

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 296**

51 Int. Cl.:

A61K 36/63	(2006.01)
A61K 36/87	(2006.01)
A61K 31/353	(2006.01)
A61K 31/05	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61Q 5/00	(2006.01)
A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 8/27	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01)
A23L 33/105	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/EP2014/055162**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14140312**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14718005 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2968428**

54 Título: **Composición a base de flavonoides para uso farmacéutico, nutricional o cosmético con acción antioxidante potenciada**

30 Prioridad:

15.03.2013 IT MI20130397

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

26.09.2018

73 Titular/es:

**GIULIANI S.P.A. (100.0%)
Via P. Palagi 2
20129 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**GIULIANI, GIAMMARIA;
BENEDUSI, ANNA;
MARZANI, BARBARA;
MASCOLO, ANTONIO;
LIMITONE, ANTONIO y
BARONI, SERGIO**

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 683 296 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición a base de flavonoides para uso farmacéutico, nutricional o cosmético con acción antioxidante potenciada

5

Campo de la invención

[0001] El objeto de la presente invención es una composición a base de flavonoides para uso farmacéutico, nutricional o cosmético que tiene una acción antioxidante potenciada contra los radicales libres.

10

Técnica anterior

[0002] Numerosos estudios demuestran que los flavonoides, compuestos polifenólicos presentes en la naturaleza como metabolitos secundarios en las plantas, poseen una capacidad antioxidante elevada contra los radicales libres de oxígeno (ROS), una causa bien conocida de enfermedades degenerativas. Por lo tanto, los flavonoides están indicados en diversas aplicaciones en el campo de la medicina, con fines terapéuticos y preventivos, por ejemplo, en el tratamiento y prevención de trastornos cardiovasculares.

15

[0003] En la patente EP1328268 B1, el mismo solicitante, habiendo resumido varios de estos estudios como técnica anterior, describe una composición para uso farmacéutico o dietético que tiene actividad antioxidante, que contiene como principio activo una combinación de los flavonoides catequina y quercetina, en una relación molar en un intervalo de 6:1 a 3:1, respectivamente. En particular, esta combinación de los dos flavonoides se obtiene de un extracto de una mezcla de partes específicas de *Vitis vinifera*, es decir, las semillas y las hojas, que contiene un promedio de aproximadamente 7,5 g de catequina y 1,5 g de quercetina por 100 g de extracto. Entre los usos indicados para esta composición antioxidante, la patente propone el uso como inhibidor de la agregación plaquetaria en el tratamiento y prevención de los trastornos cardiovasculares, el tratamiento y la prevención del deterioro mental en la vejez, y el tratamiento y prevención del envejecimiento de la piel.

20

25

[0004] La solicitud de patente francesa 2947179 describe una composición que tiene propiedades antioxidantes que comprenden polifenoles obtenidos de una mezcla de un extracto de uva rico en el flavonoide resveratrol y extracto de piel (epicarpio o exocarpio) de olivos que es rico en ácido maslínico, un triterpenoide $C_{30}H_{48}O_4$, descrito allí como un inhibidor de proteasas; selenio inducido en proteínas de la alga espirulina; vitamina E; la enzima superóxido dismutasa (SOD).

30

Descripción de la invención

[0005] Esta solicitud de patente compara la capacidad antioxidante, o coeficiente, de dichos polifenoles incluidos en la composición, tomada como tal, es decir, sustancialmente resveratrol y ácido maslínico en mezcla entre sí, y de la propia composición, definida en esta prueba (ver el gráfico en la Figura 1) como un cóctel, es decir, como una mezcla de todos los ingredientes mencionados, y se encuentra que esta capacidad antioxidante aumenta mediante la adición de los polifenoles de los otros ingredientes. De acuerdo con la presente invención, ahora se encuentra que los extractos de *Vitis vinifera* que contienen polifenoles seleccionados, tales como un extracto de una mezcla de semillas y hojas que contiene una combinación de catequina y quercetina en una relación molar dentro de un intervalo definido como se describe en el documento EP1328268, son capaces de expresar una acción antioxidante sinérgicamente potenciada si un extracto de hojas del olivo *Olea europaea* L. que tiene un contenido de hidroxitirosol de entre el 1 % y el 30 % en peso del extracto se combina con estos extractos.

40

45

[0006] Como alternativa, la divulgación proporciona el uso de mezclas análogas de los polifenoles catequina, quercetina e hidroxitirosol presentes en estos extractos, de acuerdo con las mismas cantidades.

50

[0007] El objeto de la presente invención es, por tanto, una composición para uso farmacéutico o nutricional o cosmético, que posee actividad antioxidante contra radicales libres, que comprende:

- a) un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 6:1 a 3:1, respectivamente, o
- a') un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 4:1, respectivamente, o
- a'') una mezcla de extractos de *Vitis vinifera* a) y a'), o
- a''') una mezcla de catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 3:1, respectivamente,

55

60

junto con

- b) un extracto de hoja de olivo, *Olea europaea* L., con un contenido de hidroxitirosol comprendido entre el 1 % y el 30 % en peso del extracto, o

65

- b') hidroxitirosol en una cantidad igual a la contenida en el extracto b). Por lo tanto, las realizaciones preferidas de la invención son las siguientes composiciones, con referencia a dichos extractos a), a'), a'') de *Vitis vinifera*, y

b) de olivo, *Olea europaea* L.:

5 a) + b)
a') + b)
a'') + b),

o las siguientes composiciones, con referencia a los ingredientes a''') y b'):

10 a''') + b)
a) + b')
a') + b')
a'') + b')
a''') + b')

15 **[0008]** En la realización que proporciona a''): una mezcla de extractos de *Vitis vinifera* a) y a'), están presentes catequina y quercetina preferiblemente en la composición en una relación molar generalmente dentro de un intervalo de 7:1 a 3:1, respectivamente.

20 **[0009]** De acuerdo con una realización diferente de la invención, la composición también comprende: c) selenio, preferiblemente en forma de levadura enriquecida con selenio.

[0010] Otras realizaciones de la invención pueden comprender otros compuestos conocidos que tienen actividad antioxidante, por ejemplo zeaxantina, rutina, ácido ascórbico, vitamina E, zinc, cobre.

25 **[0011]** Dicho b) extracto de hoja de olivo, *Olea europaea* L., tiene un contenido de hidroxitirosol en un intervalo del 1 % al 30 % en peso del extracto, preferiblemente del 5 % al 30 %, aún más preferiblemente de al menos el 10 %.

30 **[0012]** Como referencia bibliográfica para caracterizar el b) extracto de hoja de olivo, *Olea europaea* L., según la composición de la invención, se puede citar a Benavente-García et al., Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves, *Food Chemistry*, vol. 68, n° 4, págs. 457-462, 2000, en donde se describe una mezcla de los siguientes flavonoides con el contenido de porcentaje absoluto relacionado en base seca (% ds):

Hidroxitirosol	1,46
Tirosol	0,71
Catequina	0,04
Ácido cafeico	0,34
Ácido vainílico	0,63
Vanilina	0,05
Rutina	0,05
Luteolin-7-glucósido	1,38
Verbascosida	1,11
Apigenin-7-glucósido	1,37
Diosmetin-7-glucósido	0,54
Oleuropeína	24,54
Luteolina	0,21
Diosmetina	0,05

35 **[0013]** Dicho a) extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera* que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar de catequina/quercetina en un intervalo de 6:1 a 3:1 es preferiblemente un extracto seco que tiene un contenido total de polifenol superior al 60 %, y el 15-20 % de proantocianidinas oligoméricas (OPC), obtenidas usando etanol/agua como disolvente de extracción.

40 **[0014]** El a') extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera* que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar de catequina/quercetina en un intervalo de 7:1 a 4:1 es preferiblemente un extracto seco que tiene un contenido total de polifenol superior al 95 %, y proantocianidinas oligoméricas (OPC) superiores al 30 %, y la extracción con un disolvente de etanol/agua.

45 **[0015]** Un extracto preferido según a) y a') se toma de semillas y hojas de *Vitis vinifera* que contienen una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar de aproximadamente 5:1, respectivamente.

[0016] A continuación, se describen varios ejemplos no limitantes de la composición de acuerdo con la invención, formulados para uso oral o tópico.

50 **[0017]** El uso tópico proporciona una aplicación de la composición sobre la piel o el cabello.

[0018] En los ejemplos que siguen, cada extracto de principio activo de acuerdo con la invención se identifica por los símbolos a), a'), b) y c) como se ha definido anteriormente más en general.

Ejemplo 1

5

[0019]

PRODUCTO DIETÉTICO- COMPRIMIDO - Composición a') + b) + c)

Ingrediente	cantidad um
L-metionina granular	300 mg
Triclorhidrato de espermidina	0,50 mg
Zeaxantina	2,00 mg
Rutina	2,50 mg
D-pantotenato de calcio	9,0 mg
d-Biotina	0,050 mg
Ácido ascórbico	90,0 mg
Acetato de vitamina E	15,0 mg
Clorhidrato de piridoxina	2,43 mg
Bisglicinato de zinc	26,6 mg
Bisglicinato de cobre	4,0 mg
Ácido fólico	0,30 mg
Extracto seco de Vitis vinifera L., ingrediente a')	60,0 mg
Extracto de olivo Olea europaea L., ingrediente b)	10,0 mg
Ingrediente de levadura enriquecido con selenio c)	15,0 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Fosfato dicálcico	25,0 mg
Celulosa microcristalina	65,0 mg
Estearato de magnesio	8,0 mg
Dióxido de silicio	5,0 mg

Ejemplo 2

10

[0020]

PRODUCTO DIETÉTICO - COMPRIMIDO - Composición a) + b)

Ingrediente	cantidad um
Extracto seco de Vitis vinifera, a)	30,0 mg
Extracto de olivo Olea europaea L., b)	10,0 mg
Fosfato dicálcico	300,0 mg
Celulosa microcristalina	300,0 mg
Mezcla de mono, di y triglicéridos del ácido behénico	8,0 mg
Dióxido de silicio	5,0 mg

Ejemplo 3

15

[0021]

PRODUCTO DIETÉTICO - CÁPSULA DE GELATINA DURA - Composición a') + b)

Cada cápsula de gelatina dura contiene:	cantidad um
Extracto seco de Vitis vinifera L., a')	30,0 mg
Extracto de olivo Olea europaea L., b)	5,0 mg
Maltodextrina	50,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Dióxido de silicio	3,0 mg
Gelatina natural	Cubierta exterior

Ejemplo 4

20

[0022]

PRODUCTO DIETÉTICO - GRANULADO ORAL - Composición a') + b)

Cada bolsita contiene:	cantidad um
Extracto seco de Vitis vinifera L., a')	40,0 mg
Extracto de olivo Olea europaea L., b)	10,0 mg
Fructosa	0,445 g
Maltodextrina	1,50 g
Condimento	10,0 mg
Sucralosa	0,005 mg

Ejemplo 5

[0023]

CHAMPÚ - Composición a') + b)	
Ingrediente (nombre INCI)	cantidad p/p (%)
Laureth sulfosuccinato disódico	1,00-5,00
Laureth sulfato de magnesio	5,00-9,00
Cocoato de PEG-7 glicerilo	0,50-1,00
Cocamida MIPA	0,50-2,00
Palmato de Peg-200 glicerilo hidrogenado	0,50-2,00
Polyquaternium-10	0,10-0,50
EDTA tetrasódico	0,05-0,20
Lauroil sarcosinato de sodio	1,00-4,00
EDTA tetrasódico	0,05-0,20
Extracto seco de Vitis vinifera L., a')	0,12-0,03
Extracto de olivo Olea europaea L., b)	0,04-0,005
BHA	0,005-0,015
Proteína de trigo undecilenoil de potasio	0,50-1,00
Feniltrimeticona	0,5-1,50
Silicona Quaternium-15	0,01-0,07
Laureth-4	0,01-0,80
Fragancia	0,10-0,80
Diestearato de glicol	0,50-1,00
Laureth-7	0,50-0,80
Cocofoacetato de sodio	0,05-3,00
Cocamidopropil betaína	0,01-2,00
Laureth sulfato de sodio	0,01-3,00
Hidroximetilglicinato de sodio	0,20-0,45
Ácido benzoico	0,005-0,10
Hidróxido de sodio	c.s.
Ácido cítrico	c.s.
Agua	cantidad suficiente hasta 100,00

5

Ejemplo 6

[0024]

PRODUCTO DE PROTECCIÓN MEDIA DE CUIDADO SOLAR - Composición a') + b)	
Ingrediente (nombre INCI)	cantidad p/p (%)
Propilenglicol	1,00-5,00
Benzoato de alquilo C12-15	5,00-7,00
Metoxicinamato de etilhexilo	3,00-7,00
Extracto seco de Vitis vinifera L., a')	0,12-0,03
Extracto de olivo Olea europaea L., b)	0,04-0,005
Isostearato de isostearilo	2,00-8,00
Copolímero de estireno/acrilato	1,00-5,00
Polímero reticulado de acrilato/alquil acrilato C10-30	0,05-0,70
Cocoato de butilen glicol	1,00-5,00
Butil metoxidibenzoilmetano	1,00-5,00
Dietilamina hidroxibenzoil hexil benzoato	1,00-5,00
Etilhexil triazona	1,00-5,00
Octocrileno	1,00-5,00
PPG-15 estearil éter	1,00-5,00
Siringilideno malonato de dietilhexilo	0,10-1,00
Sorbitil furfural	0,05-0,10
Etilhexilglicerina	0,15-0,60
PEG fosfato de poliperfluoroetoximetoxi difluoroetilo	0,2-1,50
Fragancia	0,1-0,5
Fenoxietanol	0,80-1,00
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua	c.s. hasta 100,00

10

Ejemplo 7

[0025]

LOCIÓN CONTRA LA PÉRDIDA DE CABELLO - Composición a') + b)	
Componente (nombre INCI)	cantidad p/p (%)

Alcohol desnat.	10,00-30,00
EDTA disódico	0,025-0,20
Extracto seco de Vitis vinifera L., a')	0,12-0,03
Extracto de olivo Olea europaea L., b)	0,04-0,005
Biotina	0,001-0,005
Fragancia	0,30
Extracto de hoja de Ajuga reptans	0,01-0,05
Pantotenato de calcio	0,05-0,40
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	0,20-1,00
Agua	c.s. hasta 100,00

Ejemplo 8

[0026]

5

CREMA FACIAL - Composición a) + b) + c)

Ingrediente (nombre INCI)	cantidad p/p (%)
Glicerina	2,00-5,00
Diglicerina	0,20-2,00
Alcohol cetearílico	0,20-2,50
Cetearil glucósido	0,20-2,50
Estearato de PEG-100	0,20-1,00
Sorbitil furfural	0,5-1,00
Diacetato de glutamato tetrasódico	0,10-0,50
Extracto seco de Vitis vinifera L., a)	0,24-0,06
Extracto de olivo Olea europaea L., b)	0,04-0,01
Levadura enriquecida con selenio, ingrediente c)	0,06-0,015
Manteca de palma	0,50-3,00
Aceite de onagra hidrogenado	0,50-3,00
Octildodecanol	0,50-3,00
Aceite de ricino hidrogenado	1,00-4,00
Cocoato de etilhexilo	1,00-4,00
Polímero reticulado de acrilatos/alquil acrilato C10-30	1,00-2,00
Butyrospermum parkii	1,00-5,00
Beta sitosterol	0,10-0,50
Tocoferol	0,05-0,20
Dimeticona	0,50-1,50
Polímero reticulado de dimeticona	0,10-1,50
Etilhexilglicerina	0,25-0,50
Fenoxietanol	0,50-0,99
Fragancia	c.s.
Agua	c.s. hasta 100,00

PARTE EXPERIMENTAL - prueba CARO

Método

10 [0027] La actividad antioxidante se midió como CARO (capacidad de absorción de radicales de oxígeno) de acuerdo con la siguiente prueba.

15 [0028] La prueba CARO se realizó de acuerdo con el método descrito por Ou, Hampsch-Woodill y Prior, "Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe", J Agric Food Chem 49 (10): 4619-26, (2001), con una serie de modificaciones según lo descrito por Duais, Müller et al. (2009). La sonda fluorescente utilizada fue fluoresceína diluida en PBS (solución salina tamponada con fosfato) (75 mmol/l, pH 7,4). Para los análisis se usó una solución de trabajo equivalente a 1,2 µmol/l, una preparación fresca a partir de una solución madre de 120 µmol/l almacenada en un refrigerador. Los filtros utilizados en el lector de microplacas fueron un filtro de 485 nm (excitación) y un filtro de 520 nm (emisión). La reacción se realizó en PBS 75 mmol/l (pH 7,4).

20 [0029] Se pipeteó lo siguiente en cada pocillo de la microplaca: 10 µl de muestra acuosa diluida como se describe a continuación, 100 µl de PBS y 25 µl de la solución de fluoresceína (1,2 µmol/l) y precalentada durante 10 minutos a 37 °C. El agua se usó como blanco y control experimental. Sin embargo, para la curva de calibración, se usó Trolox (0,1-2,5 mmol/l) como patrón. La reacción comienza con la adición de una solución 129 mmol/l de AAPH (diclorhidrato de 2,2'-azobis (2-amidino-propano)) en PBS, recién preparado y refrigerado en hielo, y la medición posterior de la fluoresceína durante 2 horas a 37 °C. Para comprobar la fotoestabilidad de la fluoresceína, se añadió el mismo volumen de PBS a algunos de los pocillos.

30

[0030] Para calcular el valor de CARO, se generaron los datos relativos de fluorescencia en cada minuto sobre la base de la intensidad de fluorescencia de las muestras, el blanco y el control. El área bajo la curva (ABC) se calculó entonces para cada muestra, ecuación (1):

$$ABC = 1 + \left(\frac{f_1 + f_2 + f_3 + \dots + f_i}{f_0} \right) \quad (1)$$

5

en la que f_0 representa la fluorescencia relativa a 0 minutos y f_i la fluorescencia relativa en el momento i . El ABC_{neto} se calculó restando el valor ABC del blanco del de la muestra o del patrón, ecuación (2):

$$ABC_{neto} = ABC_{muestra/patrón} - ABC_{blanco} \quad (2)$$

10

[0031] El valor de CARO final, obtenido del valor de ABC_{neto} y la concentración de Trolox con el uso de una ecuación de regresión, se expresa por tanto como equivalentes de Trolox® (ET) en mmol/100g.

15 **[0032]** El valor obtenido se convierte entonces en unidades CARO (1 unidad CARO = 1 μ M de equivalentes Trolox).

Muestras

20 **[0033]** Usando la prueba descrita en el presente documento a modo de ejemplo, las muestras sometidas a medición CARO fueron los extractos a) y b) como se ha definido anteriormente, tanto individualmente como para fines de comparación, y como composiciones de acuerdo con la presente invención, tal como se especifica a continuación.

25 **[0034]** En particular, el extracto a) sometido a medición en este documento es un extracto seco de semillas y hojas de *Vitis vinifera* que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar de catequina/quercetina igual a 5,2:1, respectivamente; polifenoles totales > 60 % (UV), catequina 3,0 % (HPLC), quercetina 0,6 % (HPLC); disolvente de extracción etanol/agua.

30 **[0035]** La referencia seleccionada con fines comparativos fue un extracto seco de piel de la uva *Vitis vinifera* titulada en resveratrol, que tiene un contenido de polifenoles totales superior al 70 %, de proantocianidinas oligoméricas superior al 15 %, de resveratrol superior a 100 ppm, y etanol/agua con disolvente de extracción. Este extracto de comparación se define en el presente documento con el símbolo Ref.).

35 **[0036]** Los siguientes extractos se analizaron individualmente:

- Extracto de las semillas y hojas de *Vitis vinifera* a), cantidad de 60 mg
- Extracto de piel de uva Ref.), cantidad de 60 mg
- Extracto de hoja de olivo b), cantidad de 30 mg, símbolo b)₃₀
- 40 – Extracto de hoja de olivo b), cantidad de 10 mg, símbolo b)₁₀

[0037] Se probaron las siguientes composiciones: a) + b) según la invención y Ref.) + b) como referencia para fines de comparación:

- 45 – a) + b), donde a) : b) están en una relación en peso igual a 6:3, respectivamente.
- a) + b), donde a) : b) = 6:1.
- Ref.) + b), donde Ref.) : b) = 6:3
- 50 – Ref.) + b), donde Ref.) : b) = 6:1

Resultados

55 **[0038]** Los datos obtenidos se presentan en la tabla a continuación, en la que CARO se mide en micromoles de equivalentes de Trolox (ET) para el peso de la muestra, expresado en mg.

	Ingredientes y composiciones	CARO (ET micromoles sobre x mg)	Suma de ingredientes individuales de CARO	Variación en la CARO en composiciones
a)	Extracto de semillas y hojas de Vitis vinifera, 60 mg	212,4	---	---
Ref.)	Extracto de piel de uva de Vitis vinifera, 60 mg	388,2	---	---
b) ₃₀	Extracto de hoja de olivo 30 mg	66,9	---	---
b) ₁₀	Extracto de hoja de olivo 10 mg	22,3	---	---
a) + b) ₃₀	Semillas y hojas de Vitis vinifera + extracto de hoja de olivo 30 mg 6:3	481,5	279,3	+72 %
a) + b) ₁₀	Semillas y hojas de Vitis vinifera + extracto de hoja de olivo 10 mg 6:1	382,2	234,7	+63 %
Ref.) + b) ₃₀	Piel de uva de Vitis vinifera + extracto de hoja de olivo 30 mg 6:3	411,3	455,1	-10 %
Ref.) + b) ₁₀	Piel de uva de Vitis vinifera + extracto de hoja de olivo 10 mg 6:1	288,4	410,5	-30 %

Descripción de los dibujos

- 5 **[0039]** Los datos que se muestran en forma de tabla también se presentan gráficamente en las Figs. 1 y 2 de los dibujos adjuntos, que muestran en la ordenada los valores de CARO medidos en micromoles de equivalente de trolox (ET) para los ingredientes individuales y para las respectivas composiciones como se definen en el presente documento.
- 10 La Figura 1 se refiere a la comparación entre los extractos individuales a) de semillas y hojas de Vitis vinifera, b)₃₀ y b)₁₀ de hojas de olivo como se menciona anteriormente, frente a las composiciones respectivas a) + b)₃₀ y a) + b)₁₀, en orden.
La Figura 2 se refiere a la comparación entre extractos de la Ref.) individual de piel de uva de Vitis vinifera, b)₃₀ y b)₁₀ de hojas de olivo como se menciona anteriormente, frente a las respectivas composiciones Ref.) + b)₃₀ y Ref.) + b)₁₀, en orden.
- 15
- [0040]** Para las composiciones de la invención a) + b)₃₀ y a) + b)₁₀, la Figura 1 muestra un aumento en la CARO del 72 % y 63 % respectivamente, con respecto a la suma algebraica de la CARO de los ingredientes individuales, extractos a) y b), y por tanto un aumento de tipo sinérgico.
- 20
- [0041]** Por el contrario, tanto para las composiciones de comparación Ref.) + b)₃₀ y Ref.) + b)₁₀ encontramos una reducción (aproximadamente del -10 % y -30 %, respectivamente) con respecto a la suma algebraica de la CARO de los ingredientes individuales, extractos Ref.) y b).
- 25
- [0042]** Estos resultados experimentales demuestran por un lado la importancia de seleccionar extractos de Vitis vinifera tales como a), y de manera similar a') o a''), o de su análogo sintético a''') de acuerdo con la presente invención, es decir, que contienen los polifenoles catequina y quercetina en una relación molar dentro de un intervalo específico, en comparación con otros extractos de Vitis vinifera tales como Ref., que es un extracto de piel de la uva de Vitis vinifera titulada en resveratrol, un polifenol diferente.
- 30
- [0043]** Por otro lado, de acuerdo con la presente invención, se debe considerar totalmente sorprendente que la actividad antioxidante conocida de los extractos de Vitis vinifera en cuestión se potencie sinérgicamente mediante la adición de un extracto de olivo b), o de un análogo sintético del mismo b'), que como tal tiene una actividad antioxidante inferior en comparación con cada uno de los extractos de Vitis vinifera descritos en el presente documento, ya sean de tipo a), o similares según la invención, o Ref.), que no forman parte de la invención.
- 35

REIVINDICACIONES

1. Composición para uso farmacéutico que tiene actividad antioxidante contra radicales libres, que comprende:

- 5 a) un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 6:1 a 3:1, respectivamente, o
 a') un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 4:1, respectivamente, o
 a'') una mezcla de extractos de *Vitis vinifera* a) y a'), o
 10 a''') una mezcla de catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 3:1, respectivamente,

junto con

- 15 b) un extracto de hoja de olivo, *Olea europaea* L., con un contenido de hidroxitirosol comprendido entre el 1 % y el 30 % en peso del extracto, o
 b') hidroxitirosol en una cantidad igual a la contenida en el extracto b).

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** se selecciona de entre las siguientes:

- 20 a) + b)
 a') + b)
 a'') + b)
 25 a''') + b)
 a) + b')
 30 a') + b')
 a'') + b')
 a''') + b')

35 3. Composición según la reivindicación 2, **caracterizada por que** es a'') + b) o a''') + b') en la que la catequina y la quercetina están presentes en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 3:1, respectivamente.

40 4. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicho b) extracto de hoja de olivo, *Olea europaea* L., tiene un contenido de hidroxitirosol de al menos el 10 %.

5. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** una composición que comprende b') tiene un contenido de hidroxitirosol de al menos el 10 %.

45 6. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicho b) extracto de hoja de olivo contiene los siguientes flavonoides, con un contenido porcentual absoluto relacionado en base seca (% ds):

Hidroxitirosol	1,46
Tirosol	0,71
Catequina	0,04
Ácido cafeico	0,34
Ácido vainílico	0,63
Vanilina	0,05
Rutina	0,05
Luteolin-7-glucósido	1,38
Verbascosida	1,11
Apigenin-7-glucósido	1,37
Diosmetin-7-glucósido	0,54
Oleuropeína	24,54
Luteolina	0,21
Diosmetina	0,05

50 7. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicho a) extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera* contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 6:1 a 3:1, respectivamente, un contenido total de polifenoles superior al 60 % y proantocianidinas oligoméricas (OPC) entre el 15 y el 20 %, obtenido por el disolvente de extracción etanol/agua.

8. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicho a') extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 4:1, respectivamente, es un extracto seco que tiene un contenido total de polifenoles superior al 95 % y de proantocianidinas oligoméricas (OPC) superior al 30 %, y la extracción con un disolvente de etanol/agua.
- 5 9. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** en dicho a), a'), a''), a'''), está presente una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar igual a aproximadamente 5:1, respectivamente.
- 10 10. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** comprende selenio.
11. Composición según la reivindicación 10, **caracterizada por que** comprende selenio en forma de levadura enriquecida con selenio.
- 15 12. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** comprende al menos un antioxidante seleccionado entre zeaxantina, rutina, ácido ascórbico, vitamina E, zinc, cobre.
13. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** está formulada para su uso oral.
- 20 14. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** está formulada para su uso tópico.
15. Composición según la reivindicación 14, **caracterizada por que** está formulada para su uso tópico sobre la piel.
- 25 16. Composición según la reivindicación 14, **caracterizada por que** está formulada para su uso tópico sobre el cabello.
17. Uso cosmético no terapéutico de una composición para producir actividad antioxidante contra radicales libres, **caracterizado por que** la composición comprende:
- 30 a) un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 6:1 a 3:1, respectivamente, o
- a') un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 4:1, respectivamente, o
- 35 a'') una mezcla de extractos de *Vitis vinifera* a) y a'), o
- a''') una mezcla de catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 3:1, respectivamente,
- junto con
- 40 b) un extracto de hoja de olivo, *Olea europaea* L., con un contenido de hidroxitirosol comprendido entre el 1 % y el 30 % en peso del extracto, o
- b') hidroxitirosol en una cantidad igual a la contenida en el extracto b).
18. Uso dietético nutricional no terapéutico de una composición para producir actividad antioxidante contra radicales libres, **caracterizado por que** la composición comprende:
- 45 a) un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 6:1 a 3:1, respectivamente, o
- a') un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 4:1, respectivamente, o
- 50 a'') una mezcla de extractos de *Vitis vinifera* a) y a'), o
- a''') una mezcla de catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 3:1, respectivamente,
- junto con
- 55 b) un extracto de hoja de olivo, *Olea europaea* L., con un contenido de hidroxitirosol comprendido entre el 1 % y el 30 % en peso del extracto, o
- b') hidroxitirosol en una cantidad igual a la contenida en el extracto b).
19. Uso según las reivindicaciones 17 y 18, **caracterizado por que** la composición está formulada para su uso oral.
- 60 20. Uso según la reivindicación 17, **caracterizado por que** la composición está formulada para su uso tópico.
21. Composición cosmética para producir actividad antioxidante contra radicales libres, **caracterizada por que** la composición comprende:
- 65 a) un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides

catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 6:1 a 3:1, respectivamente, o
a') un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 4:1, respectivamente, o
a'') una mezcla de extractos de *Vitis vinifera* a) y a'), o
5 a''') una mezcla de catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 3:1, respectivamente,

junto con

10 b) un extracto de hoja de olivo, *Olea europaea* L., con un contenido de hidroxitirosol comprendido entre el 1 % y el 30 % en peso del extracto, o
b') hidroxitirosol en una cantidad igual a la contenida en el extracto b),

y que está formulada para su uso tópico sobre la piel.

15 **22.** Composición cosmética para producir actividad antioxidante contra radicales libres, **caracterizada por que** la composición comprende:

20 a) un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 6:1 a 3:1, respectivamente, o
a') un extracto de semilla, o semilla y hoja, de *Vitis vinifera*, que contiene una combinación de los flavonoides catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 4:1, respectivamente, o
a'') una mezcla de extractos de *Vitis vinifera* a) y a'), o
a''') una mezcla de catequina y quercetina en una relación molar en un intervalo de 7:1 a 3:1, respectivamente,

25 junto con

b) un extracto de hoja de olivo, *Olea europaea* L., con un contenido de hidroxitirosol comprendido entre el 1 % y el 30 % en peso del extracto, o
30 b') hidroxitirosol en una cantidad igual a la contenida en el extracto b),

y que está formulada para su uso tópico sobre el cabello.

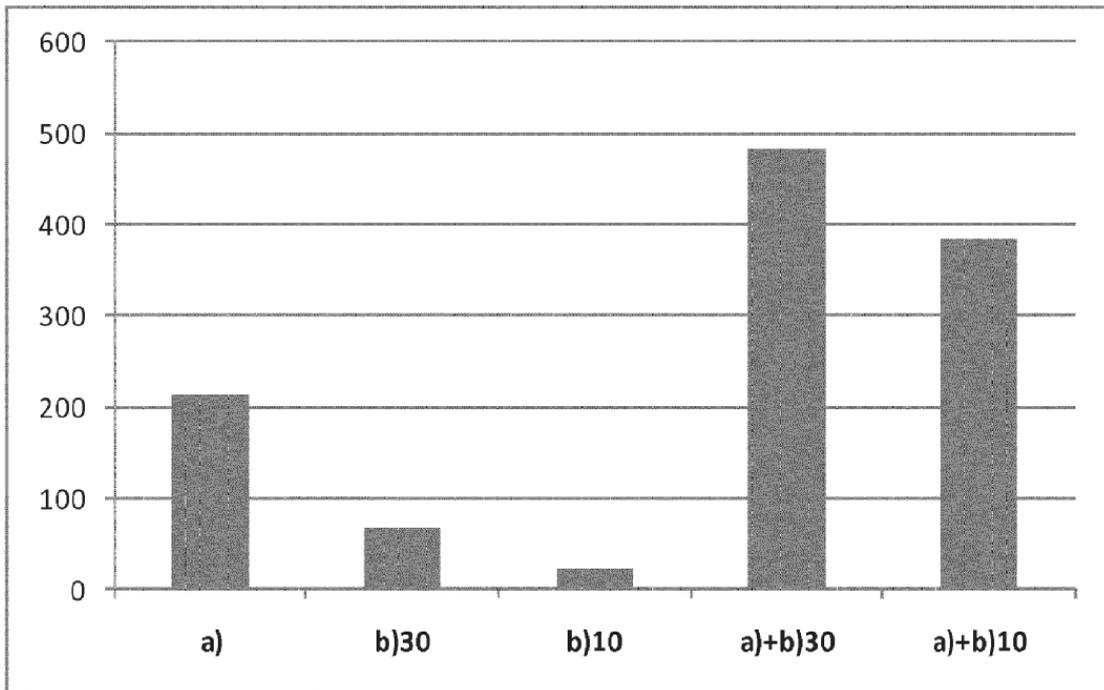


Fig. 1

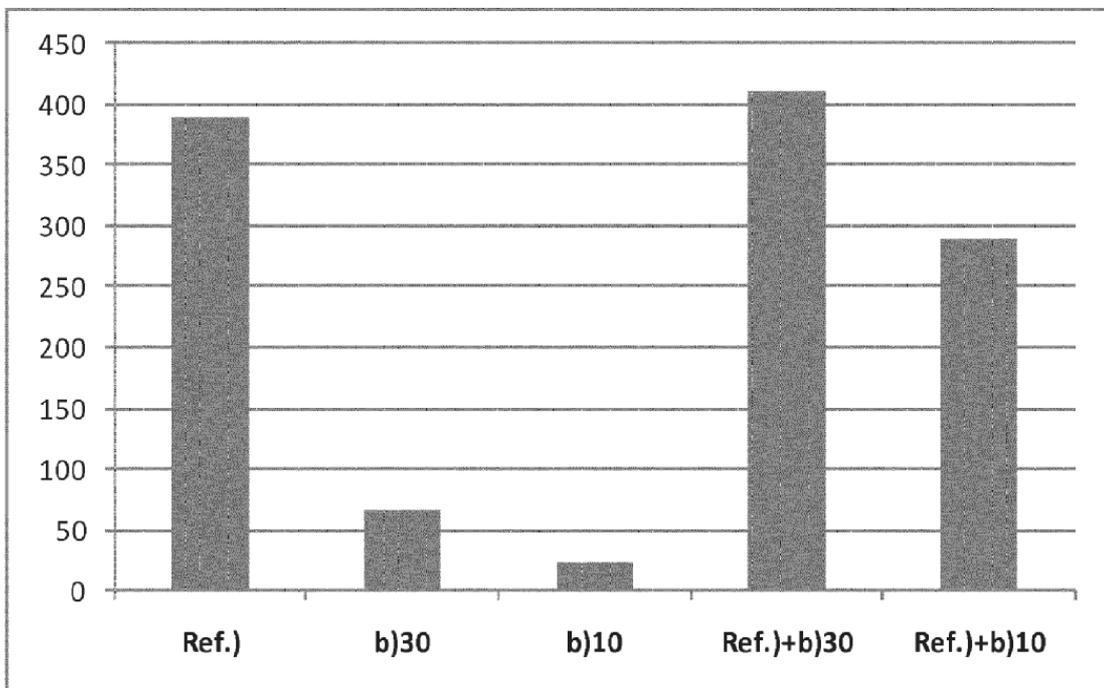


Fig. 2