

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 912**

51 Int. Cl.:

A23L 33/105 (2006.01)

A61K 36/22 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 21/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2015 PCT/EP2015/058284**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15158836**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2015 E 15715313 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2953485**

54 Título: **Mangifera indica como agente activador de sirtuina 1**

30 Prioridad:

16.04.2014 EP 14165035

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

20.03.2018

73 Titular/es:

**VITAL SOLUTIONS SWISS AG (100.0%)
Neustrasse 18
8590 Romanshorn, CH**

72 Inventor/es:

**BUCHWALD-WERNER, SYBILLE y
BERGER BÜTER, KARIN**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones :

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

ES 2 659 912 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Mangifera indica como agente activador de sirtuina 1

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] La invención se refiere a alimentos, a un suplemento dietético o a una composición de fármaco que comprende una preparación de fruta Mangifera indica (mango) como agente activador de Sirtuina 1 (SIRT1) y especialmente sus efectos beneficiosos para mantener o mejorar una composición corporal, un metabolismo de la glucosa, de la insulina y/o lipídico sanos, homeostasis energética, potencia física, masa muscular, protección celular y, por lo tanto, ralentizar el proceso de envejecimiento y prevenir las enfermedades crónicas relacionadas con la edad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] El envejecimiento humano está vinculado a cambios estructurales y metabólicos, que comienzan ya a los veinte años, por ejemplo, la reducción de la masa corporal magra y una mayor probabilidad de acumular grasa corporal, lo que implica una disminución en el metabolismo de energía basal. La reducción de la sensibilidad a la insulina o los niveles elevados de lípidos en sangre son una consecuencia. [Barzilai *et al.* 2012]

20 [0003] Los principios que ayudan a mantener un metabolismo y una composición corporal saludables tienen una gran demanda, porque la esperanza de vida aumenta continuamente y en todo el mundo 606 millones de personas tienen 60 años o más. Europa es actualmente el área principal del mundo con las mayores proporciones de personas mayores (División de Población de las Naciones Unidas).

25 [0004] Las enfermedades relacionadas con la edad como la diabetes tipo 2, la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares y la aterosclerosis o enfermedades neurodegenerativas son un problema de salud común. A medida que la población envejece, las invenciones que ralentizan los procesos de envejecimiento y conservan la salud juvenil son de particular interés.

30 [0005] Promover un envejecimiento saludable incluye mantener una composición corporal saludable, el control del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, la protección celular y la homeostasis energética a fin de reducir los factores de riesgo de enfermedades relacionadas con la edad. Además, mantener la potencia física y la masa muscular hace que la vida sea más cómoda durante el envejecimiento.

35 [0006] La nutrición es la clave para mantener la salud durante toda la vida y ralentizar el proceso de envejecimiento. Los alimentos funcionales y los principios de los suplementos dietéticos pueden ser una opción atractiva para mejorar la calidad de vida durante el envejecimiento al prevenir las enfermedades crónicas relacionadas con la edad.

40 [0007] Estudios científicos más recientes vinculan la nutrición, en particular la restricción calórica, con el envejecimiento saludable. Incluso podría demostrarse que la restricción calórica prolonga la duración de la salud en estudios con animales. [Nogueiras *et al.* 2012] La enzima que se considera importante en este proceso es la Sirtuina 1 (SIRT1). SIRT1 se expresa en una amplia gama de tejidos y órganos y se ha detectado en el hígado, el páncreas, el corazón, los músculos, el cerebro y el tejido adiposo. SIRT1 se activa por el bajo nivel de energía celular, que es causado, por ejemplo, por la restricción calórica o el ejercicio. La activación de SIRT1 produce la activación del metabolismo, que incluye el control de la glucosa, el metabolismo lipídico, la protección celular, la homeostasis energética y los efectos positivos sobre la protección celular. [Nogueiras *et al.* 2012]

50 [0008] El reciente desarrollo de fármacos dirigido a la activación de SIRT1 alivia la disfunción metabólica asociada con la obesidad u otros trastornos metabólicos. Varias compañías farmacéuticas comunicaron que tienen proyectos en curso con sustancias químicas para desarrollar agentes de SIRT1. La mayoría de ellos se basa en la estructura molecular del resveratrol, que se ha demostrado que tiene actividad SIRT1. [Barzilai *et al.* 2012]

55 [0009] El documento CN 102813645 se refiere a estudios de acción farmacológica de la quimonina. Jayasena *et al.* (2013) Aging Research Reviews 12: 867-883 aborda el papel de los polifenoles en la modulación de sirtuinas y otras vías implicadas en la enfermedad de Alzheimer. Miura *et al.* (2001) Biological & Pharmaceutical Bulletin (de Japón), Pharmaceutical Society of Japan, Tokyo 24:1091-1092 se refiere a estudios sobre el efecto supresor de la mangiferina con el ejercicio sobre los lípidos en la sangre en la diabetes tipo 2. Liu *et al.* (2013) European Journal of

Pharmacology, 721: 355-364 se refiere a la regulación positiva de la glioxalasa 1 por la mangiferina.

5 **[0010]** A pesar de los considerables esfuerzos de investigadores académicos y de la industria farmacéutica y alimentaria, el desarrollo de nuevos principios para activar SIRT1 y, en consecuencia, prevenir, reducir o tratar trastornos metabólicos durante el envejecimiento ha sido lento y no ha llevado productos al mercado. El objeto de la presente invención era proporcionar nuevos principios activos para activar SIRT1 y mantener o mejorar una composición corporal, el metabolismo de la glucosa, de la insulina y lipídico saludables, la protección celular, la homeostasis energética y la potencia física y masa muscular y ralentizar el proceso de envejecimiento y prevenir las enfermedades crónicas relacionadas con la edad.

10

Compendio de la invención

15 **[0011]** Los inventores encontraron sorprendentemente que una composición que comprende una preparación de Mangifera indica (mango) tiene actividad de Sirtuina 1 (SIRT1) que juega un papel potente para mejorar el metabolismo, la protección celular y ralentizar el proceso de envejecimiento y prevenir enfermedades crónicas relacionadas con la edad.

20 **[0012]** La invención se refiere a las realizaciones tal como se caracterizan en las reivindicaciones. La invención se refiere a un polvo de fruta Mangifera indica para su uso como agente activador de Sirtuina 1 en la prevención, tratamiento o mejora de afecciones o trastornos relacionados con la Sirtuina 1 en un individuo que lo necesita, en el que el polvo de la fruta se administra en una dosis diaria de 20 mg hasta 4 g.

[0013] La preparación según la invención es un polvo de fruta Mangifera indica (mango).

25 **[0014]** Por lo tanto, la invención se refiere a un nuevo agente de SIRT1, Mangifera indica (mango) o una composición que comprende Mangifera indica (mango), para mejorar y/o mantener una composición corporal sana, mejorar y/o mantener el control de la glucosa o de la insulina, mantener un buen envejecimiento, mejorar y/o mantener un metabolismo lipídico o graso saludable, prevenir y/o tratar el sobrepeso, mantener un buen envejecimiento, mejorar y/o mantener una homeostasis energética saludable, proteger las células, reparar el ADN
30 y/o para mantener la potencia física y/o la masa muscular durante el envejecimiento. A este respecto, la composición según la invención ralentiza el proceso de envejecimiento y previene las enfermedades crónicas relacionadas con la edad. En particular, el uso de la composición y/o preparación antes mencionada para las afecciones mencionadas anteriormente es parte de la invención.

35 **[0015]** La invención describe un nuevo agente de SIRT1, Mangifera indica (mango) o una composición que comprende Mangifera indica (mango), para reducir el riesgo de desarrollar obesidad, reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo II, reducir el riesgo de desarrollar niveles elevados de lípidos en la sangre o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis y/o enfermedades cardiovasculares. En particular, la invención mencionada anteriormente se refiere a la composición que comprende una preparación de Mangifera indica (mango) para su uso en la
40 prevención, tratamiento o mejora de las indicaciones mencionadas anteriormente. La invención se refiere a una composición que comprende un principio activo que tiene actividad activadora de SIRT1. Este principio es una preparación en polvo de fruta Mangifera indica (mango).

45 **[0016]** En particular, la invención se refiere a una preparación de fruta Mangifera indica (mango) para su uso como agente activador de Sirtuina 1 para prevenir, tratar o mejorar afecciones o trastornos relacionados con la Sirtuina 1 en un individuo que lo necesita, en el que la preparación de fruta es un polvo de fruta.

50 **[0017]** Por lo tanto, normalmente la fruta entera de Mangifera (mango) que consiste en pulpa y piel de fruta se usa para la preparación de fruta Mangifera indica (mango) para su uso según la presente invención. El extracto de fruta puede ser una preparación de muestra a base de agua de la fruta Mangifera (mango).

[0018] En otras palabras, la invención se refiere a una preparación de fruta Mangifera indica (mango) como principio activo y a su uso para tratar o mejorar trastornos o afecciones relacionados con la SIRT1 administrando a un individuo que lo necesita una preparación de Mangifera indica (mango) en una cantidad suficiente para la
55 activación de SIRT1 o en una cantidad suficiente para prevenir, tratar o mejorar las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente. El tratamiento o mejora preferentemente comprende mantener una composición corporal saludable, mantener un metabolismo saludable de la glucosa o la insulina, tratar la obesidad y/o el sobrepeso, reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo II, mantener un buen envejecimiento y mantener un metabolismo de las grasas (o de lípidos) saludable, reducir el riesgo de desarrollar niveles elevados de lípidos en la

sangre, reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis y/o enfermedades cardiovasculares, proteger las células, reparar el ADN y/o mantener la potencia física y/o la masa muscular durante el envejecimiento.

5 **[0019]** Además, la invención se refiere al uso de una composición que comprende la preparación de Mangifera indica (mango) en un método de activación de Sirtuina 1 en un individuo que lo necesita.

10 **[0020]** Por lo tanto, la invención se refiere al uso de una preparación de Mangifera indica (mango) en un método para prevenir, tratar y/o mejorar trastornos o afecciones relacionados con la Sirtuina 1 administrando a un individuo que lo necesita en una cantidad suficiente para la activación de Sirtuina 1, en el que la prevención, tratamiento y/o mejora comprende mantener un buen envejecimiento, mantener una composición corporal saludable, mantener un metabolismo saludable de la glucosa o la insulina, tratar y/o prevenir el sobrepeso y/o la obesidad, reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo II, mantener un metabolismo de las grasas (o de los lípidos) saludable, reducir el riesgo de desarrollar niveles elevados de lípidos en la sangre, reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis y/o enfermedades cardiovasculares, proteger las células, reparar el ADN y/o mantener la potencia física y/o la masa muscular durante el envejecimiento.

20 **[0021]** En una realización alternativa, la invención no se refiere al uso de la preparación de fruta Mangifera indica (mango) en la prevención y/o tratamiento de afecciones relacionadas con el control de la glucosa o la insulina y/o la prevención y/o el tratamiento de la diabetes.

[0022] Además, o como alternativa, en una realización, la presente invención no se refiere al uso de la preparación de fruta Mangifera indica (mango) en el tratamiento de la inflamación.

25 **[0023]** De acuerdo con el Ejemplo, un extracto acuoso que se probó para la actividad de SIRT1 no comprende quercetina y/o kaempferol. Por lo tanto, la actividad de SIRT1 en la preparación de la fruta no es inducida por la quercetina y/o el kaempferol.

30 **[0024]** Además, o como alternativa, en una realización de la presente invención, el extracto de fruta Mangifera indica (mango) no comprende quercetina y/o kaempferol.

35 **[0025]** En una realización adicional, la invención se refiere a un kit para activar SIRT1 para mantener una composición corporal sana, mantener un buen envejecimiento, mantener un metabolismo saludable de la glucosa o la insulina, tratar y/o prevenir el sobrepeso u obesidad, reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo II, mantener un metabolismo de las grasas (o los lípidos) saludable, reducir el riesgo de desarrollar niveles elevados de lípidos en sangre, mejorar o mantener una homeostasis energética saludable, proteger las células y/o reparar el ADN, reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis y/o enfermedades cardiovasculares, mantener la potencia física y/o masa muscular durante el envejecimiento que comprende una preparación de Mangifera indica (mango) o una composición que comprende una preparación de Mangifera indica (mango) e instrucciones para su administración. Por lo tanto, la preparación de Mangifera indica (mango) puede empaquetarse en un kit.

40 **[0026]** Preferentemente, la composición según la invención está comprendida en un producto alimenticio, suplemento dietético o medicamento y la concentración del principio activo, el polvo de fruta Mangifera (mango), es de 20 mg hasta 4 g y preferentemente de 100 mg hasta 300 mg.

45 **[0027]** La preparación se puede administrar preferentemente por vía oral 1-2 veces al día.

[0028] Además, preferentemente, una preparación de muestra acuosa de polvo de fruta de mango que tiene actividad SIRT1 puede no tener efecto sobre la actividad alfa-glucosidasa y/o alfa-amilasa.

50 **[0029]** La composición según la invención, además, puede comprender un agente adicional capaz de mejorar el metabolismo y/o la protección celular. Este agente adicional puede ser, preferentemente, un agente prebiótico, un agente probiótico, una fibra, un polisacárido, un fitosterol, un extracto vegetal, un antioxidante, un lípido, un fosfolípido, un aminoácido, una proteína, un péptido, un agente de carga o un medicamento. De este modo, preferentemente, la preparación está presente en una composición, en la que la composición comprende adicionalmente el agente adicional mencionado anteriormente.

55 **[0030]** La composición según la invención puede comprender, adicionalmente, un agente activador adicional de SIRT1 y/o SIRT3 preferentemente derivado de Alliaceae, Amaryllidaceae, Apiaceae, Grossulariaceae, Juglandaceae, Moraceae, Pinaceae o Allium cepa, Arachis hypogaea, Capparis spinosa, Coriandrum sativum,

- Dalbergia odorifera, Fragaria x ananassa, Glycyrrhiza uralensis, Juglans Regia, Sclerocarya birrea, Malus domestica, Morus alba, Morus nigra, Morus rubra, Picea abies, Polygonum cuspidate (sin. Fallopia japonica), Rhus verniciflua, Ribes nigrum, Ribes rubrum, Ribes uva-crispa, Scutellaria baicalensis, Vaccinium cyanococcus, Vaccinium oxycoccus, Vaccinium vitis-idaea o Anacardiaceae, Capparidaceae, Ericaceae, Fabaceae, Lamiaceae,
- 5 Polygonaceae, Rosaceae, Verbenaceae o Vitaceae; Capparis spinosa, Fragaria vesca, Fragaria x vescana, Glycyrrhiza Glabra, Vitis vinifera; o un compuesto seleccionado entre buteína, fisetina, isoliquiritigenina, kaempferol, miricetina, oroxilina A, Vicenin 2, piceatannol, quercetina, resveratrol o viniferina o una combinación de los mismos. Los agentes activadores de SIRT1 o SIRT3 más preferidos son agentes derivados de las familias Anacardiaceae, Capparidaceae, Ericaceae, Fabaceae, Lamiaceae, Polygonaceae, Rosaceae, Verbenaceae o Vitaceae;
- 10 spinosa, Fragaria vesca, Fragaria x vescana, Glycyrrhiza Glabra o Vitis vinifera; o un compuesto seleccionado entre buteína, fisetina, isoliquiritigenina, kaempferol, miricetina, oroxilina A, Vicenin 2, piceatannol, quercetina, resveratrol o viniferina o una combinación de los mismos. De este modo, preferentemente, la preparación está presente en una composición, en la que la composición comprende adicionalmente el agente o compuesto adicional mencionado anteriormente.
- 15 **[0031]** La composición según la invención puede comprender, adicionalmente, un agente adicional para soportar el metabolismo y/o la protección celular, por ejemplo, un agente antidiabético, un agente reductor de lípidos que mejora el perfil lipídico sanguíneo (reduciendo LDL-C/TC/TG y/o aumentando HDL-C), un agente que reduce la degradación muscular, un agente protector de células y/o un antioxidante. Dicho agente puede derivarse
- 20 preferentemente de familias de Actinidiaceae, Amaryllidaceae, Apiaceae, Araliaceae, Asphodeloideae, Asteraceae, Berberidaceae, Brassicaceae, Cactaceae, Caricaceae, Columelliaceae, Cucurbitaceae, Ericaceae, Fabaceae, Geraniaceae, Ginkgoaceae, Grossulariaceae, Juglandaceae, Lamiaceae, Lauraceae, Magnoliaceae, Moraceae, Musaceae, Myristicaceae, Oleaceae, Pinaceae, Plantaginaceae, Poaceae, Polygonaceae, Ranunculaceae, Rosaceae, Rutaceae, Solanaceae, Theaceae, Verbenaceae, o Zingiberaceae; Actinidia deliciosa,
- 25 Allium cepa, Aloysia tryphyla, Anacardium occidentale, Arachis hypogaea, Avena sativa, Berberis aristata, Berberis vulgaris, Brassica rapa, Bryonia dioica, Bulbine frutescens, Capparis spinosa, Capsicum annum, Capsicum baccatum, Capsicum chinense, Capsicum frutescens, Capsicum pubescens, Carica papaya, Cinnamomum verum, Citrus paradisi, Coptis chinensis, Coriandrum sativum, Crinum asiaticum, Curcuma Longa L., Dalbergia odorifera, Datisca glomerata, Desfontainia spinosa, Fragaria vesca, Fragaria x ananassa, Fragaria x vescana, Galega officinalis, Ginkgo biloba L., Glycine max, Glycyrrhiza glabra, Glycyrrhiza uralensis, Gymnema sylvestre,
- 30 Gynostemma pentaphyllum, Hydrastis canadensis, Juglans regia, Lippia citriodora, Magnolia obovata, Mahonia aquifolium, Malus doméstica, Momordica charantia, Melissa officinalis, Momordica charantia Linn, Morus alba, Morus nigra, Morus rubra, Musa x paradisiaca, Musa acuminata, Musa balbisiana, Myristica fragrans, Nigella sativa, Olea europaea, Opuntia ficus-indica, Panax ginseng, Pelagonium spp., Perilla frutescens, Petroselinum crispum, Picea abies, Plantago major, Polygonum cuspidate (sin. Fallopia japonica), Rhizoma coptidis, Rhus verniciflua, Ribes nigrum, Ribes rubrum, Ribes uva-crispa, Saussurea involucre, Scutellaria baicalensis, Siraitia grosvenorii, Vaccinium cyanococcus, Vaccinium oxycoccus o Vaccinium vitis-idaea, o un compuesto seleccionado entre ácido anacárdico, antocianidinas, apigenina, ácido ascórbico, goma guar o una combinación de los mismos, agentes
- 35 derivados de Anacardiaceae, Capparidaceae, Poaceae, Vitaceae, Vitis vinifera o Zea mays; o un compuesto seleccionado entre inhibidores de alfa amilasa, vicenina 2 o viniferina o una combinación de los mismos. Los agentes más preferidos se derivan de Anacardiaceae, Capparidaceae, Poaceae, Vitaceae, Vitis vinifera o Zea mays; o un compuesto seleccionado entre inhibidores de alfa amilasa, ácido alfa lipoico, berberina, beta glucanos, biguanidas, buteína, capsaicina, quitosón, ácido clorogénico, coenzima Q10, L-carnitina, creatina, crinamina, curcubitano, curcumina, damulina A y B, epigallocatequina-3-galato, fibratos, fisetina, galegina, genisteína,
- 40 ginsenósido, glabridin glucomanano, inhibidores de la glucosidasa, hispidulina, hidroxitirosol, imino-azúcares, indol-3-carbinol, inositol, inulina, isoginkgetin, isoliquiritigenina, kaempferol, momordicosida A, L-arabinosa, licocalcona A, inhibidores de lipasa, luteolina, miricetina, nectandrina B, nootkatona, obovatol, ácidos grasos omega-3, oroxilina A, fitoestanol, fitoesteroles y sus ésteres, piceatannol, psyllium, pirroloquinolinquinona, quercetina, arroz de levadura roja, resveratrol, ácido rosmarínico, ácido salicílico, selenio, espinosida, estatinas, timoquinona, tocoferol, vicenina 2
- 45 o viniferina o una combinación de los mismos. Los agentes más preferidos se derivan de Anacardiaceae, Capparidaceae, Poaceae, Vitaceae, Vitis vinifera o Zea mays; o un compuesto seleccionado entre inhibidores de alfa amilasa, ácido alfa lipoico, berberina, beta glucanos, biguanidas, buteína, capsaicina, quitosón, ácido clorogénico, coenzima Q10, L-carnitina, creatina, crinamina, curcubitano, curcumina, damulina A y B, epigallocatequina-3-galato, fibratos, fisetina, galegina, genisteína, ginsenósido, glabridin glucomanano, inhibidores de la glucosidasa,
- 50 hispidulina, hidroxitirosol, imino-azúcares, indol-3-carbinol, inositol, inulina, isoginkgetin, isoliquiritigenina, kaempferol, momordicosida A, L-arabinosa, licocalcona A, inhibidores de lipasa, luteolina, miricetina, nectandrina B, nootkatona, obovatol, ácidos grasos omega-3, oroxilina A, fitoestanol, fitoesteroles y sus ésteres, piceatannol, psyllium, pirroloquinolinquinona, quercetina, arroz de levadura roja, resveratrol, ácido rosmarínico, ácido salicílico, selenio, espinosida, estatinas, timoquinona, tocoferol, vicenina 2 o viniferina o una combinación de los mismos.

[0032] De este modo, preferentemente, la preparación está presente en una composición, en la que la composición comprende adicionalmente el agente o compuesto adicional mencionado anteriormente.

5 **[0033]** Preferentemente, la invención se refiere a un producto alimenticio, suplemento dietético o medicamento que comprende la composición según la invención preferentemente como un caramelo o un oso de goma, películas delgadas sublinguales, producto lácteo, fruta procesada y/o jugos de frutas, refrigerios, bebidas, bases de bebidas, té, análogos de productos lácteos seleccionados entre bebidas de soja, bebidas a base de soja, postres congelados y/o mezclas que incluyen postres lácteos congelados, mezclas o vegetales procesados, jugos de
10 vegetales o productos horneados, una formulación en polvo, un extracto concentrado, un chicle, una barra de chocolate, encapsulada en gelatina o en otros agentes gelificantes, tabletas, productos lácteos, barras de cereales, barras de fruta, barritas energéticas, sustitutos alimentarios, batidos y bebidas con sabor a fruta en polvo, purés de frutas o cereales para el desayuno. Más preferentemente, la invención se refiere a un producto alimenticio, la invención se refiere a un producto alimenticio, suplemento dietético o medicamento que comprende la composición
15 según la invención como formulación en polvo, un extracto concentrado, un chicle, una barra de chocolate, encapsulada en gelatina o en otros agentes gelificantes, tableta, producto lácteo, barra de cereal, barra de fruta, barrita energética, sustituto alimentario, batidos, así como fruta en polvo, bebidas con sabor, puré de fruta o cereales para el desayuno.

20 **[0034]** La solicitud además describe un proceso de producción de una preparación del principio activo como se define anteriormente que comprende los pasos de:

a) Selección de material vegetal en bruto, preferentemente por su color y el tamaño de la fruta. La recolección se realiza cuando los frutos han alcanzado su tamaño completo, y son preferentemente de color verde a amarillo, más
25 preferentemente verdoso. El mejor momento del día para cosechar es por la mañana.

b) La preparación del material vegetal en bruto se realiza inmediatamente después de la cosecha, preferentemente consiste en lavar las frutas después de la cosecha con agua pura, extraer el agua de las frutas enteras y cortar las frutas en rodajas, secarlas al sol o secarlas utilizando una secadora de lecho plano, una secadora de cinta, una
30 secadora solar, una campana de aire caliente o una secadora de horno de vacío. En consecuencia, las rodajas se tratan para reducir la carga microbiológica, lo que da como resultado que el recuento total de placas aeróbicas sea inferior a 10.000 ufc/g; las levaduras, mohos y coliformes/enterobacterias son inferiores a 100 ufc/g; la salmonela, Escherichia coli y Staphylococcus aureus están ausentes en 1 g. Posteriormente, las rodajas se muelen a un tamaño de partícula de preferentemente > 80% de < 2 cm; más preferentemente a un tamaño de partícula de > 85% de < 5
35 mm y lo más preferentemente > 95% de < 160 µm.

[0035] Como se mencionó anteriormente, además de un polvo de la fruta, se puede preparar un extracto de la misma que como alternativa además de la extracción con agua usada en el Ejemplo puede incluir los siguientes pasos.

40 c) Aplicar un proceso de extracción usando extracción con disolvente al menos una vez, preferentemente con al menos un alcohol, por ejemplo alcoholes con C1 a C7, con una mezcla de al menos un alcohol (C1 a C7) y agua, con hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, heptano, hexano), con cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona) o con ésteres (por ejemplo, acetato de etilo). La extracción se puede realizar a diferentes temperaturas (por ejemplo,
45 20 °C a 100 °C) y/o aplicando diferentes presiones; y/o técnicas de filtración. La extracción preferentemente va seguida por concentración y/o secado por pulverización, secado con cinta al vacío, secado con rodillos, secado en horno o secado en microondas del extracto líquido en forma de polvo.

d) El extracto se define por una relación de materia prima:extracto de 1-200:1, preferentemente de 2 a 40:1, lo más
50 preferentemente de 3 a 6:1.

El polvo de fruta se administra con una dosificación diaria de 20 mg hasta 4 g y preferentemente de 100 mg hasta 300 mg.

55 **[0036]** Las descripciones detalladas de los métodos convencionales, tales como los empleados en este documento se pueden encontrar en la bibliografía, por ejemplo en el libro "Industrial Scale Natural Products Extraction", publicado en 2011 por Wiley-VCH.

[0037] En el proceso, el material vegetal en bruto es Mangifera indica (mango). El material vegetal en bruto

se prepara preferentemente mediante lavado, corte, secado y/o molienda. La extracción puede realizarse preferentemente con una materia prima cuyo tamaño de partícula se redujo a menos de 5 mm². El disolvente puede ser, preferentemente, agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetato de etilo, hexano, acetona, cloroformo o diclorometano. Lo más preferentemente, se usa agua ya que los constituyentes de Mangifera (mango), por ejemplo, glucósidos y diversos ácidos fenólicos, que tienen propiedades hidrófilas, se extraen con agua de manera más eficiente que el alcohol.

[0038] La extracción puede realizarse preferentemente a temperatura ambiente hasta 150 °C. La extracción se lleva a cabo más preferentemente de 20 a 60 °C. En una realización preferida adicional, se puede usar calor con presión adicional.

[0039] En una realización preferida, el tiempo de extracción es de 10 minutos a 24 horas, más preferentemente de 20 minutos a 16 horas.

[0040] Además, la invención se refiere además a una preparación de principio activo obtenible mediante el proceso según la invención. La preparación se utiliza como agente activador de SIRT1 y especialmente sus efectos beneficiosos para mantener o mejorar una composición corporal, un metabolismo de la glucosa, de la insulina y lipídico saludables, la homeostasis energética, la protección celular, la potencia física, la masa muscular y ralentizar el proceso de envejecimiento y prevenir las enfermedades crónicas relacionadas con la edad.

Breve descripción de las figuras

[0041] Figura 1: Activación de la enzima SIRT1 por 3 lotes diferentes de extractos acuosos de fruta Mangifera (mango) en comparación con el control positivo resveratrol, medido en un ensayo *in vitro*.

Descripción detallada de la invención

[0042] Los inventores encontraron sorprendentemente que una composición que comprende el principio activo, una preparación indica de Mangifera (mango), desempeña una función SIRT1 para mejorar el metabolismo, la protección celular y ralentizar el proceso de envejecimiento y prevenir enfermedades o afecciones crónicas relacionadas con la edad.

[0043] En particular, los inventores encontraron sorprendentemente que la composición que comprende Mangifera indica (mango) es un nuevo agente de SIRT1, que puede usarse para mejorar y/o mantener una composición corporal saludable, para mejorar y/o mantener el control de la glucosa o la insulina, para mejorar y/o mantener un metabolismo lipídico saludable, para mejorar y/o mantener una homeostasis energética saludable, para proteger las células, reparar el ADN y para mantener la potencia física y/o la masa muscular durante el envejecimiento.

[0044] La actividad de SIRT1 de Mangifera indica (mango) ayuda a mantener y mejorar una composición corporal saludable, un metabolismo de la glucosa, la insulina o de los lípidos saludable, ayuda a tratar y/o previene el sobrepeso y/o la obesidad, ayuda a reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo II y/o niveles elevados de lípidos en la sangre, para reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis y/o enfermedades cardiovasculares, para proteger las células, reparar el ADN, mantener la potencia física y/o la masa muscular durante el envejecimiento.

[0045] El envejecimiento humano está relacionado con cambios estructurales y metabólicos, que comienzan ya a finales de la década de los veinte años. Por ejemplo, la reducción de la masa corporal magra y la mayor probabilidad de acumular grasa corporal, que implica una disminución en el metabolismo de la energía basal, es común en los individuos, cuando aumenta la edad. La disminución de la sensibilidad a la insulina o los niveles elevados de lípidos en la sangre son consecuencia de esta última. [Barzilai *et al.* 2012]

[0046] Los principios que ayudan a mantener un metabolismo y una composición corporal saludables tienen una gran demanda, porque la esperanza de vida aumenta continuamente y en todo el mundo 606 millones de personas tienen 60 años o más. Europa es actualmente el área principal del mundo con las mayores proporciones de personas mayores [División de Población de las Naciones Unidas].

[0047] Las enfermedades relacionadas con la edad como la diabetes tipo 2, la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares y la aterosclerosis o enfermedades neurodegenerativas son un problema de salud común. Por lo tanto, a medida que la población envejece, las invenciones que ralentizan los procesos de

envejecimiento y que mantienen una salud juvenil son de particular interés.

[0048] Las terapias de primera línea para la diabetes tipo II son sustancias que aumentan la sensibilidad a la insulina, denominadas glitazonas, sustancias que inhiben la gluconeogénesis en el hígado, por ejemplo, biguanidas o sustancias que inhiben el metabolismo del azúcar en el intestino y, por lo tanto, ralentizan la absorción de azúcares para permitir niveles moderados de glucosa en la sangre, como los inhibidores de glucosidasa. Las terapias de primera línea para reducir los niveles elevados de lípidos son estatinas, que reducen la síntesis de colesterol.

10 **[0049]** Además, hay varios principios alimenticios disponibles que pueden tener efectos beneficiosos para mantener una composición corporal saludable y un metabolismo saludable y para prevenir enfermedades metabólicas. Estos principios principalmente son capaces de mejorar una parte del metabolismo, como el metabolismo de la glucosa o de los lípidos. La mayoría de ellos reduce la absorción de azúcares y grasas en el intestino mediante la inhibición de las enzimas que escinden los compuestos nutricionales en partes biodisponibles; 15 por ejemplo, inhibidores de glicosidasa o fitoesteroles o aglutinantes de grasa. En general, se puede decir que hay más principios alimenticios disponibles que soportan un nivel de lípidos en sangre saludable que se centran en el control de la glucosa y el estado energético. Por ejemplo, el metabolismo de los lípidos se mejora mediante la ingesta de L-carnitina, que mejora la oxidación de los lípidos. Además, sustancias como el ácido linoleico conjugado apoyan el metabolismo de las grasas y la reducción de la grasa corporal también tiene un efecto beneficioso sobre la generación y el número total de adipocitos, lo que lleva a una composición corporal mejorada. Además, hay 20 disponibles varias mezclas de aminoácidos y/o proteínas para apoyar la homeostasis energética y la masa muscular.

[0050] Promover el envejecimiento saludable incluye mantener una composición corporal saludable, el control de la glucosa y el metabolismo lipídico y la homeostasis energética para reducir los factores de riesgo de 25 enfermedades relacionadas con la edad. Además, mantener la potencia física y la masa muscular hace que la vida sea más cómoda durante el envejecimiento.

[0051] En la actualidad, los principios disponibles en el mercado muestran actividades aisladas que no tienen en cuenta el metabolismo global. Los agentes de SIRT1 tienen la ventaja de que pueden influir beneficiosamente 30 sobre el metabolismo de la glucosa y lipídico a la vez que tienen un efecto positivo sobre el nivel de energía, la masa muscular y la protección celular. Estos imitan la reducción calórica y, por lo tanto, se desencadenan procesos fisiológicos, que se han desarrollado evolutivamente por el cuerpo humano. La homeostasis energética es un aspecto clave y la mejora general del metabolismo y la protección celular da lugar a efectos beneficiosos para mantener o mejorar una composición corporal saludable, el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la homeostasis 35 energética y la potencia física y masa muscular, lo que ralentiza el proceso de envejecimiento y previene enfermedades crónicas relacionadas con la edad.

[0052] La nutrición es la clave para mantener la salud durante toda la vida y ralentizar el proceso de envejecimiento. Los alimentos funcionales y los suplementos dietéticos son una opción atractiva para mejorar la 40 calidad de vida durante el envejecimiento al prevenir las enfermedades crónicas relacionadas con la edad. [Nogueiras *et al.* 2012]

[0053] La invención proporciona una nueva posibilidad importante para mantener la salud durante toda la vida, especialmente para mantener un metabolismo y una calidad de vida saludables durante el envejecimiento 45 mediante la prevención de las enfermedades crónicas relacionadas con la edad, no sólo dirigidas a los síntomas aislados de cambios metabólicos relacionados con la edad, sino atacando sistémicamente los cambios metabólicos y estructurales relacionados con la edad.

Definiciones

50

[0054] Debe observarse que el término de "un" o "una" entidad se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, "una preparación", se entiende que representa una o más preparaciones. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se pueden usar indistintamente en este documento. A menos que se indique lo contrario, los términos "trastorno" y "enfermedad" se usan indistintamente en este documento. Por "sujeto" o 55 "individuo" o "animal" o "paciente" o "mamífero", se entiende cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, por ejemplo, un paciente humano, para el que se desea el diagnóstico, pronóstico, prevención o terapia.

[0055] "Envejecimiento" significa la acumulación de cambios en una persona a lo largo del tiempo e implica cambios físicos, psicológicos y sociales. Se puede dividir en diferentes etapas de la vida. Comienza con la juventud

(0-19 años) seguido por la edad adulta temprana (20-39 años), la edad adulta media (40-59 años) y la edad adulta tardía (más de 60 años).

5 **[0056]** "Mejorar/envejecer bien" significa mantenerse sano y vital durante el proceso de envejecimiento. Con la edad, el metabolismo cambia y aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, la artroesclerosis y enfermedades cardiovasculares. El alto porcentaje de grasa corporal y la reducción de la potencia física como resultado del metabolismo cambiante durante el proceso de envejecimiento reducen la calidad de vida. La reducción de la nutrición y el estrés es clave para mantener la salud durante toda la vida y ralentizar el proceso de envejecimiento.

10 **[0057]** Los niveles "elevados de lípidos en la sangre" significan que se han mejorado los lípidos denominados "malos" como el colesterol total y la LDL (lipoproteína de baja densidad). En la dislipidemia, el TC y la LDL-C aumentan y los lípidos "buenos" como la HDL (lipoproteína de alta densidad) se reducen. La clasificación de los niveles óptimos de lipoproteínas es LDL-C < 100 mg/dl, colesterol total < 200 mg/dl, colesterol HDL < 40 mg/dl
15 **[Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol]**. La mejora de la relación LDL/HDL es un factor de riesgo bien conocido para la artroesclerosis.

20 **[0058]** El "nivel de glucosa" es la cantidad de glucosa presente en la sangre. El cuerpo regula de forma natural los niveles de glucosa en sangre como parte de la homeostasis metabólica. La insulina, una hormona expresada en las células B del páncreas, es el regulador clave del nivel de glucosa en sangre. Una disminución en la sensibilidad a la insulina da lugar a una alta concentración de glucosa en la sangre y diabetes tipo 2. La diabetes se diagnostica con una glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl. **[Asociación Americana de Diabetes 2000]**

25 **[0059]** La "composición corporal" describe los porcentajes de grasa, hueso, agua y músculo en el cuerpo humano. Se puede medir de diferentes maneras, como el método del calibrador o el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA). Una mujer sana de mediana edad tiene un 25-31% de grasa corporal y un 29-37% de masa muscular. Dentro del proceso de envejecimiento, el contenido de grasa corporal aumenta al 34-39% y la masa muscular disminuye al 20-27% en mujeres mayores de 60 años. En hombres mayores de 60 años, la masa grasa corporal aumenta del 16-24% al 25-30% y la masa muscular corporal pasa del 35-44% al 27-34%.

30 **[0060]** "El principio activo", es una preparación de fruta *Mangifera indica* (mango).

35 **[0061]** La "planta de mango" (*Mangifera indica* L.) pertenece a la familia Anacardiaceae (anacardo o zumaque) y tiene su origen en un área entre Assam en la India y Birmania. El mango es una de las frutas tropicales más importantes que se cultiva en todo el mundo. Más de la mitad de la cantidad global de mango se produce en la India, en el que se cultivan más de 1000 variedades diferentes.

40 **[0062]** Los "árboles de mango" crecen a una altura de 3-40 m, con follaje denso y muy ramificado de un tronco robusto. Las hojas son de color verde oscuro, lineales y oblongas, de unos 25 cm de largo y 8 cm de ancho y están dispuestas en espiral en las ramas. La inflorescencia se produce en panículas que constan de alrededor de 3000 pequeñas flores de color rojo blanquecino o verde amarillento. Las frutas de mango difieren en tamaño, forma, color, contenido de fibra, sabor, olor y componentes; todo depende de la variedad. El fruto consiste en una piel gruesa, lisa y cerosa (exocarpio), una pulpa carnosa (mesocarpio) y un endocarpio grueso, coriáceo y fibroso que cubre muchas semillas (Tharanathan RN *et al.*, 2006).

45 **[0063]** Las "frutas de mango" se consumen en muchas etapas diferentes de maduración. Las frutas verdes de mango se utilizan como conservas en vinagre y *chutneys* o como polvo; los frutos maduros se usan para muchos fines, como pulpa, jugo, mermelada y muchos otros (Tharanathan RN *et al.*, 2006).

50 **[0064]** Varias investigaciones fitoquímicas de frutas de mango revelaron la presencia de niveles significativos de compuestos bioactivos como polifenoles, vitamina C, carotenoides, antocianinas y flavonoides (Schieber *et al.*, 2000; Ribeiro SMR *et al.*, 2008) y una pequeña cantidad de triterpenos (Scartezini P y Speroni E, 2000).

55 **[0065]** Los compuestos fenólicos más dominantes en la pulpa de mango son los ácidos fenólicos, por ejemplo, ácido gálico, ácido ferúlico y ácido tánico (Singh UP *et al.*, 2004; Schieber *et al.*, 2000), diversos glucósidos de quercetina, kaempferol y rhamnetin, también se produce la xantona mangiferina en una cantidad menor, sin embargo, que en las hojas y la corteza (Masibo M y He Q, 2008; Ribeiro SMR *et al.*, 2008; Bernardini N *et al.*, 2005). Como se muestra en los ejemplos, la actividad SIRT1 del extracto de fruta *Mangifera* no es inducida por quercetina o kaempferol, ya que estas moléculas no pudieron detectarse en la preparación de muestra aplicada para el ensayo *in*

vitro.

[0066] Diferentes factores pueden influir en la concentración polifenólica; uno de ellos consiste en las diferencias genéticas entre cultivares o variedades. Además de esto, las afecciones de crecimiento, la madurez, la maduración y los regímenes de manipulación después de la cosecha también pueden influir en los contenidos polifenólicos. Los polifenoles de mango son más altos durante el crecimiento del fruto y disminuyen con la maduración (Manthey JA *et al.*, 2009; Bernardini N *et al.*, 2005 Abdul Aziz NA y otros, 2011; Kim H *et al.*, 2010. Singh UP *et al.*, 2004). Sorprendentemente, los inventores encontraron un nuevo modo de acción para *Mangifera indica* (mango), en particular la activación de la enzima SIRT1.

[0067] SIRT1 es miembro de las sirtuinas, que incluyen SIRT1-7, una familia de deacetilasas dependientes de NAD+ muy conservadas que actúan como sensores celulares para detectar la disponibilidad de energía y los procesos metabólicos (Nogueiras *et al.*, 2012). SIRT1 se expresa en una amplia gama de tejidos y órganos y se ha detectado en el hígado, el páncreas, el corazón, el músculo, el cerebro y el tejido adiposo. SIRT1 se activa con altos niveles de NAD+, una afección causada por un bajo nivel de energía celular, que podría ser, por ejemplo, causada por la restricción calórica o el ejercicio. La activación de SIRT1 da lugar a la desacetilación de las proteínas diana que son importantes para la apoptosis, el ciclo celular, los ritmos circadianos, la función mitocondrial y el metabolismo activado, incluido el control de la glucosa, el metabolismo lipídico y la homeostasis energética, así como los efectos positivos sobre la protección celular. Se han utilizado varios modelos de ratón para investigar la función metabólica de SIRT1. Se podría demostrar que la sobreexpresión de SIRT1 muestra una disminución en la adiposidad, el colesterol sérico y la insulina, mientras que muestra una mayor resistencia a la intolerancia a la glucosa y a la resistencia a la insulina generadas por la obesidad.

[0068] SIRT1 tiene los siguientes efectos comprobados relacionados con los efectos beneficiosos descritos en esta invención:

Control de la glucosa o la insulina: SIRT1 tiene efectos beneficiosos del control de la glucosa o la insulina en el hígado, en las células beta pancreáticas y en las células del músculo esquelético.

[0069] En el hígado, SIRT1 se regula al alza durante el balance energético negativo, como la restricción calórica, e inhibe la glucólisis y estimula la gluconeogénesis por desacetilación del coactivador transcripcional PGC1alfa. Además, el metabolismo de la glucosa está regulado por la interacción entre los factores de transcripción SIRT1 y FOXO.

[0070] SIRT1 tiene efectos protectores celulares sobre las células beta pancreáticas, previniendo el daño inducido por hiperglucemia de estas células que producen insulina, que es necesaria para regular la captación de glucosa en la célula y su metabolismo. La secreción de insulina en sí misma también es estimulada por SIRT1, lo que da lugar a una mayor tolerancia a la glucosa de las células. Dentro de las células musculares SIRT1 mejora la sensibilidad a la insulina.

[0071] Metabolismo lipídico: SIRT1 tiene efectos beneficiosos sobre el metabolismo de los lípidos en el hígado, el músculo esquelético y en los adipocitos.

[0072] En el hígado, SIRT1 regula el metabolismo de los ácidos grasos hepáticos mediante la activación de la vía de señalización AMPK/LKB1. Además, juega un papel importante en la homeostasis del colesterol por la desacetilación del receptor hepático X (LXR) y el regulador crítico SREBP.

[0073] En el músculo esquelético, SIRT1 desacetila PGC-1a para inducir la oxidación de ácidos grasos mitocondriales en un entorno con escasez de glucosa. Además, SIRT1 desacetila y activa la acetil-CoA sintetasa (AceCS), que puede inducir una síntesis sustancial de ácidos grasos.

[0074] En los adipocitos SIRT1 favorece la lipólisis y la movilización de ácidos grasos en respuesta al ayuno mediante la represión de PPAR γ , que es esencial para la adipogénesis. Otra vía implica la desacetilación de FOXO1 y la estimulación de la transcripción del gen ATGL.

[0075] Homeostasis energética: SIRT1 activa PGC-1a (receptor del gamma coactivador-1a activado por el proliferador de peroxisomas) que activa directamente los factores relacionados con la biogénesis mitocondrial y las tasas de respiración, así como la captación y utilización de sustratos para la producción de energía en diferentes tejidos (por ejemplo, en el hígado donde SIRT1 controla la neogeneración de glucosa mediante la modulación de

PGC-1a y el coactivador de la transcripción 2 regulado por CREB (proteína de unión a elementos de respuesta de cAMP). Además, SIRT1 activado produce la desacetilación de PGC-1a en tejido muscular y grasa marrón y da lugar a un aumento en su actividad transcripcional que luego permitiría a la célula aumentar la respiración mitocondrial y cumplir con los requisitos de energía cuando se expone al estrés energético (Canto y Auwerx, 2009; Lagogue M *et al.*, 2006).

[0076] Masa muscular (composición corporal): SIRT1 modula la diferenciación muscular (Nogueiras *et al.*, 2012). Además, SIRT1 desempeña un papel en la desacetilación y en el PGC-1a y en el contenido mitocondrial y la utilización de ácidos grasos mejorados (Gurd *et al.* 2011).

10

Protección celular y reparación del ADN: Los sustratos desacetilados por SIRT1 incluyen también proteínas tales como p53 y factores de transcripción que están implicados en la reparación del ADN, por ejemplo, Ku70, FOXLB o NBS1 (proteína del síndrome de rotura de Nijmegen). La desacetilación de estas dianas mediante SIRT1 da como resultado la reducción de la apoptosis inducida por el estrés, una mayor reparación del ADN en las células después de la exposición a la radiación y la supervivencia celular por la progresión retardada del ciclo celular. Al activar las proteínas FOXO, por ejemplo, FOXO3a (grupo de cajas *forkhead*) aumenta la resistencia al estrés oxidativo.

15

[0077] Un mecanismo adicional para la supervivencia celular es la autofagia, que es un proceso de mantenimiento celular mediante la limpieza de moléculas y orgánulos aberrantes y disfuncionales. SIRT1 regula el proceso de autofagia a través de varios factores, por ejemplo, las vías FoxO y p53 (Salminen A y Kaarniranta K (2009).

20

[0078] Sorprendentemente, los inventores de la presente invención demostraron que *Mangifera indica* (mango) tiene actividad SIRT1.

25

[0079] Para inducir los efectos SIRT1, la concentración del principio activo, *Mangifera* (mango) en polvo de fruta, es de 20 mg hasta 4 g y preferentemente de 100 mg hasta 300 mg.

30

[0080] La composición según la presente invención puede estar comprendida en un producto alimenticio funcional, suplemento dietético o en un fármaco.

35

[0081] Se entiende que un "producto alimenticio funcional" según esta invención es un producto alimenticio, de bebida o fórmula infantil, que ofrece, además de un valor nutritivo, un beneficio para la salud que respalda y mejora la salud y el bienestar o ayuda a reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad.

40

[0082] "Un producto de suplemento dietético" según esta invención son productos alimenticios en forma de píldoras, tabletas, cápsulas, en polvo o en forma líquida, que deben tomarse por vía oral y que contienen sustancias como vitaminas, minerales, productos alimenticios, productos botánicos, aminoácidos y están destinados a complementar la ingesta habitual de estas sustancias a través de la dieta normal.

45

[0083] "Un producto alimenticio" según esta invención se refiere a una formulación en polvo, un extracto concentrado, un chicle, un caramelo o un oso de goma, chocolate o películas delgadas sublinguales, encapsuladas en gelatina o en otros agentes gelificantes, tabletas o leche o producto lácteo seleccionado entre bebidas lácteas, bebidas de sustitutos alimentarios, bebidas a base de leche o leche saborizada, así como cereal de yogur o barra de granola, barra de frutas, barrita energética, sustitutos alimentarios, fruta procesada y/o jugos de fruta seleccionados entre jugos de fruta o batidos también como bebidas con sabor a frutas en polvo, purés de frutas, bebidas de aperitivos, bases de bebidas, cereales para el desayuno, té, análogos de productos lácteos seleccionados entre bebidas de soja, bebidas a base de soja, postres congelados y/o mezclas, incluyendo postres lácteos congelados, mezclas o vegetales procesados, jugos de vegetales o productos horneados.

50

[0084] "Prevenir, tratar y/o mejorar trastornos o afecciones relacionados con la sirtuina 1" comprende según la invención, por ejemplo, mantener un buen envejecimiento, mantener una composición corporal sana, mantener un metabolismo saludable de la glucosa o la insulina, tratar y/o prevenir el sobrepeso u obesidad, reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo II, mantener un metabolismo de las grasas (o de los lípidos) saludable, reducir el riesgo de desarrollar niveles elevados de lípidos en sangre, reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis y/o enfermedades cardiovasculares, proteger las células, reparar el ADN, mantener la potencia física y/o la masa muscular durante el envejecimiento.

55

[0085] "Un medicamento/fármaco/medicina" según esta invención es cualquier sustancia con el potencial de

prevenir o curar enfermedades o mejorar el bienestar físico o mental. Si no se indica lo contrario, el término "medicamento", "fármaco" o "medicina" se usan indistintamente en este documento e incluirán, entre otros, todos los artículos (A), medicamentos y preparaciones para su uso interno o externo y cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a su uso para el diagnóstico, la curación, la mitigación, el tratamiento o la prevención de enfermedades del ser humano u otros animales; y (B) artículos, medicamentos y preparaciones (que no sean alimentos) destinados a afectar la estructura o cualquier función del cuerpo del ser humano u otros animales; y (C) artículos destinados a su uso como componente de cualquier artículo especificado en la cláusula (A) y (B). El término "fármaco", "medicina" o "medicamento" incluirá la fórmula completa de la preparación destinada a su uso en el ser humano u otros animales que contengan uno o más "agentes", "principios", "compuestos", "sustancias" o composiciones (químicas) y en otro contexto también otros excipientes farmacéuticamente inactivos como cargas, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, aglutinantes o asegurando un fácil transporte, desintegración, desagregación, disolución y disponibilidad biológica del "fármaco", "medicina" o "medicamento" a una ubicación de la diana deseada dentro del cuerpo del ser humano u otros animales, por ejemplo, en la piel, el estómago o el intestino. Los términos "agente", "compuesto" o "sustancia" se usan indistintamente en este documento e incluirán, en un contexto más particular, entre otros, todos los agentes farmacológicamente activos, es decir, agentes que inducen un efecto biológico o farmacológico deseado o se investigan o se analizan para la capacidad de inducir dicho posible efecto farmacológico por los métodos de la presente invención.

[0086] Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" o "mejorar" se refieren tanto a un tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en donde el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo de una enfermedad, por ejemplo, una enfermedad intestinal o una enfermedad cardiovascular. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total), detectable o indetectable. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen los que ya tienen la afección o trastorno, así como los que son propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se debe prevenir la manifestación de la afección o trastorno.

[0087] Estas y otras realizaciones se describen y abarcan mediante la descripción y los ejemplos de la presente invención. Se puede recuperar bibliografía adicional concerniente a cualquiera de los materiales, métodos, usos y compuestos a emplear según la presente invención de bibliotecas públicas y bases de datos, usando, por ejemplo, dispositivos electrónicos. Por ejemplo, se puede utilizar la base de datos pública "Medline" o "Pubmed", alojada por el Centro Nacional de Información Biotecnológica y/o la Biblioteca Nacional de Medicina en los Institutos Nacionales de Salud. El experto en la materia conoce otras bases de datos y direcciones web, tales como la biblioteca virtual "Martindale's center", y también se pueden obtener utilizando motores de búsqueda en Internet.

[0088] A lo largo del texto de esta memoria se citan varios documentos. El contenido de todas las referencias citadas (incluyendo referencias bibliográficas, patentes emitidas, solicitudes de patentes publicadas como se cita a lo largo de esta solicitud y las especificaciones del fabricante, instrucciones, etc.) se incorporan expresamente en este documento como referencia; sin embargo, no se admite que cualquier documento citado sea de hecho una técnica anterior respecto a la presente invención.

[0089] La descripción anterior generalmente describe la presente invención. Se puede obtener una comprensión más completa haciendo referencia a los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en la presente memoria solo con fines de ilustración.

EJEMPLOS

[0090] Los ejemplos que siguen ilustran adicionalmente la invención.

[0091] La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, las técnicas convencionales de biología vegetal, química, bioquímica, fisiología y farmacología que están dentro de los conocimientos de la técnica.

Ejemplo 1: Ensayos SIRT1

1. Objetivo

[0092] Se determinó el efecto de activación potencial sobre SIRT1 de extractos acuosos, aplicados como preparación de muestra, de 3 lotes de polvo de fruta de mango.

2. Material y métodos

5

Extracción

[0093] Se extrajeron tres lotes de frutas de mango secas en polvo con agua durante 15 min usando un baño ultrasónico, se repitió la extracción una vez y se filtraron los extractos crudos. Los extractos claros se concentraron en un evaporador de rotación hasta un contenido seco de aproximadamente el 20%.

Muestras

[0094] Las muestras se disolvieron en agua. Las condiciones de ensayo para todos los ensayos se enumeran en la siguiente tabla.

Tabla 1: Muestras para el ensayo de activación de SIRT1

Muestras	Concentraciones de ensayo ($\mu\text{g/ml}$)	Disolvente (final)
Lote 1	14,3, 35,7, 71,4, 143	Tampón de ensayo
Lote 2	14,3, 35,7, 71,4, 143	Tampón de ensayo
Lote 3	14,3, 35,7, 71,4, 143	Tampón de ensayo

Ensayo SIRT1

20

[0095] El ensayo se realizó usando el kit SIRT1 Direct Fluorescent Screening Assay, (Cayman Chemical). En el ensayo, se usó resveratrol como control comparativo positivo a una concentración de trabajo de 1 mM, o 228 $\mu\text{g/ml}$, correspondiente a una concentración de ensayo final de 32,5 $\mu\text{g/ml}$.

[0096] El kit SIRT1 Direct Fluorescent Screening Assay de Cayman es un método basado en la fluorescencia para la selección de inhibidores o activadores de SIRT1. En el primer paso, el sustrato se incubó con la SIRT1 recombinante humana junto con su cosustrato NAD⁺. La desacetilación sensibiliza el sustrato de forma tal que el tratamiento con el revelador en el segundo paso libera un producto fluorescente. El fluoróforo se analiza usando una longitud de onda de excitación de 350-360 nm y una longitud de onda de emisión de 450-465 nm.

30

[0097] La activación se calcula como % de activación = (Muestra - Actividad inicial)/Actividad inicial x 100.

3. Resultados

[0098] Todos los lotes mostraron una activación de la enzima SIRT1 (Figura 1). La activación no dependía de la dosis; en el lote 1 se obtuvo la activación más alta con la concentración más alta probada y estaba en un intervalo similar al resveratrol; los lotes 2 y 3 mostraron la activación más alta con la segunda concentración de prueba más alta. La activación general de SIRT1 por los tres lotes de extracto de fruta de mango fue del 21,9%; se observó una activación comparable con resveratrol (37,5%).

40

[0099] Los ensayos se seleccionaron porque en la técnica anterior estos ensayos demostraron ser un método validado utilizado en la investigación del resveratrol como agente de SIRT1. Cabe señalar que es importante seleccionar el método correcto, ya que el hallazgo de que el resveratrol u otros compuestos activadores de la sirtuina (STAC) que pueden activar directamente SIRT ya se debatió polémicamente en el pasado. En 2003, Howitz *et al.* demostraron una activación directa de SIRT1 por resveratrol y otras moléculas pequeñas (STATCs, compuestos activadores de sirtuina, Howitz *et al.*, 2003). La validez de estos hallazgos fue cuestionada. Luego se usó la prueba *in vitro* para demostrar que la activación de SIRT1 estaba basada en un sustrato peptídico marcado fluorescentemente. Se afirmó que la activación dependía de la presencia del fluoróforo en el sustrato, sin fluoróforo no se produjo activación. Dos nuevos estudios realizados por dos grupos de investigación independientes resolvieron esta controversia. Demostraron que las moléculas pequeñas pueden activar SIRT1 directamente a través de un mecanismo alostérico (Hubbard *et al.*, 2013; Lakshminarasimhan *et al.*, 2013). Los STAC, por ejemplo, el resveratrol, se unen a la enzima SIRT1 en un sitio diferente del sitio de desacetilación; posteriormente la estructura de SIRT1 se altera de tal manera que el sustrato se puede unir a SIRT1 y se desacetila. Además, podría demostrarse que la desacetilación de un sustrato mediante SIRT1 solo se activa cuando el sustrato contiene restos

50

hidrófobos grandes cerca del sitio de desacetilación (sitio de acetil-lisina) que revela una especificidad de sustrato de SIRT1. El fluoróforo del sustrato que se utilizó en el ensayo de activación de SIRT1 *in vitro* está directamente relacionado con el sitio de acetil-lisina y mimetiza, debido a sus características hidrofóbicas, al resto hidrófobo natural en el sustrato. Por lo tanto, la activación observada del resveratrol en el ensayo *in vitro* aplicado en este caso es comparable a la situación *in vivo*. Esto podría confirmarse comparando este tipo de ensayo de activación de SIRT1 con ensayos de activación de SIRT1 *in vitro* donde se utilizaron sustratos naturales (Lakshminarasimhan *et al.*, 2013).

Ejemplo 2: Investigación fitoquímica de polvo de fruta de mango

10

1. Objetivo del estudio

[0100] Los lotes de polvo de fruta de mango, que se usaron en los bioensayos, se analizaron por HPLC con el fin de identificar y cuantificar posibles compuestos.

15

2. Material y métodos

Extracción

20 **[0101]** Se extrajeron tres lotes de frutas de mango seco en polvo con agua durante 15 min usando un baño ultrasónico, se repitió la extracción una vez y se filtraron los extractos crudos. Los extractos claros se concentraron en un evaporador de rotación hasta un contenido seco de aproximadamente el 20%.

Muestras

25 **[0102]** Las muestras se disolvieron en agua.

Tabla 2: Muestras para investigación fitoquímica

Muestras	% de contenido de materia seca	Disolvente de extracción
Lote 1	21,1	agua
Lote 2	20,7	agua
Lote 3	19,0	agua

3. Resultados

30

[0103] El cromatograma de HPLC de los lotes reveló la presencia de diferentes compuestos bien separados.

[0104] Se puede demostrar que la preparación de muestra acuosa de polvo de fruta de mango comprende, entre otros, mangiferina, ácidos gálicos y flavonoides.

35

[0105] Además, no se pudo detectar la quercetina y el kaempferol.

Tabla 3: Contenido de diferentes compuestos (%) en la preparación de muestra acuosa de polvo de fruta de mango

Muestras	Mangiferina [%]	Ácido gálico en [%]	Flavonoides [%] *
Lote 1	0,041	0,6	0,02
Lote 2	0,038	0,8	0,044
Lote 3	0,069	0,9	0,04

* Calculado como rutósido

40 4. Resumen

[0106] Se pudo demostrar que, entre otros, la quercetina y el kaempferol no están presentes en extractos de agua.

45 Ejemplo 3: Ensayos para investigar los efectos sobre la alfa-glucosidasa y la alfa-amilasa

1. Objetivo del estudio

[0107] En este estudio, se determinó el posible efecto del polvo de fruta de mango en un ensayo de α -

glucosidasa *in vitro*.

2. Antecedentes

5 [0108] La alfa-glucosidasa cataliza la hidrólisis del enlace glicosídico de los disacáridos para generar monómeros de azúcar que pueden ser absorbidos más fácilmente por la mucosa intestinal. Por lo tanto, la inhibición de esta enzima puede reducir el aumento posprandial de la glucosa en sangre.

10 [0109] La alfa-amilasa cataliza la hidrólisis del almidón a una mezcla de maltosa, maltotriosa y dextrinas. Esta enzima escinde los restos de glucosilo individuales de los polímeros alfa-ligados de glucosa.

3. Material y método

Muestras

15

[0110] La siguiente muestra se usó en el ensayo de alfa-glucosidasa.

Muestra	Concentraciones de ensayo (µg/ml)	Disolvente (final)
Lote 1	0,25; 0,5; 1,0 mg/ml	agua

20

[0111] La siguiente muestra se utilizó para el ensayo de alfa-amilasa.

Muestra	Concentraciones de ensayo (µg/ml)	Disolvente (final)
Lote 1	0,25, 0,5, 1,0, 2,0 µg/ml	agua

4. Rendimiento del ensayo

Ensayo de alfa-glucosidasa

25

[0112] El principio del ensayo se puede describir como sigue: α-glucosidasa de *Saccharomyces cerevisiae* escinde 4-nitrofenol del sustrato 4-nitrofenil-α-D-glucopiranosido. El 4-nitrofenol muestra un color amarillo que puede detectarse con un fotómetro [1; 2].

30

[0113] La muestra, respectivamente el inhibidor de control acarbosa, se preincubó con la solución de enzima a pH neutro y temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se inició con la adición del sustrato 4 nitrofenil-α-D-glucopiranosido. Después de 10 minutos, la reacción se detuvo y la absorbancia se midió a $\lambda = 405$ nm.

Ensayo de alfa-amilasa

35

[0114] La inhibición de la alfa-amilasa se determinó con el kit EnzChek Ultra Amylase de Molecular Probes (n.º cat.: E33651) según las instrucciones del proveedor. La enzima amilasa era de *Bacillus* sp., Sigma, n.º cat. A6380). En este ensayo, el sustrato, un derivado de almidón marcado con un colorante (almidón DQ), cuando se degrada por amilasa, produce fragmentos altamente fluorescentes. El aumento en el fragmento fluorescente es proporcional a la actividad de la amilasa. Se preincubaron 10 mU/ml de a-amilasa de *Bacillus* sp (Sigma-Aldrich) con las muestras durante 10 minutos a temperatura ambiente (ta) antes de la adición de la solución de sustrato. Los potenciales efectos de fondo de las muestras se observaron sustituyendo enzimas con el tampón de ensayo. Después de 30 minutos de incubación en la oscuridad a temperatura ambiente, la fluorescencia producida por el producto se detectó mediante un espectrofotómetro (TECAN M200) utilizando una excitación de 530 nm y detección de emisión de 590 nm. Se hicieron duplicados para cada punto de muestra y los errores se dieron como diferencia de la media. Los valores de inhibición relacionados con la dosis se expresaron como un porcentaje de los controles del disolvente. Los valores de CI50 (que corresponden a la concentración de muestra en la que el nivel de inhibición es del 50%) se determinaron empíricamente con GraphPad-Prism (Versión 4, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EE. UU.).

50

5. Resultados

Alfa-glucosidasa

[0115] La preparación de muestra acuosa de polvo de fruta de mango no mostró efecto inhibitor sobre la alfa-glucosidasa.

[0116] La preparación de muestra acuosa de polvo de fruta de mango no mostró ningún efecto relevante sobre la actividad de la alfa-amilasa. Con la concentración más alta de 2 µg/ml, se observó una inhibición de aproximadamente el 10%.

[0117] La funcionalidad del ensayo se demostró con acarbosa, un inhibidor de la alfa-amilasa, que inhibió la enzima alfa-amilasa utilizada en este ensayo con un valor de CI50 de 38,21 µM. Este valor está en un intervalo similar al de los valores de CI50 publicados para la acarbosa (por ejemplo, 23 µM).

6. Discusión y conclusiones

[0118] La preparación de muestra acuosa de polvo de fruta de mango no mostró ningún efecto sobre las actividades de la alfa-glucosidasa o la alfa-amilasa.

[0119] La validez del ensayo se demostró con acarbosa de control positivo que inhibió la alfa-glucosidasa con un valor de CI50 de 0,05 mM (32,3 µg/ml) y la alfa-amilasa con un valor de CI50 de 0,038 mM (24,6 µg/ml).

20 Discusión

[0120] Los inventores encontraron sorprendentemente que una composición que comprende una preparación de fruta *Mangifera indica* (mango), tiene actividad de Sirtuina 1 (SIRT1), que no se ha descrito para ninguna fruta perteneciente a especies de Anacardiaceae anteriormente, en particular no para *Mangifera indica* (mango). Se han llevado a cabo algunas investigaciones para investigar los efectos positivos sobre el metabolismo de las hojas de mango o los extractos de corteza de mango dirigidos a otro modo de acción que SIRT1. Sin embargo, las frutas son un órgano de planta completamente diferente que tiene otras funciones biológicas que la hoja y la corteza y, por lo tanto, muestran una composición fitoquímica diferente y no se puede esperar que se puedan encontrar actividades similares. Por lo tanto, los resultados sorprendentes de la presente invención están abriendo un amplio campo de aplicación así como también en terapia como para mejorar el estado general de los individuos.

[0121] Se puede concluir que la fruta de mango o extracto de fruta de mango actúa como agente activador de SIRT1 que consecuentemente tiene efectos beneficiosos para mantener o mejorar la composición corporal, el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la homeostasis energética, la potencia física, la masa muscular y la protección celular, reduciendo así el proceso de envejecimiento y previniendo las enfermedades crónicas relacionadas con la edad.

Referencias

40 [0122]

1. Barzilai N *et al.* The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes* 2012, 61(6):1315-22.
2. Gurd BJ *et al.* Does SIRT1 determine exercise-induced skeletal muscle mitochondrial biogenesis: differences between in vitro and in vivo experiments? *J Appl Physiol* 2012, 112(5):926-8.
- 45 3. UN population department: World Population Aging 1950-2050, <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/80chapterii.pdf>. physiological process
4. Nogueiras R *et al.* Sirtuin 1 and Sirtuin 3: Physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev* 2012, 92(3): 1479-1514
5. Pallauf K *et al.* Nutrition and healthy aging: Calorie restriction or polyphenol rich MediterrAsian Diet? *Oxid Med Cell Longev* 2013, 2013:707421
- 50 6. ADA supplement 1: American diabetes association: clinical practice recommendations 2000, *Diabetes Care* 2000, 23suppl1:S1-116
7. National cholesterol education program <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.htm>
8. Tharanathan RN *et al.* Mango (*Mangifera indica* L.) The king of fruits. *Food reviews International* 2006, 22:95-123
- 55 9. Schieber A *et al.* Characterization of polyphenols in mango puree concentrate by HPLC with diode array and mass spectrometric detection. *Innovative Food Science and Technologies* 2000, 1:161-166
10. Ribeiro SMR *et al.* Phenolic compounds and antioxidant capacity of Brazilian mango (*Mangifera indica* L.) varieties. *Food Chemistry* 2008, 110:620-626
11. Scartezzini P, *et al.*, Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity, *J*

- Ethnopharmacol 2000, 71(1-2):23-43
12. Singh UP *et al.* Characterization of phenolic compounds in some Indian mango cultivars. *Int. J. Food Science and Nutrition* 2004, 55:163-169
13. Masibo M and He Q. Major mango polyphenols and their potential significance to human health. *Comprehensive reviews in food science and food safety* 2008, 7:309-319
- 5 14. Berardini N *et al.* Screening of mango (*Mangifera indica*L.) cultivars for their contents of flavonol O-and xanthone c-glycosides, atnhocanins and pectin. *J Agric Food Chem* 2005,
15. Manthey JA *et al.* Influences of harvest date and location on the levels of b-carotene, ascorbic acid, total phenols, the in vitro antioxidant capacity and phenolic profile of five commercial varieties of mango. *J Agric Food Chem* 2009,
- 10 57:10825-10830
16. Abdul Aziz NA *et al.* Evaluation of processed green and ripe mango peel and pulp flours (*Mangifera indica* var. Chokanan) in terms of chemical composition, antioxidant compounds and functional properties. *J Sci Food Agric* 2011, 92:557-563
17. Kim H *et al.* Antoxodant and antiproliferative activities of mango (*Mangifera indica*). *Food Chemistry* 2010,
- 15 121:429-436
18. Ma X *et al.* Polyphenolic compounds and antioxidant properties of mango fruits. *Scientiae Horticulturae* 2011, 129:102-107
19. Lagogue M *et al.* Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activation SIRT1 and PGC-1 α . *Cell* 2006, 127: 1109-1122
- 20 20. Carles Cantó and Johan Auwerx. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr Opin Lipidol* 2009, 20(2): 98-105
21. Salminen A and Kaarniranta K SIRT1: Regulation of longevity via autophagy. *Cellular Signalling* 2009, 21(9):1356-60

REIVINDICACIONES

1. Un polvo de fruta Mangifera indica para su uso como agente activador de Sirtuina 1 en la prevención, tratamiento o mejora de afecciones o trastornos relacionados con la Sirtuina 1 en un individuo que lo necesita, en el que el polvo de fruta se administra a una dosis diaria de 20 mg hasta 4 g.
2. El polvo de fruta para su uso según la reivindicación 1, en el que el polvo de fruta se administra a una dosis diaria de 100 mg a 300 mg.
- 10 3. El polvo de fruta para su uso según la reivindicación 1 o 2 para reducir el riesgo de desarrollar obesidad, reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo II, reducir el riesgo de desarrollar niveles elevados de lípidos en sangre y/o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis y/o enfermedades cardiovasculares.
4. El polvo de fruta para su uso según la reivindicación 1 o 2 para mejorar y/o mantener una composición corporal saludable, para mejorar y/o mantener una administración saludable de glucosa o insulina, para mejorar y/o mantener un metabolismo lipídico saludable, para prevenir y/o tratar el sobrepeso, mantener un buen envejecimiento, mejorar y/o mantener una homeostasis energética saludable, proteger las células, reparar el ADN y/o mantener la potencia física y/o la masa muscular durante el envejecimiento.
- 15 5. El polvo de fruta para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el polvo de fruta se administra por vía oral 1-2 veces por día.
6. El polvo de fruta para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el polvo de fruta está presente en una composición, en el que la composición comprende además un agente adicional que activa la Sirtuina 1 o Sirtuina 3, preferentemente un agente derivado de las familias de Anacardiaceae, Capparidaceae, Ericaceae, Fabaceae, Lamiaceae, Polygonaceae, Rosaceae, Verbenaceae o Vitaceae; Capparis spinosa, Fragaraia vesca, Fragaria x vescana, Glycyrrhiza Glabra, Vitis vinifera; o un compuesto seleccionado entre buteína, fisetina, isoliquiritigenina, kaempferol, miricetina, oroxilina A, Vicenin 2, piceatannol, quercetina, resveratrol o viniferina o una combinación de los mismos.
- 25 7. El polvo de fruta para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el polvo de fruta está presente en una composición, en el que la composición comprende además un agente adicional capaz de mejorar el metabolismo y/o la protección celular, preferentemente seleccionado entre un agente antidiabético, un agente reductor de lípidos que reduce el LDL-C/TC/TG y/o un agente que aumenta el HDL-C, un agente que reduce la degradación muscular, un agente protector de células o un antioxidante, preferentemente, un agente prebiótico, un agente probiótico, una fibra, un polisacárido, un fitosterol, un extracto vegetal, un antioxidante, un lípido, un fosfolípido, un aminoácido, una proteína, un péptido, un agente de carga o un medicamento o un agente derivado de Anacardiaceae, Capparidaceae, Poaceae, Vitaceae, Vitis vinifera o Zea mays; o un compuesto seleccionado entre inhibidores de alfa amilasa, ácido alfa lipoico, berberina, beta glucanos, biguanidas, buteína, capsaicina, quitoson, ácido clorogénico, coenzima Q10, L-carnitina, creatina, crinamina, curcubitano, curcumina, damulina A y B, epigallocatequina-3-galato, fibratos, fisetina, galegina, genisteína, ginsenosido, glabridin glucomanano, inhibidores de la glucosidasa, hispidulina, hidroxitirosol, imino-azúcares, indol-3-carbinol, inositol, inulina, isoginkgetin, isoliquiritigenina, kaempferol, momordicosida A, L-arabinosa, licocalcona A, inhibidores de lipasa, luteolina, miricetina, nectandrina B, nootkatona, obovatol, ácidos grasos omega-3, oroxilina A, fitoestanol, fitoesteroles o sus ésteres, piceatannol, psyllium, pirroloquinolinquinona, quercetina, arroz de levadura roja, resveratrol, ácido rosmarínico, ácido salicílico, selenio, espinosida, estatinas, timoquinona, tocoferol, vicenina 2 o viniferina o una combinación de los mismos.
- 30 8. El polvo de fruta para su uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 comprendido en un producto alimenticio, suplemento dietético o medicamento.
9. El polvo de fruta para su uso según la reivindicación 8, que está en forma de formulación en polvo, un extracto concentrado, un chicle, una barra de chocolate, encapsulada en gelatina o en otros agentes gelificantes, tableta, productos lácteos, barra de cereal, barra de fruta, barrita energética, sustituto alimentario, batido, fruta en polvo, bebida con sabor, puré de fruta o cereales para el desayuno.
- 55 10. El polvo de fruta para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el polvo de fruta se envasa en un kit.

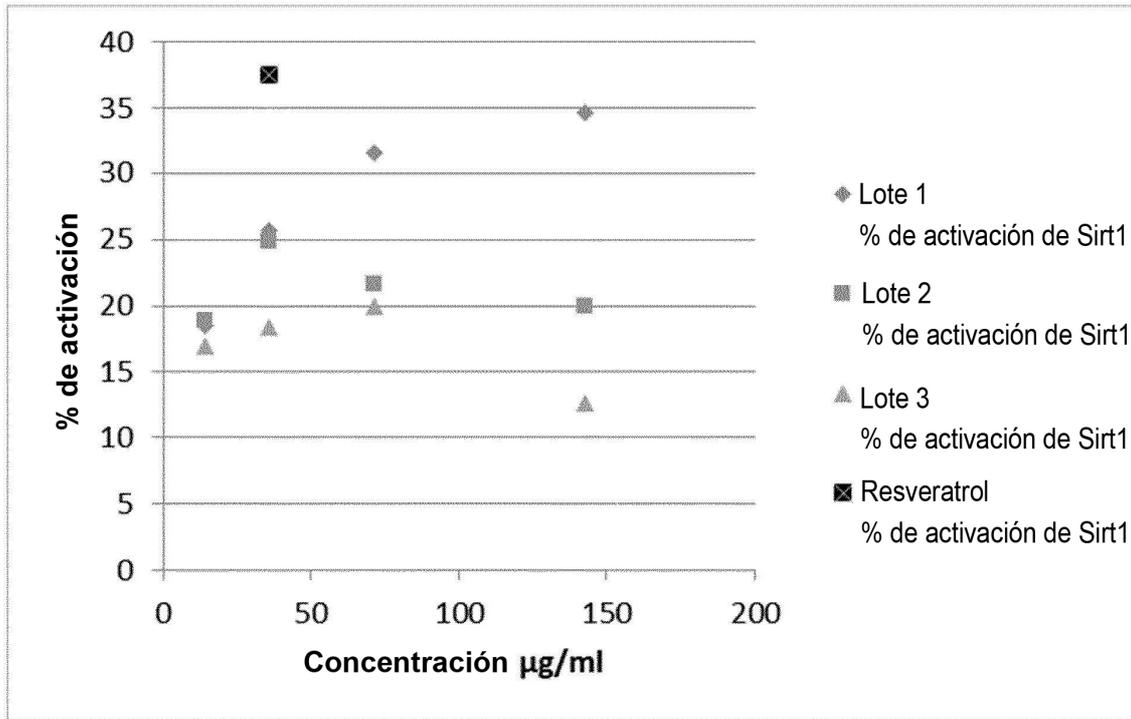


Fig. 1