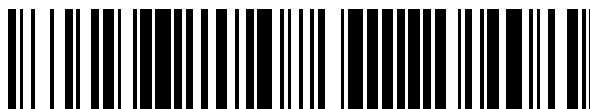


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 657**

51 Int. Cl.:

A23L 33/105 (2006.01)
A23L 33/12 (2006.01)
A23L 2/52 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A21D 2/36 (2006.01)
A23C 9/152 (2006.01)
A23G 9/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2004** **E 10165205 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018** **EP 2218342**

54 Título: **Nuevas composiciones nutracéuticas y uso de las mismas**

30 Prioridad:

27.05.2003 EP 03011892

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

26.10.2018

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es:

RAEDERSTORFF, DANIEL;
SPITZER, VOLKER;
WEBER, PETER y
SCHWAGER, JOSEPH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 687 657 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

Nuevas composiciones nutraceuticas y uso de las mismas

La presente invención se refiere a nuevas composiciones nutraceuticas que consisten en, como ingredientes activos, resveratrol y un ácido graso poliinsaturado. El documento CN 1127070 A describe una preparación nutraceutica que contiene ácidos grasos poliinsaturados, resveratrol EGCG, entre otros ingredientes activos, y la composición se usa para curar y prevenir esclerosis cerebrovascular, cardiopatía isquémica y osteoporosis (enfermedades inflamatorias). El término "nutraceutica", como se usa aquí, representa una utilidad en el campo de aplicación tanto nutricional como farmacéutico. De este modo, las nuevas composiciones nutraceuticas pueden encontrar uso como suplemento para alimentos y bebidas, y como formulaciones farmacéuticas para aplicación entérica o parenteral, que pueden ser formulaciones sólidas tales como cápsulas o comprimidos, o formulaciones líquidas, tales como disoluciones o suspensiones. Como será evidente a partir de lo anterior, la expresión composición nutraceutica también comprende alimentos y bebidas que contienen los ingredientes activos especificados anteriormente.

La expresión "ácido graso poliinsaturado", como se usa aquí (también denominado aquí como PUFA), representa un ácido graso poliinsaturado en una forma esterificada (por ejemplo, como triglicéridos o ésteres etílicos) o una forma libre, particularmente un ácido graso poliinsaturado omega-3 tal como ácido eicosapentenoico (ácido 5,8,11,14,17-eicosapentenoico, EPA) y ácido docosahexenoico (ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexenoico, DHA), o un ácido graso poliinsaturado omega-6 tal como ácido γ -linolénico (6,9,12-octadecatrienoico, GLA).

Los ingredientes activos de la composición de esta invención tienen un mecanismo de acción diferente, proporcionando así efectos sinérgicos en el tratamiento o prevención de las enfermedades especificadas anteriormente, particularmente enfermedades inflamatorias.

Las enfermedades inflamatorias son uno de los problemas de salud más importantes en el mundo. La inflamación es en general una respuesta protectora localizada de los tejidos corporales frente a la invasión del hospedante por material extraño o estímulos lesivos. Las causas de la inflamación son agentes infecciosos tales como bacterias, virus, y parásitos; agentes físicos tales como quemaduras o radiación; sustancias químicas como toxinas, fármacos o agentes industriales; y reacciones inmunológicas tales como alergias y respuestas autoinmunes.

Para tratar trastornos inflamatorios se usan dos clases principales de fármacos, los fármacos corticosteroides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Los AINEs y los corticosteroides proporcionan un alivio esencialmente sintomático. El uso de corticosteroides ha disminuido debido a una preocupación creciente sobre los efectos secundarios importantes del uso prolongado. Los AINEs están entre los fármacos más ampliamente usados en el mundo, principalmente para el tratamiento de dolor e inflamación, especialmente artritis. Sin embargo, el uso crónico de estos fármacos también está limitado por sus graves efectos secundarios como complicaciones gastrointestinales importantes, toxicidad renal y reacciones asmáticas. De este modo, existe la necesidad de nuevos agentes antiinflamatorios con efectos secundarios débiles o sin efectos secundarios. En vista de la importancia de la enfermedad inflamatoria, en particular trastornos reumáticos, existe la necesidad de sistemas fitoquímicas antiinflamatorias adecuadas para el tratamiento de síntomas reumatoideos no agudos. Los pacientes con enfermedades inflamatorias tienen un interés especial en el tratamiento considerado como "natural" con efectos antiinflamatorios leves y sin efectos secundarios principales, que se pueda usar para la prevención de enfermedades y como tratamiento adyuvante.

La inflamación se caracteriza por dolor, enrojecimiento, hinchazón, calor, y pérdida eventual de la función del área afectada. Estos síntomas son los resultados de una serie compleja de interacciones que tienen lugar entre las células del sistema inmune. La respuesta de las células da como resultado una red que interactúa de tres familias principales de mediadores inflamatorios: proteínas (por ejemplo, citocinas, enzimas (por ejemplo, proteasas, peroxidasa), proteína básica mayor (MPC), moléculas de adhesión (ICAM, VCAM), mediadores lipídicos (por ejemplo, eicosanoides, prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas (PAF)), especies oxigenadas reactivas (por ejemplo, hidroperóxidos, anión superóxido O_2^- , óxido nítrico (NO)). Sin embargo, muchos de esos mediadores de la inflamación son también reguladores de la actividad celular normal. De este modo, las deficiencias de reacciones inflamatorias conducen a un hospedante comprometido (es decir, infección), mientras que la inflamación excesiva conduce a enfermedades inflamatorias mediadas en parte por la sobreproducción de varios de los mediadores mencionados anteriormente. El tratamiento usado necesita mantener el equilibrio entre la reacción inflamatoria excesiva e insuficiente. La combinación de productos naturales, tales como resveratrol y EGCG, genistéina, vitamina E, omega-3 PUFA (por ejemplo, ácido eicosapentenoico, ácido docosahexenoico), aceite de borraja (ácido gamma-linolénico), vitamina K, con actividad antiinflamatoria leve y que tienen mecanismo de acción diferente, es muy útil para mantener tal balance.

La inflamación aguda y crónica que resulta de una biosíntesis excesiva de mediadores inflamatorios está implicada en numerosas enfermedades tales como artritis (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide), asma, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad inflamatoria de la piel (por ejemplo, psoriasis, dermatitis atópica), y otras enfermedades crónicas con un componente inflamatorio, tales como aterosclerosis, cardiopatías, diabetes, síndrome metabólico X, cáncer, enfermedad de Alzheimer y sus etapas previas tal como alteración cognitiva leve.

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones. Se caracteriza por inflamación del sinovio e infiltración de las articulaciones por neutrófilos, macrófagos y linfocitos. A medida que la enfermedad avanza, la inflamación conduce a la proliferación sinovial con daño al cartílago articular y el hueso subyacente al cartílago, con deformación subsiguiente de la articulación y pérdida de función. El asma y la artritis reumatoide se caracterizan, a nivel molecular, por una expresión crónicamente desequilibrada, de citocinas, quimiocinas, cininas y sus receptores, moléculas de adhesión, y enzimas inflamatorias tales como óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la ciclooxigenasa inducible (COX-2). Las citocinas proinflamatorias también desempeñan un papel esencial en el desarrollo de osteoartritis. La psoriasis es uno de los problemas de la piel más comunes, que afecta a 1-3% de la población humana. La enfermedad inflamatoria del intestino es una expresión general usada para describir enfermedad tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

La aterosclerosis está considerada actualmente como una enfermedad inflamatoria de la pared de los vasos, en lugar de simplemente un proceso de deposición de lípido intravascular. La aterosclerosis resulta de lesión vascular, seguido de una inflamación. Los macrófagos activados, linfocitos T y mastocitos están presentes en placas ateroscleróticas. La activación de monocitos y linfocitos conduce a la liberación de eicosanoides y citocinas, que están implicados en el daño endotelial, así como en la formación y ruptura eventual de las placas ateroscleróticas. Finalmente, los marcadores inflamatorios circulantes, tales como proteína reactiva C (CRP), fibrinógeno, e interleucinas, están incrementados en grupos con riesgo elevado de arteriopatías coronarias. Varios ensayos clínicos indican que una concentración elevada de CRP se correlaciona con un mayor riesgo de sucesos coronarios y vasculares. De este modo, la inflamación parece desempeñar un papel importante en el inicio y progresión de la formación de ateromas. Además, la diabetes tipo 2 y la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de arteriopatía coronaria y aterosclerosis. Esas condiciones están asociadas con resistencia a insulina, estrés oxidativo, e inflamación. Un número de estudios en modelos de animales y en seres humanos indican que la inflamación, la insensibilidad a la insulina y las perturbaciones en el metabolismo de lípidos están enlazadas. Los mediadores inflamatorios, tales como interleucina 6 plasmática (IL-6), factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) y CRP, son elevados en diabetes tipo 2 y obesidad. El tejido adiposo puede sintetizar citocinas tales como TNF- α e IL-6, que pueden promover inflamación en obesidad. Por lo tanto, los agentes antiinflamatorios pueden desempeñar un papel no solo en la prevención y tratamiento de aterosclerosis, sino también en la diabetes y obesidad.

Estudios epidemiológicos mostraron una reducción significativa en el riesgo de cánceres colorrectal, gástrico, esofágico, y de mama entre personas que toman fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en comparación con aquellos que no toman AINEs. En modelos de animales, los AINEs redujeron significativamente el desarrollo de tumores. Se han encontrado mayores niveles de prostaglandinas en cánceres de mama, colon, pulmón y páncreas en seres humanos. Además, COX-2 está también sobreexpresado en una variedad de tumores. De este modo, los inhibidores de COX se pueden usar en la prevención y tratamiento del cáncer.

Los sucesos inflamatorios también están asociados con la patofisiología de la enfermedad de Alzheimer. Hay pruebas de inflamación en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se caracteriza por niveles incrementados de citocinas y células microgliales activadas. Estudios epidemiológicos han sugerido que los pacientes que toman AINEs tienen un menor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer que aquellos que no toman AINEs. Un efecto protector de los AINEs sugiere que las ciclooxigenasas pueden estar implicadas en el proceso neurodegenerativo. Por lo tanto, la supresión de la producción excesiva de mediadores inflamatorios puede prevenir y/o ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

De este modo, la inflamación no está implicada solamente en las enfermedades inflamatorias clásicas (por ejemplo, artritis, asma, enfermedades intestinales), sino también está asociada con muchas enfermedades crónicas (por ejemplo, aterosclerosis, enfermedades cardíacas, diabetes, síndrome metabólico X, cáncer, enfermedad de Alzheimer).

Las composiciones que consisten en, como ingredientes activos, resveratrol y un ácido graso poliinsaturado son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de enfermedad con un componente inflamatorio. Además, se puede añadir un suplemento multivitamínico y mineral a las composiciones nutraceuticas de la presente invención para obtener una cantidad adecuada de un nutriente esencial, que falta en algunas dietas. El suplemento multivitamínico y mineral también puede ser útil para la prevención y protección de enfermedades frente a pérdidas y deficiencias nutricionales debidas a patrones de estilo de vida.

Las composiciones nutraceuticas de la presente invención contienen resveratrol en una cantidad suficiente para administrar a un adulto humano (que pesa alrededor de 70 kg) una dosis de alrededor de 0,5 mg/día a alrededor de 2000 mg/día, preferiblemente de alrededor de 5 mg/día a alrededor de 500 mg/día. De este modo, si la composición nutraceutica es un alimento o bebida, la cantidad de un resveratrol contenida en ella está adecuadamente en el intervalo de alrededor de 0,2 mg a alrededor de 500 mg por ración. Si la composición nutraceutica es una composición farmacéutica, tal formulación puede contener de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 500 mg por unidad de dosificación sólida, por ejemplo por cápsula o comprimido, o de alrededor de 0,5 mg por dosis diaria a alrededor de 2000 mg por dosis diaria de una formulación líquida.

Los PUFAs se usan preferiblemente en una concentración de manera que el consumo diario por un adulto humano (que pesa alrededor de 70 kg) está en el intervalo de 10 mg/día a 4000 mg/día. Un alimento o bebida contiene

adecuadamente alrededor de 5 mg a alrededor de 1000 mg de un PUFA por ración. Si la composición nutracéutica es una formulación farmacéutica, tal formulación puede contener un PUFA en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 1000 mg por unidad de dosificación, por ejemplo por cápsula o comprimido, o de alrededor de 10 mg por dosis diaria a alrededor de 4000 mg por dosis diaria de una formulación líquida.

- 5 El término “ración”, como se usa aquí, representa una cantidad de alimento o bebida ingerida normalmente por un adulto humano con una comida en un momento, y puede oscilar, por ejemplo, de alrededor de 100 g a alrededor de 500 g.

- 10 En un aspecto de la presente invención, las composiciones se pueden usar como un suplemento nutricional, por ejemplo como un aditivo a preparaciones multivitamínicas que comprenden vitaminas y minerales que son esenciales para el mantenimiento de la función metabólica normal pero que no se sintetizan en el cuerpo, especialmente para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias.

- 15 Según otro aspecto de la invención, las composiciones pueden ser composiciones farmacéuticas, preferiblemente para aplicación entérica, que pueden ser formulación galénica sólida o líquida. Los ejemplos de formulaciones galénicas sólidas son comprimidos, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda), pastillas, saquitos, polvos, gránulos, y similares, que contienen el ingrediente activo junto con vehículos galénicos convencionales. Se puede utilizar cualquier material vehículo convencional. El material vehículo puede ser un material vehículo inerte orgánico o inorgánico, adecuado para administración oral. Los vehículos adecuados incluyen agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, y similares. Adicionalmente, se pueden añadir aditivos tales como agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, amortiguadores, y similares, según prácticas aceptadas de formulación de compuestos farmacéuticos. Aunque los ingredientes activos individuales se administran adecuadamente en una única composición, también se pueden administrar en unidades de dosificación individuales.

- 25 Las combinaciones específicas de ingredientes activos en las composiciones de la presente invención comprenden resveratrol y PUFA (EPA; DHA; GLA). A fin de determinar las propiedades antiinflamatorias de los compuestos o sus combinaciones, células o estirpes celulares apropiadas (es decir, sangre completa, macrófagos, leucocitos) se activarán con estímulos inflamatorios in vitro en presencia de los compuestos. Esto conduce a la secreción de prostaglandinas (es decir, el producto de ciclooxigenasa-2) y óxido nítrico (sintetizado por la óxido nítrico sintasa inducible). Debido a sus efectos antiinflamatorios, los compuestos reducirán el nivel de los dos metabolitos. De forma similar, la expresión de genes de las rutas inflamatorias se monitorizarán mediante PCR cuantitativa o mediante análisis de micromatrices. Los compuestos antiinflamatorios reducen sus niveles de expresión. Se identificarán efectos aditivos y/o sinérgicos de los compuestos, tanto a nivel de los parámetros inflamatorios específicos como más generalmente en el perfil de expresión de genes relacionado con la respuesta inflamatoria celular.

- 35 El efecto antiinflamatorio de una terapia combinada con resveratrol y EPA se puede demostrar en macrófagos estimulados determinando la inhibición de la síntesis de óxido nítrico y/o PGE₂.

- 40 A fin de inducir una “respuesta inflamatoria” in vitro, se sembraron macrófagos murinos RAW264.7 en placas de microtitulación o placas de 12 pocillos, y se estimularon con lipopolisacárido (LPS) sin o con cantidades graduadas de las sustancias de ensayo. Las concentraciones de vehículo (es decir, DMSO) se mantuvieron constantes. Los sobrenadantes de cultivo se cosecharon tras períodos de tiempo apropiados (4 a 24 horas). La prostaglandina E₂ (PGE₂) y el nitrito producido a partir de óxido nítrico (NO), segregados en el medio de cultivo, se cuantificaron mediante ELISA y la reacción de Griess, respectivamente. Se calculó el porcentaje de inhibición de la producción de PGE₂ o de NO a una concentración dada de las sustancias de ensayo (en comparación con la producción máxima mediante células estimuladas por LPS).

Los resultados se indican en las Tablas 1 y 2 a continuación:

- 45 Tabla 1: Efectos de resveratrol y EGCG sobre la producción de NO y PGE₂ en macrófagos estimulados con LPS (no dentro del alcance de la invención)

	% de inhibición	
	NO	PGE ₂
Resveratrol (10 µM)	8,3	26,8
EGCG (10 µM)	4,4	1,8
Resveratrol (10 µM)+ EGCG (10 µM) (inhibición aditiva calculada)	12,7	28,6
Resveratrol (10 µM)+ EGCG (10 µM) (inhibición determinada realmente)	42,7	57,0

Tabla 2: Efectos de resveratrol y EPA sobre la producción de NO en macrófagos estimulados con LPS

	% de inhibición
	NO
Resveratrol (2 μ M)	10,0
EPA (12,5 μ M)	12,9
Resveratrol (2 μ M)+ EPA (12,5 μ M) (inhibición aditiva calculada)	22,9
Resveratrol (2 μ M)+ EPA (12,5 μ M) (inhibición determinada realmente)	34,1

5 La combinación de resveratrol y ácido eicosapentenoico (EPA) tuvo un efecto sinérgico sobre la producción de NO por macrófagos estimulados (Tabla 2). De este modo, los datos de la tabla 2 muestran que la combinación de resveratrol y EPA ejerce un efecto sinérgico sobre la atenuación de la respuesta inflamatoria. Los siguientes ejemplos se incorporan como referencia y no están dentro del alcance de la invención.

A. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante procedimientos de formulación convencionales usando los ingredientes especificados más abajo:

10 Ejemplo 1

Cápsula de gelatina blanda

Las cápsulas de gelatina blanda se preparan mediante procedimientos convencionales usando los ingredientes especificados a continuación:

Ingredientes activos: resveratrol 10 mg, EPA 200 mg, vitamina E 50 mg

15 Otros ingredientes: glicerol, agua, gelatina, aceite vegetal

Ejemplo 2

Cápsula de gelatina dura

Las cápsulas de gelatina dura se preparan mediante procedimientos convencionales usando los ingredientes especificados a continuación:

20 Ingredientes activos: resveratrol 10 mg, EGCG 100 mg, genisteína, 5 mg, vitamina E 50 mg, vitamina K 1 mg

Otros ingredientes:

Cargas: lactosa o celulosa o derivados de celulosa c.s.

Lubricante: estearato de magnesio, si es necesario (0,5%)

Ejemplo 3

25 Comprimido

Se prepararon comprimidos mediante procedimientos convencionales usando ingredientes especificados a continuación:

Ingredientes activos: resveratrol 5 mg, EGCG 50 mg, vitamina E 20 mg

30 Otros ingredientes: celulosa microcristalina, dióxido de silicio (SiO₂), estearato de magnesio, croscarmelosa sódica.

B. Se pueden preparar artículos alimentarios mediante procedimientos convencionales usando ingredientes especificados a continuación:

Ejemplo 4

Bebida sin alcohol con 30% de zumo

35 Ingredientes activos:

ES 2 687 657 T3

Resveratrol y uno o más componentes adicionales seleccionados de EGCG, PUFA (EPA; DHA; GLA), genisteína, vitamina E y vitamina K se incorporan en este artículo alimentario

Resveratrol: 0,2-200 mg/por ración

EGCG: 2-200 mg/por ración

5 PUFA (EPA; DHA, GLA): 5-500 mg/por ración

Genisteína: 0,2-50 mg/por ración

Vitamina E: 5-100 mg/por ración

Vitamina K: 0,01-5 mg/por ración

Ración típica: 240 ml

10 I. Un compuesto de bebida sin alcohol se prepara a partir de los siguientes ingredientes:

Concentrados de zumo y sabores solubles en agua

[g]

Concentrado de naranja

60,3 °Brix, 5,15% de acidez

657,99

Concentrado de limón

43,5 °Brix, 32,7% de acidez

95,96

Sabor a naranja, soluble en agua

13,43

Sabor a albaricoque, soluble en agua

6,71

Agua

26,46

1.2 Color

[g]

β-Caroteno 10% CWS

0,89

Agua

67,65

1.3 Ácido y antioxidante

15

Ácido ascórbico

4,11

Ácido cítrico anhidro

0,69

Agua

43,18

1.4 Estabilizantes

Pectina

0,20

Benzoato de sodio

2,74

Agua

65,60

20 1.5 Sabores solubles en aceite

Sabor a naranja, soluble en aceite

0,34

Aceite de naranja destilado

0,34

1.6 Ingredientes activos

Ingredientes activos (esto significa el ingrediente activo mencionado anteriormente: resveratrol y uno o más de los siguientes EGCG, PUFA (EPA; DHA; GLA), genisteína, vitamina E y vitamina K) en las concentraciones mencionadas anteriormente.

- 5 Se mezclan concentrados de zumo de frutas y sabores solubles en agua, sin incorporación de aire. El color se disuelve en agua desionizada. Se disuelven ácido ascórbico y ácido cítrico en agua. Se disuelve benzoato de sodio en agua. La pectina se añade con agitación y se disuelve mientras hierve. La disolución se enfría. Se mezclan previamente aceite de naranja y sabores solubles en agua. Los ingredientes activos como se mencionan bajo 1.6 se mezclan en seco y después se agitan preferiblemente en la mezcla de concentrado de zumo de frutas (1.1).
- 10 A fin de preparar el compuesto de bebida sin alcohol, todas las partes 3.1.1 a 3.1.6 se mezclan juntas antes de homogeneizar usando un Turrax y después un homogeneizador de alta presión ($p_1 = 200$ bares, $p_2 = 50$ bares).

II. Un jarabe a embotellar se prepara a partir de los siguientes ingredientes:

	[g]
Compuesto de bebida sin alcohol	74,50
Agua	50,00
Jarabe de azúcar 60° Brix	150,00

- 15 Los ingredientes del jarabe a embotellar se mezclan juntos. El jarabe a embotellar se diluye con agua hasta 1 l de bebida lista para beber.
Variaciones:

En lugar de usar benzoato de sodio, la bebida se puede pasteurizar. La bebida también se puede carbonatar.

Ejemplo 5

Pan de 5 cereales

- 20 Ingredientes activos: resveratrol y uno o más componentes adicionales seleccionados de EGCG, PUFA (EPA; DHA; GLA), genisteína, vitamina E y vitamina K se incorporan en este artículo alimentario

Resveratrol: 0,2-100 mg/por ración

EGCG: 2-100 mg/por ración

PUFA (EPA; DHA, GLA): 5-200 mg/por ración

- 25 Genisteína: 0,2-20 mg/por ración

Vitamina E: 5-100 mg/por ración

Vitamina K: 0,01-5 mg/por ración

Ración típica: 50 g

	[%]
Harina de 5 cereales	56,8
Agua	39,8
Levadura	2,3
Sal	1,1

- 30 La levadura se disuelve en una parte del agua. Todos los ingredientes se mezclan juntos para formar una masa. Se añade sal al final del tiempo de amasado. Tras fermentar, la masa se vuelve a tratar y se divide antes de que se forme una hogaza. Antes de la cocción, la superficie de la hogaza se cepilla con agua y se rocía con harina.
Parámetros:

Amasado:

ES 2 687 657 T3

Sistema de amasado en espiral	4 min. 1 ^{er} engranaje
	5 min. 2 ^º engranaje
Reposo de la masa:	60 min
Temperatura de la masa:	22-24°C
Tiempo de reposo:	30 min.
Horneado:	
Horno:	Horno de tipo holandés
Temperatura de horneado:	250/220°C
Tiempo de horneado:	50-60 min.

Ejemplo 6

5 Galletas tipo milano

Ingredientes activos:

Resveratrol y uno o más componentes adicionales seleccionados de EGCG, PUFA (EPA; DHA; GLA), genisteína, vitamina E y vitamina K se incorporan en este artículo alimentario

	Resveratrol: 0,2-100 mg/por ración
10	EGCG: 2-100 mg/por ración
	PUFA (EPA; DHA, GLA): 5-200 mg/por ración
	Genisteína: 0,2-20 mg/por ración
	Vitamina E: 5-100 mg/por ración
	Vitamina K: 0,01-5 mg/por ración
15	Ración típica: 30 g

	[g]
Harina de trigo, tipo 550	41,0
Azúcar	20,5
Grasa/mantequilla	20,5
Huevo entero (líquido)	18,0
Sabor a limón	c.s.
Agente de hornear	c.s.

Todos los ingredientes se añaden lentamente con agitación para formar una pasta corta dulce. Después, la pasta se mantiene fría (4°C) durante al menos 2 horas antes de aplanar la pasta hasta un grosor de aprox. 5 mm. Se cortan trozos y se cepillan con yema de huevo sobre la superficie antes del horneado.

20	Horneado:	
	Horno:	horno de ventilador
	Temperatura de horneado:	180°C
	Tiempo de horneado:	15 min.

Ejemplo 7

Tostada

Ingredientes activos:

5 Resveratrol y uno o más componentes adicionales seleccionados de EGCG, PUFA (EPA; DHA; GLA), genisteína, vitamina E y vitamina K se incorporan en este artículo alimentario

Resveratrol: 0,2-100 mg/por ración

EGCG: 2-100 mg/por ración

PUFA (EPA; DHA, GLA): 5-200 mg/por ración

Genisteína: 0,2-20 mg/por ración

10 Vitamina E: 5-100 mg/por ración

Vitamina K: 0,01-5 mg/por ración

Ración típica: 100 g

[g]

Harina de trigo, tipo 550 55,4

Agua 33,2

Levadura 2,8

Sal 1,1

Grasa/mantequilla 5,5

Malta 0,6

Agente de hornear emulsionante 1,4

15 La levadura se disuelve en una parte del agua. Todos los ingredientes se mezclan juntos para formar una masa. Se añade sal al final del tiempo de amasado. Después, la masa se vuelve a trabajar, se divide, y se coloca en una bandeja de hornear para la fermentación. Tras el horneado, la hogaza se desmoldea directamente.

Parámetros:

Amasado:

Sistema de amasado en espiral 5-6 min. 1^{er} engranaje

3-4 min. 2^o engranaje

Reposo de la masa: ninguno

Temperatura de la masa: 22-24°C

Tiempo de reposo: 40 min.

20 Horneado:

Horno: Horno de tipo holandés

Temperatura de horneado: 220°C

Tiempo de horneado: 35-40 min.

Ejemplo 8

Yogur – tipo endurecido

3,5% de grasa

Ingredientes activos

Resveratrol y uno o más componentes adicionales seleccionados de EGCG, PUFA (EPA; DHA; GLA), genisteína, vitamina E y vitamina K se incorporan en este artículo alimentario

Resveratrol: 0,2-100 mg/por ración

EGCG: 2-100 mg/por ración

5 PUFA (EPA; DHA, GLA): 5-200 mg/por ración

Genisteína: 0,2-20 mg/por ración

Vitamina E: 5-100 mg/por ración

Vitamina K: 0,01-5 mg/por ración

Ración típica: 225 g

[%]

Leche entera (3,8% de grasa) 90,5

Polvo de leche desnatada 2,0

Azúcar 5,0

Cultivo 2,5

10 La leche se calienta hasta 35°C antes de añadir polvo de leche, estabilizante, azúcar e ingredientes activos. Esta mezcla se calienta hasta 65°C para disolver todos los ingredientes. Después, la mezcla se homogeneiza en un homogeneizador de alta presión ($p_1 = 150$ bares, $p_2 = 50$ bares) a 65°C. Esta emulsión se pasteuriza entonces a 80°C durante 20 minutos. Tras enfriar hasta 45°C, se añade yogur natural/cultivo y se mezcla. Después, esta mezcla se introduce en copas y se fermenta a 45°C durante 3-4 horas hasta que se alcanza un pH de 4,3, y después se almacena a 4°C.

Ejemplo 9

Yogur – tipo agitado

3,5% de grasa

20 Resveratrol y uno o más componentes adicionales seleccionados de EGCG, PUFA (EPA; DHA; GLA), genisteína, vitamina E y vitamina K se incorporan en este artículo alimentario

Resveratrol: 0,2-100 mg/por ración

EGCG: 2-100 mg/por ración

PUFA (EPA; DHA, GLA): 5-200 mg/por ración

25 Genisteína: 0,2-20 mg/por ración

Vitamina E: 5-100 mg/por ración

Vitamina K: 0,01-5 mg/por ración

Ración típica: 225 g

[%]

Leche entera (3,8% de grasa) 90,2

Polvo de leche desnatada 2,0

Estabilizante 0,3

Azúcar 5,0

Cultivo 2,5

30 La leche se calienta hasta 35°C antes de añadir polvo de leche, estabilizante, azúcar e ingredientes activos. Esta

mezcla se calienta hasta 65°C para disolver todos los ingredientes antes de homogeneizar en un homogeneizador de alta presión ($p_1 = 150$ bares, $p_2 = 50$ bares) a 65°C. Esta emulsión se pasteuriza entonces a 80°C durante 20 minutos. Tras enfriar hasta 45°C, se añade yogur natural/cultivo y se mezcla, seguido de la fermentación a 45°C durante 3-4 horas hasta que se alcanza un pH de 4,3. Tras enfriar y agitar vigorosamente, el yogur se introduce en copas y se almacena a 4°C.

5

Ejemplo 10

Helado

8% de grasa

Ingredientes activos:

10 Resveratrol y uno o más componentes adicionales seleccionados de EGCG, PUFA (EPA; DHA; GLA), genisteína, vitamina E y vitamina K se incorporan en este artículo alimentario

Resveratrol: 0,2-100 mg/por ración

EGCG: 2-100 mg/por ración

PUFA (EPA; DHA, GLA): 5-200 mg/por ración

15

Genisteína: 0,2-20 mg/por ración

Vitamina E: 5-100 mg/por ración

Vitamina K: 0,01-5 mg/por ración

Ración típica: 85 g

	[g]
Leche (3,7% de grasa)	600,00
Nata (35% de grasa)	166,00
Polvo de leche desnatada	49,10
Azúcar	109,00
Jarabe de glucosa 80%	70,00
Estabilizante de helado	5,00
Sabor	c.s.
Color	c.s.

20 El azúcar, el polvo de leche desnatada y el estabilizante se añaden a la leche y a la nata, se mezclan y se calientan hasta 45°C. Después, se añade el color como disolución madre y el jarabe de glucosa, así como los ingredientes activos. La mezcla se calienta y se pasteuriza (20 min., 80°C). Después tiene lugar una etapa de homogeneización. Posteriormente, la mezcla se enfría con agitación constante, y se añade el sabor a 5°C. La mezcla se madura a 5°C durante al menos 4 h, y después se hace pasar a través de una máquina de helados (sobrecarga aprox. 100%). El helado se introduce en copas y se almacena a -20 a -30°C.

25

Ejemplo 11

Pastillas de goma

Ingredientes activos:

30 Resveratrol y uno o más componentes adicionales seleccionados de EGCG, PUFA (EPA; DHA; GLA), genisteína, vitamina E y vitamina K se incorporan en este artículo alimentario

Resveratrol: 0,2-50 mg/por ración

EGCG: 2-50 mg/por ración

PUFA (EPA; DHA, GLA): 5-100 mg/por ración

Genisteína: 0,2-10 mg/por ración

Vitamina E: 5-10 mg/por ración

Vitamina K: 0,01-5 mg/por ración

Ración típica: 30 g

	[g]
Gelatina 200 Bloom	80,0
Agua I	125,0
Azúcar cris.	290,0
Agua II	120,0
de Jarabe glucosa DE 38	390,0
Ácido cítrico	10,0
Sabor	2,0
Color	c.s.
Rendimiento aprox.	1000,0

- 5 Dispérsese gelatina en agua I, agítese y disuélvase calentando sobre un baño de vapor o usando un microondas. Mézclese el azúcar con agua II y llévase hasta ebullición hasta que se obtenga una disolución transparente. Retírese de la fuente de calor. Mézclese con el jarabe de glucosa mientras que la disolución de azúcar disuelta todavía está caliente. Lentamente, añada la disolución de gelatina. Déjese reposar hasta que se pueda eliminar la espuma en la superficie y se alcancen 60-65°C. Añádanse el sabor, el ácido cítrico y la disolución de color, así como los
- 10 ingredientes activos, con agitación. Deposítese en moldes impresos en bandejas de almidón, y déjese reposar durante al menos 48 horas a RT. Elimínese el polvo de almidón y abrillante con aceite o cera. Seque a RT y envásese en saquito hermético al aire.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que consisten en, como ingredientes activos, resveratrol y un ácido graso poliinsaturado.
2. Una composición como en la reivindicación 1, en la que resveratrol está presente en una cantidad suficiente para administrar a un adulto humano una dosis diaria de alrededor de 0,5 mg a 2000 mg.
- 5 3. Una composición como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que está presente un ácido graso poliinsaturado en una cantidad suficiente para administrar a un adulto humano una dosis diaria de 10 mg a 4000 mg.
4. Una composición como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que está en forma de unidad de dosificación.
- 10 5. Una composición como en la reivindicación 4, en la que la forma de unidad de dosificación es una forma de unidad de dosificación sólida.
6. Una composición como en la reivindicación 5, en la que la forma de unidad de dosificación contiene 0,5 mg a 500 mg de resveratrol.
7. Una composición como en la reivindicación 5, en la que la forma de unidad de dosificación contiene 10 mg a 1000 mg de ácido graso poliinsaturado.
- 15 8. Una composición como en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, que es un alimento o bebida o una composición de suplemento para un alimento o bebida.
9. Una composición como en la reivindicación 8, en la que resveratrol está presente en una cantidad de 0,2 mg a 500 mg por ración.
- 20 10. Una composición como en la reivindicación 8, en la que un ácido graso poliinsaturado está presente en una cantidad de 5 mg a 1000 mg por ración.
11. Composiciones de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias.