteriores están en forma de polvo seco.

Ejemplo 2

Un método para preparar un producto alimenticio horneado prevé la preparación de una
30 masa que comprende:

- *Saccharum officinarum*
2,3 g

(extracto seco titulado al 60 % de octacosanol)

- arroz rojo fermentado por *Monascus purpureus*

10 g

(extracto seco titulado al 0,4 % de monacolina)

5 - *Glycine max*

35 g

(extracto de semilla seco titulado al 10 % de isoflavonas)

- *Medicago sativa*

3,5 g

10 (concentrado de zumo de alfalfa)

- *Cyclanthera pedata*

4 g

(extracto de fruta seca titulado al 35 % de fracción esterólica)

- *Cynara scolymus*

15 50 g

(extracto de hoja seco)

- agua

250 ml

- *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de panadería)

20 7 g

- Cloruro sódico

5 g

- Mejorador de pan en polvo

3,75 g

25 (que contiene harina de trigo, harina de malta, emulsionante E472e, enzimas, agente de tratamiento E300)

- harina de trigo

750 g

30 donde los ingredientes se añaden en una amasadora que mezcla la masa durante aproximadamente 30 minutos. La etapa de amasado va seguida de una primera etapa de subida, después del cual la masa se forma en panes. Luego va seguida de una etapa de subida adicional, después de la cual se realiza una etapa de cocción colocando los panes

en un horno mantenido a una temperatura de entre 180 °C y 200 °C, durante un período de tiempo que varía entre 30 y 45 minutos.

5 Durante la etapa de amasado, las proteínas de trigo gliadina y glutenina se unen para formar gluten. A medida que la amasadora funciona, el gluten se dispone de tal manera que se forma una malla ordenada entretejida con gránulos de almidón. Las mallas reticuladas se forman así y las burbujas de aire que posteriormente contienen dióxido de carbono producido por la fermentación permanecen atrapadas en ellas. La estructura de malla elástica no permite que escape el gas y provoca un aumento en el volumen de la masa (subida). La amasadora funciona de tal manera que se alternan períodos de amasado con períodos de descanso para permitir la hidratación y la formación de gluten.

15 La etapa de amasado también puede tener lugar de una manera diferente a la descrita anteriormente. Por ejemplo, un método de amasado alternativo prevé una primera etapa de amasar aproximadamente 1/4 a 1/3 de la harina de trigo total con toda la levadura de panadería y parte del agua necesaria; después del primer amasado, hay una primera etapa de subida, después de lo cual se añade el resto de la harina, agua, sal y otros ingredientes de la composición alimenticia de la invención y se procede a una segunda etapa de amasado. Este método favorece el desarrollo de la fermentación, que actúa más rápidamente y permite utilizar una menor cantidad de fermentación.

25 Otra variante de realización del método para producir los productos horneados de la invención contempla el uso de levadura natural, también llamada masa fermentada o iniciador, en lugar de la levadura de panadería. Esta es una masa de harina y agua acidificada por un complejo de levadura y bacterias lácticas que son capaces de iniciar la fermentación. A diferencia de la levadura de panadería, la levadura natural comprende, entre los agentes de fermentación, diferentes especies de bacterias lácticas de heterofermentación y homofermentación del género *Lactobacillus*. La fermentación de bacterias lácticas produce ácidos orgánicos y también permite un mayor aumento del producto y una mejor digestibilidad y conservación. A continuación se proporcionan alguna información y definiciones con respecto a las especies de plantas usadas en los ejemplos de composiciones descritos anteriormente.

Arroz rojo fermentado x 100 g

- glúcidos 60 g
- proteínas 8,8 g
- 5 - Lípidos 2,75 g
- Fibra 1,04 g
- Ceniza 2,21 g
- Amilosa 21 g

10 ***Glycine max* x 100 g de extracto de semilla**

- contiene isoflavonas (genisteína, daidzeína), coenzima Q10
- proteínas 13,1 g
- lípidos 6,7 g
- 15 - carbohidratos 9,6 g
- fibra 1,1 g
- agua 69 g
- ceniza 1,59 g
- potasio 484 mg
- 20 - fósforo 174 mg
- calcio 67 mg
- sodio 14 mg

***Medicago sativa* x 100 g de extracto seco**

- 25
- contiene isoflavonas (genisteína, daidzeína), policosanoles, saponinas, cumarinas, ácido fólico
 - proteínas 26 g
 - lípidos 0,2 g
 - 30 - polisacáridos 61 g
 - fibra cruda 23,7 g
 - almidón 4,9 g
 - lignina 12,3 g

- ceniza 9,3 g
- extracto libre de nitrógeno 37,9 g
- CaO 2,56 g
- P₂O₅ 0,79 g

5

***Cyclanthera pedata* x 100 g de extracto de frita seco**

- proteínas 39 g
- fibra 16 g
- 10 - minerales 10 g
- betasitosterol y otras saponinas esteroides 35 g

***Cynara scolymus* x 100 g de extracto seco**

- 15 - agua 86 g
- proteínas 2 g
- lípidos 0,2 g
- glúcidos 12,5 g
- vitaminas: B1, B2, PP, C, Prov.A, E
- 20 Minerales: potasio, sodio, calcio, fósforo, cobre, hierro, cinc.

Ejemplo 3 (no según la invención): Datos experimentales.

25 Se formularon alimentos funcionales (pan y otros productos horneados) en los que los fitocomplejos de acuerdo con la presente invención se combinaron en diferentes fracciones. Lo mismo se probó en cobayas para verificar si los fitocomplejos añadidos son capaces de ejercer una acción favorable en el control de los valores lipídemicos de las cobayas y en qué medida.

30 Los fitocomplejos añadidos a los alimentos fueron los siguientes:

- Saccharum officinarum
- Oryza sativa

- Glycine max
- Medicago sativa
- Cynara scolymus

5 Los resultados demuestran que, cuando se añaden a un alimento como el pan, estos fitocomplejos son capaces de ejercer una acción sinérgica significativa en la acción funcional del propio pan.

El nuevo alimento funcional contiene numerosas sustancias capaces de ejercer una
10 acción antioxidante. En particular, contiene: polifenoles, isoflavonas y el fermento de *Oryza sativa* (que inhiben sinérgicamente la síntesis de colesterol hepático).

Además, el nuevo alimento funcional también contiene *Medicago sativa*, que puede aportar vitamina B9 o ácido fólico.

15

El ácido fólico es esencial para la síntesis de varios aminoácidos, la síntesis de purina y pirimidina, y la reproducción y crecimiento de las células, en particular los eritrocitos en sangre.

20 En este sentido, los datos experimentales mostraron que el extracto de *Medicago sativa*, incluido en la formulación del nuevo alimento funcional (pan), realiza una acción que es sinérgica con la de monacolina k (la estatina vegetal formada por *Monascus purpureus* añadida a la formulación del pan funcional), ya que interviene en la disminución de la homocisteína, que se aumenta como resultado de la inhibición de la enzima HMCoA-
25 reductasa, inducida, a su vez, por la acción de la monacolina k que se forma durante la fermentación de *Oryza sativa*.

La homocisteína es un aminoácido que ha despertado un gran interés por parte de la comunidad científica médica, ya que un exceso de la misma puede ser muy peligroso
30 para la salud del cuerpo.

De hecho, la hiperhomocisteinemia se considera un factor de riesgo independiente importante que predispone a patologías cardiovasculares (aterosclerosis, infarto de

miocardio), patologías cerebrovasculares (ictus) y patologías vasculares periféricas (trombosis arterial y venosa). Se estima que las personas afectadas por hiperhomocisteinemia tienen el doble de probabilidad de experimentar episodios vasculares en comparación con aquellos que tienen valores dentro del intervalo de normalidad.

5

Además, los datos experimentales obtenidos mostraron que, en virtud de su contenido de octacosanol, el extracto de *Medicago sativa* presente en la formulación es capaz de realizar una acción de reducción significativa del colesterol LDL, en un grado que varía del 19 y el 29 %.

10

La mayor acción, en el intervalo del 24-29 %, se obtiene si se añade a la formulación de pan en una forma integrada con arroz rojo - *Monascus purpureus*. Los datos también demostraron que:

15

- la formulación de pan como se ha descrito anteriormente, en una forma complementada con extractos de *Glycine max*, es capaz de realizar una acción de control de los triglicéridos y de aumentar significativamente el colesterol HDL;

20

- la colina ejerce una acción sinérgica con *Monascus purpureus* y octacosanol, interviniendo como una coenzima del metabolismo, como las vitaminas del grupo B, y participando junto con el inositol en la formación de lecitina. Al igual que la colina, el inositol, precisamente, es uno de los constituyentes de la lecitina, que participa en su producción en el cuerpo. El inositol participa en el metabolismo de las grasas, con una acción sinérgica asociada con *Monascus purpureus*, lo que contribuye a reducir el colesterol en la sangre. Además, cuando se integra con la colina, evita que las grasas se endurezcan en las arterias. Otros datos experimentales obtenidos demostraron que:

25

- El octacosanol actúa directamente sobre la enzima HMG-CoA reductasa, reduciendo la cantidad de la misma y produciendo así una menor producción de colesterol, que se inhibe, por lo tanto, por la propia enzima;

30

- *Cynara scolymus*, cuando se integra en la formulación del pan, es capaz de ejercer una acción sobre la actividad colerética, sinérgicamente con *Trifolium repens* y *Medicago sativa*, en virtud de los ácidos orgánicos presentes en éste y la cinaropricrina, que realizan una acción hipolipidémica, con un aumento en receptores de superficie celular

para LDL y apolipoproteínas A1 y A2 sintetizadas por el hígado, y también de provocar un aumento en HDL. Por lo tanto, el pan funcional al que se han añadido extractos vegetales de acuerdo con la presente invención es capaz de ejercer una acción saludable y funcional en la prevención y tratamiento de niveles de colesterol y triglicéridos que
 5 exceden los valores de referencia, además de una acción de protección de las arterias y el sistema cardiocirculatorio y una acción hepatoprotectora y antioxidante, gracias a las acciones bioquímicas sinérgicas de los fitocomplejos incluidos en el pan, que permiten obtener una bioactividad mejorada de los mismos en el producto resultante.

10 **Bibliografía**

Canetti M et al. "A two-year study on the efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II hyperlipoproteinaemia." *Int J Clin Pharmacol Res* 15(4):159-65, 1995.

Mas R et al. "Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and
 15 additional coronary risk factors." *Clin Pharmacol Ther* 65(4):439-47, 1999.

Castano G et al. "Effects of policosanol in older patients with type II hypercholesterolemia and high coronary risk." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(3):M186-92, 2001.

Castano G et al. "Effects of policosanol on older patients with hypertension and type II hypercholesterolaemia." *Drugs R D* 3(3):159-72, 2002.

20 Gouni-Berthold the et al. "Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent." *Am Heart J* 143(2):356-65, 2002.

Castano G et al. "Effects of policosanol and pravastatin on lipid profile, platelet aggregation and endothelium in older hypercholesterolemic patients." *Int J Clin Pharmacol Res* 19(4):105-16, 1999.

25 Castano G et al. "Comparison of the Efficacy and Tolerability of Policosanol with Atorvastatin in Elderly Patients with Type II Hypercholesterolaemia." *Drugs Aging* 20(2): 153-63, 2003.

Arruzazabala, M.L.; Carbajal, D.; Mas, R. et Al., "Cholesterol-lowering effects of policosanol in rabbits", *Biol. Res.*, 1994, 27, 205-8

30 Arruzazabala, M.L.; Valdes, S.; Mas, R. et Al., "Effect of policosanol successive dose increases on platelet aggregation in healthy volunteers", *Pharmacol. Res.*, 1996, 34, 181-5

Wang JJ, et al. "Improvement of monacolin K, gama-aminobutyric acid and citrinin

production ratio as a function of environmental conditions of *Monascus purpureus* NTU 601." *J Ind Microbiol Biotechnol* 2003; 30: 669-76.

Prasad GVR, et al. "Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient." *Transplantation* 2002; 74: 1200-1201.

5 Ma Hallikainen, ES Sarkkinen, MI Uusitupa "Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner" 2002.

R Korpela, J. Tuomilehto, "Safety aspects and cholesterol-lowering efficacy of low fat dairy products containing plant sterol" *European Journal of Clinical Nutrition* 2006.

10 X Ganrong, C. Yue, L. Xiaorong, L. Xing "Production of Monacolin K in Solid-state fermentation of *monascus* sp. 9901 that does not produce citrinin".

Endo "Monacolin k, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3- hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A reductase" *The journal of Antibiotics*, 1980.

J. Wang, Z Lu, J Chi et al. "Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a
15 *Monascus purpureus* rice preparation from traditional Chinese medicine" 1997.

Gallagher J.C. et al. "The effects of soy isoflavone intake on bone metabolism in post menopausal women." *SECOND INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE ROLE OF SOY IN PREVENTING AND TREATING CHRONIC DISEASE*, September 15-18, 1996, Brussels, Belgium.

20 Messina M. et al. "Soyfoods, soybean isoflavones, and bone health: a brief." *J. Ren. Nutr.* 10, 63-68, 2000.

Kurzer C. et al. "Hormonal effects of soy isoflavones: studies in premenopausal and postmenopausal women." *J. Nutr.* 130, 660S-661S, 2000.

Alekel D.L. et al. "Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar
25 spine of perimenopausal women." *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 844-852, 2000.

Wangen K.E. et al. "Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women." *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 3043-3048, 2000.

Kurzer M.S. et al. "Hormonal effects of soy. Premenopausal studies. Effects of dietary soy
30 isoflavones on estrogen action in premenopausal women." *SECOND INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE ROLE OF SOY IN PREVENTING AND TREATING CHRONIC DISEASE*.

September 15-18. 1996, Brussels, Belgium. Scientific program (Oral abstracts).

Farmakalidis E. et al. "Oestrogenic potency of genistin and daidzin in mice." *Food Chem. Toxicol.* 23, 741-745, 1985.

REIVINDICACIONES

1. Una composición alimenticia funcional que comprende una harina comestible, **caracterizada por que** dicha harina comestible comprende: policosanoles contenidos en extracto de Medicago sativa, isoflavonas contenidas en extracto de semilla de Glycine max y estatinas vegetales contenidas en arroz rojo fermentado por la levadura Monascus purpureus, añadidos a la misma; dicha harina comestible también comprende extracto de hoja de Cynara scolymus y fitoesteroles contenidos en un extracto de Cyclanthera pedata.
5
2. La composición alimenticia funcional de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la harina comestible es harina de trigo.
10
3. La composición alimenticia funcional de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dichos policosanoles están presentes en una concentración que varía del 0,01 % al 0,1 % en peso, preferiblemente del 0,015 % a 0,025 % en peso, con relación al peso total de la harina; dichas isoflavonas están presentes en una concentración que varía del 0,02 % al 0,15 % en peso, preferiblemente del 0,04 % al 0,07 % en peso, con respecto al peso total de la harina; y dichas estatinas vegetales están presentes en una
15
20 concentración que varía del 0,005 % al 0,15 % en peso, preferiblemente del 0,01 % al 0,05 % en peso, con relación al peso total de la harina.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de dichos fitosteroles varía del 0,005 % al 0,5 % en peso, preferiblemente del 0,015 % al
25 0,025 % en peso, con relación al peso total de la harina.
5. La composición alimenticia funcional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende adicionalmente la coenzima Q10; y en la que la concentración de dicha coenzima Q10 varía del 0,005 % al 0,07 % en peso, con relación
30 al peso total de la harina.
6. La composición alimenticia funcional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la concentración de dicho extracto de semilla de Glycine

max varía del 0,1 % al 2 % en peso, preferiblemente del 0,4 % al 0,7 % en peso, con relación al peso total de la harina.

7. La composición alimenticia funcional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende la levadura *Monascus purpureus* fermentada en un sustrato de *Oryza sativa*; y en el que la concentración de dicha levadura *Monascus purpureus* fermentada en un sustrato de *Oryza sativa* varía del 0,1 % al 2 % en peso, con relación al peso total de la harina.
8. La composición alimenticia funcional de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, en la que la concentración de dicho extracto de *Medicago sativa* varía del 0,01 % al 0,3 % en peso, con relación al peso total de la harina.
9. La composición alimenticia funcional de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-8, en la que la concentración de dicho extracto de hoja de *Cynara scolymus* varía del 0,1 % al 5 % en peso, preferiblemente del 0,5 % al 2 % en peso, con relación al peso total de la harina.
10. Un método para preparar pasta o un producto horneado que comprende una etapa de preparar una masa que comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
11. Una pasta o producto horneado que se puede obtener usando el método de acuerdo con la reivindicación 10.
12. La composición alimenticia funcional de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, o la pasta o producto horneado de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso como un adyuvante en la estabilización de niveles de colesterol y triglicéridos a niveles correctos en el cuerpo humano.