

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 311**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/33</b>	(2006.01) <b>A61K 8/365</b>	(2006.01)
<b>A61P 37/04</b>	(2006.01) <b>A61K 8/60</b>	(2006.01)
<b>A61P 39/06</b>	(2006.01) <b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)
<b>A23K 20/105</b>	(2006.01) <b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)
<b>A23K 50/40</b>	(2006.01)	
<b>A23L 33/105</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/192</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/353</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/7048</b>	(2006.01)	
<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2012 PCT/EP2012/073383**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13079394**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2012 E 12790898 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2785203**

54 Título: **Incremento de la biodisponibilidad de los ácidos hidroxicinámicos**

30 Prioridad:

**28.11.2011 EP 11190863**

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

**24.05.2018**

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)  
Avenue Nestlé 55  
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**RENOUF, MATHIEU;  
WILLIAMSON, GARY;  
DIONISI, FABIOLA y  
POQUET, LAURE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 669 311 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**

Incremento de la biodisponibilidad de los ácidos hidroxicinámicos

5 La presente invención, se refiere, de una forma general, al sector de la nutrición, de la salud y del bienestar. Por ejemplo, la presente invención, se refiere a los ácidos hidroxicinámicos, y a sus beneficios para la salud. La presente invención, da a conocer composiciones, las cuales incrementan la biodisponibilidad y/o la bioeficacia de los ácidos hidroxicinámicos. En concordancia con la invención, esto puede lograrse procediendo a coadministrar por lo menos un conjugado glucósido de un flavonoide, con ácidos hidroxicinámicos.

10 Los ácidos hidroxicinámicos, son compuestos fenólicos altamente abundantes en nuestra dieta y, éstos, se encuentran, de una forma consabida, en las frutas, los vegetales y el café. La estimación de la ingesta diaria de ácidos hidroxicinámicos, podría ser muy alta 500 – 1000 mg/día), especialmente, entre los bebedores de café. Estudios realizados in vitro e in vivo, sugieren el hecho de que, el consumo de ácidos hidroxicinámicos, se encuentra asociado con unos efectos beneficiosos, debidos a su capacidad antioxidante [Natella F, et al., J Agric Food Chem 2002; 50:6211-6; Natella F, et al., Am J Clin Nutr 2007; 86:604-9; Poquet L, et al., Arch Biochem Biophys 2008; 476:196-204.].

20 Sin embargo, en humanos, el metabolismo de primer paso de los ácidos hidroxicinámicos, juega un rol interpretativo en la limitación de su biodisponibilidad. Las enzimas de fase II, en particular, se encuentran directamente involucradas en la inactivación de ácidos hidroxicinámicos dietéticos, mediante la formación de conjugados de sulfato, glucoronida ó aminoácido [Poquet L, et al., Biochem Pharmacol 2008; 75:1218-29]. Diversos estudios mecánicos en humanos e in vitro, mostraron el hecho de que, los hidroxicinamatos absorbidos, se metabolizan extensamente en el intestino y en el hígado, e identificaron a las sulfotransferasas (SULTs), como las enzimas metabólicas principales identificadas. Como consecuencia de ello, los conjugados de sulfato de ácidos hidroxicinámicos, son las formas principales detectadas en el plasma y la orina, en humanos, mientras que, se encuentran ácidos libres, en unos reducidos niveles. En los humanos, las SULTs citosólicas, consisten en 11 miembros, los cuales catalizan la sulfonación de compuestos endógenos y xenobióticos de bajo peso molecular [Blanchard RL et al., Pharmacogenetics 2004; 14:199-211]. Los sulfatos de ácidos hidroxicinámicos, son los productos principales formados en los homogeneizados, en el hígado y en el intestino humano, indicando el hecho de que, ambos órganos, contribuyen a la sulfonación de los ácidos hidroxicinámicos en humanos. La sulfonación, se encuentra orientada a los grupos hidroxilo fenólicos, los cuales son un determinante principal de la fuerte capacidad antioxidante de los ácidos hidroxicinámicos [Giacomelli C, et al., Redox Rep 2004; 9:263-9]. Así, de este modo, la sulfonación de los ácidos hidroxicinámicos, tiene un significativo impacto en su biodisponibilidad y reduciendo su bioeficacia.

35 Sin embargo, puesto que, los ácidos hidroxicinámicos, exhiben la beneficiosa capacidad antioxidante, sería deseable el poder tener una composición disponible, la cual permita incrementar la biodisponibilidad de los ácidos hidroxicinámicos.

40 Los presentes inventores, han abordado esta necesidad.

45 Era por consiguiente un objetivo de la presente invención, el mejorar el estado del arte, y el proporcionar una composición natural, la cual permita incrementar la biodisponibilidad de los ácidos hidroxicinámicos y, por consiguiente, que ésta exhiba una capacidad antioxidante mejorada.

50 Los presentes inventores, se sorprendieron, al ver que, éstos, podía lograr este objetivo, mediante el contenido de las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes, desarrollan de una forma adicional, la idea de la presente invención.

Los inventores, han demostrado los efectos inhibitorios de los flavonoides y sus conjugados, en la sulfatación de cinco ácidos hidroxicinámicos dietéticos, principales (los ácidos cafeico, dihidrocafeico, dihidroferúlico, ferúlico, e isoferúlico).

55 Se exhibieron los efectos inhibitorios de once agliconas flavonoides, en la sulfatación de los ácidos hidroxicinámicos, en los homogeneizados del intestino y del hígado humano. Se exhibió el efecto de los quercetina-3-glucurónido, quercetina-7-glucurónido y quercetina-3'-sulfato, los principales conjugados de quercetina, en el plasma humano, en la sulfatación, en los homogeneizados del hígado humano.

60 Se demostró, así mismo, el efecto inhibitorio de la luteolina, la quercetina y los conjugados de quercetina, en la sulfatación de los ácidos hidroxicinámicos, en la línea celular del hepatoma humano, HepG2, como un modelo para el hígado humano.

- 5 En base a estos descubrimientos, los inventores, creen que, la inhibición de las SULTs, es una posible estrategia para mejorar la biodisponibilidad de los ácidos hidroxicinámicos no conjugados, lo cual, a su vez, conduce a una bioeficacia mejorada. De una forma particular, las SULTs, pueden inhibirse, mediante dosis dietéticas de flavonoides, puesto que, las concentraciones locales de flavonoides, en el intestino, es mucho mayor que en el plasma. [Manach C, et al., Am J Clin Nutr 2005; 81:230S-42S].
- 10 El hígado humano, es otro importante lugar de sulfatación del ácido hidroxicinámico. Sin embargo, in vivo, los flavonoides, se metabolizan extensamente en conjugados.
- 15 Los inventores, han encontrado, ahora, el hecho de que, los conjugados de flavonoides, son así mismo inhibidores de sulfatación de los ácidos hidroxicinámicos, efectivos, después de la absorción intestinal.
- Al tener los flavonoides el potencial de modular la biodisponibilidad de los ácidos hidroxicinámicos, vía la inhibición de la SULT1A, en el intestino y el hígado humano, el co-consumo de ácidos hidroxicinámicos, conjuntamente con flavonoides, permite un incremento de la concentración de ácidos hidroxicinámicos no conjugados, en la circulación, y como consecuencia de ello, un incremento de la bioeficacia, subsiguientemente a la ingestión de ácidos hidroxicinámicos.
- 20 Por consiguiente, la presente invención, se refiere a una composición para su uso en el tratamiento, el alivio o la prevención de trastornos vinculados al estrés oxidativo, a los procesos inflamatorios y/ o a una respuesta inmune reducida, la cual comprende por lo menos un ácido hidroxicinámico dietético, y que comprende genisteína, daidzeína, apigenina, floretina, luteolina, quercetina, en combinación, y en donde, se añade por lo menos un conjugado glucósido de un flavonoide, a la composición la cual comprende el ácido hidroxicinámico, y en donde, el ácido hidroxicinámico dietético, es una combinación de ácido cafeico, ácido dihidrocafeico, ácido dihidroferúlico, ácido ferúlico, y ácido isoferúlico, y en donde, el conjugado glucósido de un flavonoide, se selecciona de entre el grupo consistente en conjugados glucósidos de quercetina.
- 25 Por ejemplo, el contenido de por lo menos un conjugado glucósido de un flavonoide y/o por lo menos uno de los ácidos hidroxicinámicos, puede enriquecerse mediante un factor de 1,2; 1,5; 1,7; 2; 5; ó 10.
- 30 El por lo menos un conjugado glucósido de un flavonoide, incrementará, entonces, la biodisponibilidad y la bioeficacia de los ácidos hidroxicinámicos, los cuales se consumen mediante la nutrición diaria.
- 35 Los inventores, han encontrado el hecho de que, un conjugado glucósido de un flavonoide, inhibe, por lo menos parcialmente, la sulfatación de los ácidos hidroxicinámicos dietéticos.
- Los inventores, han encontrado el hecho de que, la genisteína, la daidzeína, la apigenina, la floretina, la luteolina y la quercetina, eran particularmente efectivas bajo las condiciones sometidas a ensayo.
- 40 De una forma importante, los conjugados glucósidos de quercetina, son los conjugados glucósidos de un flavonoide, utilizados para el propósito de la presente invención.
- Como glucósidos, la ramnosa, la glucosa, la galactosa, la xilosa, la arabinosa, la fucosa, o las combinaciones de estos glucósidos, tal como, por ejemplo, un rutinósido, son los que pueden utilizarse.
- 45 Los ejemplos de los conjugados glucósidos de flavonoides, pueden ser la rutina (quercetina3-O-rutinósido).
- En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones, se administran en una cantidad suficiente como para curar o parar, por lo menos parcialmente, los síntomas de una enfermedad, y sus complicaciones. Una cantidad apropiada para cumplir con ello, es la que se define como "una dosis terapéuticamente efectiva". Las cantidades efectivas para este propósito, dependerán de un gran número de factores, los cuales son conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte, tales como los consistentes en la gravedad de la enfermedad y el peso y el estado general del paciente.
- 50 En las aplicaciones profilácticas, las composiciones en concordancia con la presente invención, se administran a un paciente susceptible de poder sufrir de una enfermedad en particular, o que de otro modo, se encuentre en riesgo de padecerla, en una cantidad suficiente como para reducir, por lo menos parcialmente, el riesgo de desarrollar una enfermedad. Dicha cantidad, se define como siendo "una dosis terapéuticamente efectiva". De nuevo, las cantidades precisas, dependen de un gran número de factores específicos del paciente, tales como los consistentes en el estado de salud del paciente y el peso.
- 55 Por ejemplo, la composición de la presente invención, puede comprender por lo menos un 1 mg de ácido hidroxicinámico, por lo menos 10 mg de ácido hidroxicinámico, o por lo menos 50 mg de ácido hidroxicinámico, por servicio.
- 60
- 65

Por ejemplo, la composición de la presente invención, puede comprender por lo menos 10 mg, por lo menos 100 mg, o por los menos 1000 mg de flavonoide y/o sus conjugados, por servicio.

5 El por lo menos un conjugado glucósido de un flavonoide, puede proporcionarse en cualquier forma, tal como, por ejemplo, como compuestos químicamente sintetizados, o como compuestos purificados a partir de fuentes naturales.

Se prefiere, no obstante, el hecho de que se añada, a la composición, por lo menos un conjugado glucósido de un flavonoide, en forma de un producto alimenticio natural, o de un extracto de éste. Esto evidenciará la naturalidad de la composición.

10 Las fuentes naturales del por menos un conjugado glucósido de un flavonoide, pueden seleccionarse de entre el grupo consistente en el té negro o verde, las alcaparras, el apio de monte, las manzanas, la cebolla, de una forma particular, la cebolla roja, las uvas rojas, los frutos cítricos, el tomate, el brócoli, la frambuesa, el arándano de pantano, el arándano rojo, el arándano agrio, la grosella, las bayas de serbal, las bayas de Espino cervical de mar, la camarina negra, el higo chumbo espinoso, o una combinación de entre éstos.

15 De una forma similar, el ácido hidroxicinámico, puede también proporcionarse en cualquier forma, tal como, por ejemplo, como compuestos químicamente sintetizados o como compuestos purificados a partir de fuentes naturales. También aquí, se prefiere el hecho de que, el ácido hidroxicinámico se proporcione como un producto natural o como un extracto de éste.

Por ejemplo, los ácido hidroxicinámicos, pueden obtenerse a partir del café, del cacao, de vegetales o de frutas, o proporcionarse como éstos.

20 El ácido hidroxicinámico, es un ácido hidroxicinámico dietético, el cual consiste en una combinación de ácido cafeico, ácido dihidroferúlico, ácido ferúlico, ácido isoferúlico.

La composición de la presente invención, es para el uso en el tratamiento, la prevención, el alivio o los trastornos vinculados al estrés oxidativo, los procesos inflamatorios y/o una reducida respuesta inmune.

30 Estos trastornos, pueden seleccionarse de entre el grupo consistente en la hiperglicemia, la diabetes mellitus del tipo 2, los trastornos cardiovasculares, las respuestas inmunes y / o inflamatorias agudas, los daños en las células de la piel, provocados por la radiación ultravioleta (UV), por un envejecimiento celular acelerado, y por combinaciones de éstos.

35 La composición, puede ser cualquier composición apropiada para el uso humano o animal. Así, por ejemplo, la composición, puede seleccionarse de entre el grupo consistente en los productos alimenticios, las bebidas, los productos alimenticios para animales de compañía, los nutracéuticos, los aditivos alimenticios, o los productos cosméticos.

40 Como tal, la composición, puede administrarse a humanos o a animales, tales como, por ejemplo, animales de compañía, tales como los gatos y los perros. La composición, puede consumirse en cualquier momento del día. Es preferible, no obstante, el hecho de administrar las composiciones de la presente invención, por la mañana, para preparar el cuerpo para los retos del día.

45 Para asegurar una buena protección del cuerpo, durante el transcurso de todos los días, puede ser así mismo preferible, el consumir la composición de la presente invención, durante el día, tal como, por ejemplo, con las comidas. Como tales, las composiciones de la presente invención, pueden administrarse por la mañana, en el momento del almuerzo o comida, y por la noche.

50 Otras ventajas y características de la presente invención, resultarán evidentes, a partir de los Ejemplos Comparativos y de las Figuras que se facilitan a continuación. La figura 1 A y B, muestra el efecto inhibitorio de la luteolina, la quercetina, los conjugados de quercetina, o la sulfatación de ácido cafeico (A) y de ácido ferúlico (B), en las células HepG2. Los ácidos cafeico y ferúlico (10 µM), se incubaron en presencia de luteolina, quercetina, o conjugados de quercetina, durante 4 horas.

Ejemplos comparativos:

60 1.1 Inhibición de la sulfatación de los ácidos hidroxicinámicos, mediante flavonoides, en el hígado e intestino humanos S9.

La mezcla de incubación, en un volumen final de 50 µl, consistía en 100 mM tampón fosfato potásico (pH 7,4), con 100 µM vitamina C, 100 µM PAPS, y 1 mM DTT. Los homogeneizados del hígado humano S9, e intestinales S9, se utilizaron a razón de 1 mg/ml y 0,4 mg/ml, respectivamente. Se añadieron los flavonoides, procedentes de una solución stock, disuelta en DMSO, con una concentración final equilibrada a un 0,2%. Se procedió a disolver, en

agua, quercetina-3-glucurónido, quercetina-7-glucurónido y quercetina-3'-sulfato. Después de una preincubación de un transcurso de tiempo de 15 minutos, se procedió a iniciar la reacción, mediante la adición de ácidos cinámicos 10  $\mu\text{M}$  y ácidos hidroxycinámicos 25 mM, procedentes de una solución stock en DMSO 50 mM. Con objeto de inhibir la hidrólisis de los glucurónicos de quercetina, en algunos análisis, se procedió a añadir sacarolactona 5 mM. Después de una incubación de 30 minutos, en un baño de agua caliente, a una temperatura de 37°C, se paró la reacción, mediante la adición de 10  $\mu\text{l}$  de acetonitrilo enfriado con hielo, con un contenido de HCl 500 mM. Los controles, se trataron mediante unas condiciones idénticas, y éstas consistían en muestras de DMSO al 2 % (concentración final), añadidas al tampón. Las muestras, se almacenaron a una temperatura de -70 °C, hasta el análisis.

## 1.2. Cultivo de células HepG2

Se procedió a cultivar, de una forma rutinaria, las células HepG2, en frascos de cultivo de 75 cm<sup>2</sup>, a una temperatura de 17°C, en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> / O<sub>2</sub> al 5%. El medio de cultivo, consistía en el medio esencial mínimo de Eagle (EMEM-[de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a Eagle Minimum Essential Medium-]), suplementado con suero bovino fetal al 10% (de la firma Sigma-Aldrich), y penicilina/estreptomicina en una concentración de 100U/ml. La totalidad de los experimentos, se llevaron a cabo mediante pasos de células HepG2, entre los pasos 80 a 95. Para los estudios metabólicos, las células HepG2, se sembraron en placas de 12 pozos, a una densidad celular de 2 x 10<sup>5</sup> por pozo. Se dejó que, las monocapas celulares, crecieran durante un transcurso de tiempo de 16 horas, antes de que éstas se utilizaran para los experimentos. Los experimentos con ácidos hidroxycinámicos, se llevaron a cabo en medio exento de suero, con 100  $\mu\text{M}$  vitamina C, y 1,8 mM CaCl<sub>2</sub>, ajustado a un pH de 6,5. Se procedió a añadir los ácidos cinámicos (10  $\mu\text{M}$ ) y los ácidos dihidrocinámicos (25  $\mu\text{M}$ ), de procedencia de una solución stock 50  $\mu\text{M}$  en DMSO. Se procedió, así mismo, a disolver quercetina y luteolina (5 mM), en DMSO, al medio, para proporcionar una concentración final del 0,25%. Se procedió, a continuación, a añadir 0,4 ml de ácidos hidroxycinámicos, con inhibidores, o sin ellos, a las células HepG2, y se incubaron, durante 4 horas, a una temperatura de 37°C. El medio de incubación, se recolectó entonces, y se acidificó con 1 mM vitamina C, y se secó, bajo la acción de vacío. El residuo, se extrajo mediante sonicación (ultrasonidos), durante un transcurso de tiempo 5 minutos, y éste se agitó durante un transcurso de tiempo de 1 minuto, en primer lugar, con 500  $\mu\text{l}$  de acetonitrilo, seguido de 500  $\mu\text{l}$  de metanol. Los extractos, se combinaron y se centrifugaron, a 17.000 g, durante 10 minutos. El sobrenadante, se evaporó bajo la acción del vacío. Previamente al análisis de HPLC, el residuo seco, se redisolvió en 100  $\mu\text{l}$  de la fase móvil inicial.

## 1.3. Metodología de HPLC para ácidos hidroxycinámicos

Se procedió a llevar a cabo ensayos de HPLC, mediante la utilización de un sistema de cromatografía líquida, de la serie Agilent 1200. Para los análisis de los ácidos consistentes en el ácido cafeico, el ácido ferúlico, el ácido isoferúlico, el ácido dihidroferúlico y sus conjugados, se procedió a llevar a cabo una cromatografía, mediante una columna XDB-C18 (4,6 x 150 mm, 5  $\mu\text{M}$ ). La fase móvil, consistía en 20 mM formiato amónico, pH 2,8 (A) y metanol (B). Para el análisis del ácido cafeico y conjugados, se procedió a eluir, a razón de 1 ml / minuto, con un porcentaje del 5 al 25 % de B, en 20 minutos, seguido de un 80 % de B, en 2 minutos, y de nuevo, un 5 % de B, durante 3 minutos. Para el análisis de los ácidos ferúlico y isoferúlico, y sus conjugados, el gradiente, era de un 10 % a un 20 %, de B, en 10 minutos, a un 60 % de B, en 15 minutos, a continuación, se ajustó a un 80 % de B, durante 2 minutos, y de nuevo, a un 10 % de B, durante 3 minutos, a 1 ml/minuto. El análisis del ácido dihidroferúlico y sus conjugados, se llevó a cabo, a razón de 1 ml/minuto, con un porcentaje del 10 % al 20 % de B, en 15 minutos, a un 60 % de B, en 10 minutos, hasta un 80 % de B, durante 2 minutos, y finalmente, a un 10 % de B, durante 3 minutos. Para el ácido dihidrocafeico y conjugados, los análisis, se llevaron a cabo en una columna Zorbax XDB-C18 (4,6 x 50 mm, 1,8  $\mu\text{M}$ ), con 20 mM formiato amónico, a un pH 4,5 (A), y metanol (B), como la fase móvil. El gradiente, comenzó con un porcentaje del 3 % (B), mantenido durante un tiempo de 15 minutos, seguido de un incremento del 40 % de B, en 5 minutos, y a continuación, se retornó aun 3 de B, durante un tiempo de 5 minutos. Las muestras, se centrifugaron, y 25  $\mu\text{l}$  del sobrenadante, se inyectó en la columna. La detección UV, se llevó a cabo a 280 nm y 30 nm, mediante la utilización un detector de matriz de fotodiodos. Los ácidos cafeico, ferúlico e isoferúlico, se cuantificaron a 310 nm, y el ácido dihidroferúlico y el ácido dihidrocafeico, a 280 nm.

## 2. Resultados

El efecto inhibitorio (IC<sub>50</sub>) de los flavonoides y sus conjugados, se muestran en la Tabla 1, 2 y 3.

Tabla 1. Inhibición de la sulfatación de los ácidos cafeico y ferúlico, mediante flavonoides, en el intestino humano S9

5	Flavonoides	IC <sub>50</sub> (μM) para la inhibición de la sulfatación del	
		Ácido cafeico	Ácido ferúlico
	Apigenina	0,96	2,3
	Luteolina	1,3	3,0
	Camferol	2,5	3,8
10	Isoramnetina	4,4	4,7
	Quercetina	4,2	5,2
	Hesperetina	3,5	5,1
	Genisteína	0,77	1,5
	Daidzeína	0,72	2,3
15	(+)-Catequina	5,8	7,0
	(-)-Epicaterina	7,6	11
	Floretina	0,84	2,3

Tabla 2. Inhibición de la sulfatación de los ácidos cafeico y ferúlico, mediante flavonoides, en el hígado humano S9

25	Flavonoides	IC <sub>50</sub> (μM) para la inhibición de la sulfatación del	
		Ácido cafeico	Ácido ferúlico
	Apigenina	0,46	0,88
	Luteolina	0,08	0,53
	Camferol	0,92	3,9
	Isoramnetina	2,0	3,7
30	Quercetina	0,41	0,64
	Hesperetina	4,3	5,3
	Genisteína	0,59	1,0
	Daidzeína	0,65	0,62
	(+)-Catequina	4,2	4,4
35	(-)-Epicaterina	7,4	7,3
	Floretina	0,99	1,0

Tabla 3. Inhibición de la sulfatación de los ácidos cafeico y ferúlico, mediante conjugados de quercetina, en el hígado S9

45	Conjugado	IC <sub>50</sub> (μM) para la inhibición de la sulfatación del	
		Ácido cafeico	Ácido ferúlico
	Quercetina-3-glucurónido	11	12
	Quercetina-7-glucurónido	9,6	8,0
	Quercetina-3'-sulfato	6,6	6,7

50 Se encontró que, los flavonoides, son potentes inhibidores de la sulfatación del ácido hidroxicinámico. Los isoflavonoides, eran los inhibidores más potentes en el intestino S9, mientras que, la quercetina y la luteolina, eran los inhibidores más efectivos en el hígado S9. Los conjugados de quercetina, como las formas encontradas en la sangre, eran también efectivas, con unos valores de IC<sub>50</sub> en el rango micromolar inferior.

55 El efecto de los flavonoides y conjugados, en la sulfatación de los ácidos hidroxicinámicos, en células HepG2, se encuentran recopilados en la Figura 1A y 1B.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Composición para su uso en el tratamiento, el alivio o la prevención de trastornos vinculados al estrés oxidativo, a los procesos inflamatorios y/o a una respuesta inmune reducida, la cual comprende por lo menos un ácido hidroxicinámico dietético, y que comprende genisteína, daidzeína, apigenina, floretina, luteolina, quercetina, en combinación, y en donde, se añade por lo menos un conjugado glucósido de un flavonoide, a la composición la cual comprende el ácido hidroxicinámico, y en donde, el ácido hidroxicinámico dietético, es una combinación de ácido cafeico, ácido dihidrocafeico, ácido dihidroferúlico, ácido ferúlico, y ácido isoferúlico, y en donde, el conjugado glucósido de un flavonoide, se selecciona de entre el grupo consistente en conjugados glucósidos de quercetina.
- 10 2.- Composición para su uso según la reivindicación 1, en donde, el por lo menos un conjugado glucósido de un flavonoide, de añade, a la composición, en la forma de un producto alimenticio natural o de un extracto de éste.
- 15 3.- Composición para su uso según la reivindicación 2, en donde, el alimento natural, se selecciona de entre el grupo consistente en el té negro o verde, las alcaparras, el apio de monte, las manzanas, la cebolla, de una forma particular, la cebolla roja, las uvas rojas, los frutos cítricos, el tomate, el brócoli, la frambuesa, el arándano de pantano, el arándano rojo, el arándano agrio, la grosella, las bayas de serbal, las bayas de espinillo, la camarina negra, el higo chumbo espinoso, o una combinación de entre éstos.
- 20 4.- Composición para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde, los trastornos vinculados al estrés oxidativo, los procesos inflamatorios y/o una respuesta inmune, se seleccionan de entre el grupo consistente en la hiperglicemia, la diabetes mellitus del tipo 2, los trastornos cardiovasculares, las respuestas inmunes y / o inflamatorias agudas, los daños en las células de la piel, provocados por la radiación ultravioleta (UV), por un envejecimiento celular acelerado, y por combinaciones de éstos.
- 25 5.- Composición para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde, la composición, se selecciona de entre el grupo consistente en los productos alimenticios, las bebidas, los productos alimenticios para animales de compañía, los nutracéuticos, los aditivos alimenticios, o los productos cosméticos.
- 30 6.- Composición para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, a ser administrada por la mañana.
- 35 7.- Composición para su uso en el tratamiento o la prevención de los daños oxidativos, para propósitos cosméticos, el cual comprende por lo menos un ácido hidroxicinámico dietético, y que comprende genisteína, daidzeína, apigenina, floretina, luteolina, quercetina, en combinación, y por lo menos un conjugado glucósido de un flavonoide, en donde, la composición, debe administrarse oralmente, y en donde, la composición, se encuentra enriquecida mediante por lo menos un conjugado glicósido de un flavonoide y/o por lo menos un ácido hidroxicinámico, comparado con el contenido natural de conjugados glucósidos de flavonoides y/o ácidos hidroxicinámicos, de dicha composición, en donde, el ácido hidroxicinámico dietético, es una combinación de ácido cafeico, ácido dihidrocafeico, ácido dihidroferúlico, ácido ferúlico, y ácido isoferúlico, y en donde, el conjugado glucósido de un flavonoide, se selecciona de entre el grupo consistente en conjugados glucósidos de quercetina.
- 40

Figura 1 A

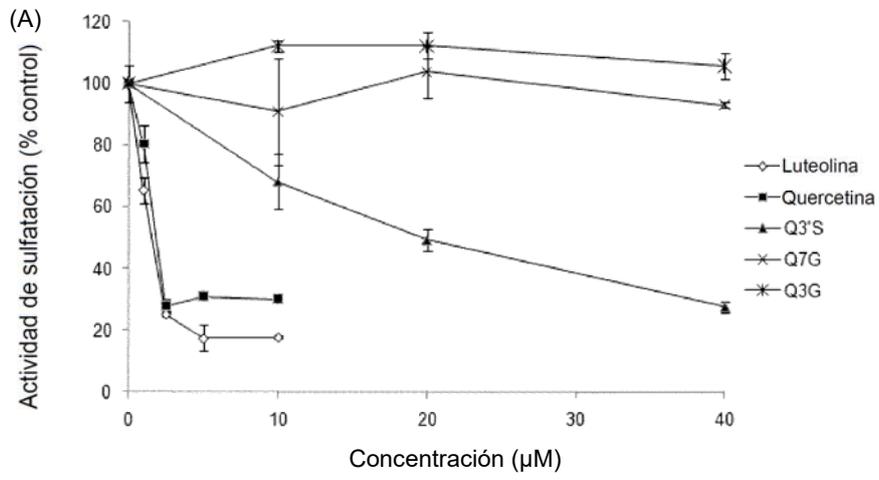


Figura 1 B:

