

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 879**

51 Int. Cl.:

A61P 3/06	(2006.01) A23L 2/52	(2006.01)
A61K 31/56	(2006.01) A23C 9/156	(2006.01)
A61K 36/73	(2006.01) A23L 2/39	(2006.01)
A61K 31/7048	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/352	(2006.01) A61K 9/46	(2006.01)
A61K 31/191	(2006.01)	
A23C 9/13	(2006.01)	
A23C 15/16	(2006.01)	
A23C 11/02	(2006.01)	
A23L 2/40	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2013 PCT/EP2013/059513**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13171100**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2013 E 13723722 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2812005**

54 Título: **Ácidos triterpénicos pentacíclicos polihidroxilados como inhibidores de la HMG-CoA reductasa**

30 Prioridad:

16.05.2012 US 201261647617 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2018

73 Titular/es:

**PRAIRIE BERRY EUROPE GMBH (100.0%)
Lüerstrasse 9
30175 Hannover , DE**

72 Inventor/es:

**WÖHRLE, INGO;
MOLDENHAUER, JANA;
KÖPCKE, BÄRBEL;
KÜPER, THOMAS;
BITZER, JENS;
REINHARDT, KATHRIN;
HANS, JOACHIM y
GROTHE, TORSTEN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 688 879 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

Ácidos triterpénicos pentacíclicos polihidroxisados como inhibidores de la HMG-CoA reductasa

La presente invención se refiere a ciertas mezclas y extractos de plantas que comprenden ácido euscálico, ácido torméntico y ácido miriántico, en las que la cantidad de ácido euscálico a ácido torméntico excede de una cierta relación. Además la presente invención se refiere también a una formulación, preferentemente una formulación farmacéutica o nutracéutica, que comprende una composición según la presente invención o un extracto de plantas según la presente invención. Las mezclas y extractos de plantas de la invención se pueden usar en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una enfermedad, trastorno o afección que responde a una reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa en un mamífero, preferentemente un ser humano.

El colesterol es principalmente un problema porque el colesterol total en sangre y la lipoproteína de baja densidad se correlacionan fuertemente con la enfermedad coronaria. La homeostasis del colesterol se mantiene mediante un complejo mecanismo de absorción, anabolismo, catabolismo y excreción de esterol.

Los agentes hipocolesterolémicos, es decir, los agentes que disminuyen el nivel de colesterol (del plasma) al influir en el metabolismo del colesterol, se considera que son beneficiosos para la salud de los mamíferos, en particular los seres humanos. Por ejemplo, evitando un incremento en el colesterol arterial y preferentemente disminuyendo el nivel de colesterol en plasma, se puede influir beneficiosamente en la formación de precursores de estrías grasas, una lesión temprana en el proceso aterosclerótico. El metabolismo del colesterol es complejo y hasta ahora se han propuesto varios enfoques diferentes que usan diferentes vías para influir positivamente en el nivel de colesterol (plasma) en mamíferos y evitar o reducir la hipercolesterolemia, células espumosas, estrías grasas, lesiones ateroscleróticas, ateromas y finalmente aterosclerosis.

En términos generales, los alimentos funcionales y los nutracéuticos que reducen el colesterol se pueden clasificar en varios tipos diferentes, principalmente en función de su respectiva actividad mecánica. Estos tipos mecánicos incluyen inhibidores de la acil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT) intestinal, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA) reductasa, reguladores positivos del receptor de LDL, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y activadores de la colesterol-7 α -hidroxilasa (CYP7A1).

Por ejemplo, se dice que el extracto de proantocianidina de semilla de uva es un nutracéutico reductor del colesterol. La actividad hipocolesterolémica de la proantocianidina de semilla de uva probablemente esté mediada por la potenciación de la excreción de ácidos biliares y la regulación positiva de CYP7A1.

La HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, designación de la Comisión de enzimas EC 1.1.1.88) es la enzima que controla la velocidad de la vía del mevalonato, la vía metabólica que produce colesterol en los mamíferos. Normalmente, en las células de mamíferos, esta enzima es reprimida por el colesterol derivado de la internalización y degradación de la lipoproteína de baja densidad (LDL, el colesterol "malo") vía el receptor de LDL así como especies oxidadas de colesterol. Los inhibidores competitivos de la reductasa inducen la expresión de receptores de LDL en el hígado, lo que a su vez aumenta el catabolismo de la LDL plasmática y disminuye la concentración en plasma de colesterol, un determinante importante de la aterosclerosis. La HMG-CoA reductasa está anclada en la membrana del retículo endoplásmico.

La HMG-CoA reductasa es una proteína transmembrana politópica que cataliza una etapa clave en la vía del mevalonato, que está implicada entre otros en la síntesis de esteroides. En mamíferos, en particular en seres humanos, la etapa que implica a la HMG-CoA reductasa en la vía metabólica de la síntesis de colesterol limita la velocidad y, por lo tanto, representa un objetivo farmacológico importante para los fármacos que rebajan el colesterol contemporáneos. La importancia médica de la HMG-CoA reductasa ha seguido expandiéndose más allá de su papel directo en la síntesis de colesterol después del descubrimiento de que puede ofrecer beneficios de salud cardiovascular independientemente de la reducción del colesterol.

Las estatinas se usan para reducir los niveles de colesterol en suero como un medio para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular mediante la potente inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, que desempeña un papel central en la producción de colesterol en el hígado. El aumento de los niveles de colesterol se ha asociado a enfermedades cardiovasculares, y las estatinas se usan por lo tanto en la prevención de estas enfermedades. Las estatinas son muy efectivas para tratar enfermedades cardiovasculares, con un beneficio cuestionable en aquellos sin enfermedad cardiovascular previa pero con niveles elevados de colesterol. Las estatinas son actualmente los fármacos más usados para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis. Sin embargo, se dice que las estatinas tienen efectos secundarios adversos tales como hepatotoxicidad, dolor muscular, daño renal y debilidad.

Las estatinas incluyen, por ejemplo, rosuvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina y simvastatina. Varias estatinas que reducen el colesterol son de origen natural. El arroz de levadura roja contiene estatinas conocidas como monacolínicas, que incluyen mevastatina y la lovastatina altamente activa; esta última también se puede encontrar en los hongos ostra.

La acil-CoA: colesterol aciltransferasa [ACAT; también denominada esterol O-aciltransferasa (SOAT); designación de la Comisión de enzimas EC 2.3.1.26] cataliza la acilación de colesterol a éster de colesterilo con ácidos grasos de

cadena larga y la inhibición de la ACAT es también una estrategia útil para tratar la hipercolesterolemia o la aterosclerosis. Se ha revelado bastante recientemente que la ACAT existe en forma de dos isozimas, a saber, ACAT 1 (expresada en muchas células y tejidos) y ACAT 2 (expresada específicamente en el intestino delgado y el hígado), que tienen diferentes funciones in vivo una de la otra. Por ejemplo, el ácido ursólico, ácido oleanólico y ácido betulínico, por ejemplo, obtenibles a partir de los extractos en metanol de las hojas de *Lycopus lucidus*, son inhibidores de la ACAT. El ácido betulínico se ha descrito en la bibliografía como un potente inhibidor de la ACAT 1 humana y la ACAT 2 humana.

Otros fármacos, como la ezetimiba, reducen el nivel de colesterol al disminuir la absorción de colesterol en el intestino. Estos se pueden usar solos o conjuntamente en combinación con estatinas (por ejemplo, ezetimiba y simvastatina).

También se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyan los niveles de LDL y aumenten los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL; el colesterol "bueno").

En la técnica anterior se han descrito diversos principios activos para reducir el LDL y/o aumentar los niveles de HDL, y para tratar la hipercolesterolemia, así como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

El documento WO 01/80870 A1 se refiere a composiciones derivadas de arándano y pomelo para tratar o prevenir el cáncer y la hipercolesterolemia en un sujeto.

El documento WO 2005/069844 describe formulaciones que comprenden un producto de *Morinda citrifolia* procesado para inhibir la HMG-CoA reductasa, para reducir los niveles de LDL y para aumentar los niveles de HDL.

El documento US 2005/0171140 A1 sugiere ciertos compuestos que tienen un anillo de piridina como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, para reducir el LDL y/o aumentar los niveles de HDL, y para tratar la hipercolesterolemia y la aterosclerosis.

El documento. US 6.143.755 describe composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que usan una combinación de inhibidores de la ACAT y estatinas como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, obteniendo por ello una mayor reducción de VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) en plasma y colesterol LDL, y un aumento del colesterol HDL.

El documento WO 2011/085979 A1 describe que ciertos sesquiterpenos tricíclicos obtenibles a partir de *Cynara scolymus*, en particular cinaropicrina, son útiles para mejorar la relación de colesterol total HDL/LDL.

El documento WO 2011/147028 A2 propone el uso de extractos de piel de manzana ricos en quercetina para inhibir la oxidación de LDL, que reduce los niveles de colesterol y para tratar la aterosclerosis. También se observa en el documento WO 2011/147028 A2 que un extracto de piel de manzana rico en triterpeno que comprende ácido ursólico y ácido corosólico no influyó beneficiosamente en el perfil lipídico sérico y se encontró que incluso aumenta el nivel de colesterol total en relación con el grupo de control aterogénico (alimentado con dieta que comprende 0,15% en peso de colesterol).

El documento WO2010/143958 A1 describe que los extractos de plantas que comprenden ácido euscáfico y ácido torméntico se pueden usar para tratar el fallo cardíaco.

Sigue existiendo una necesidad de nuevos compuestos, composiciones y formulaciones seguros y efectivos para tratar, profilácticamente y/o terapéuticamente, enfermedades, trastornos o afecciones que responden a una reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa en un mamífero, particularmente un ser humano.

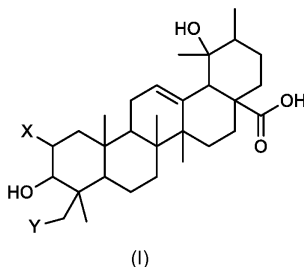
De este modo, el objetivo principal de la presente invención es proporcionar uno o más inhibidores de la HMG-CoA reductasa alternativos, preferentemente que difieran estructuralmente de la clase de los conocidos fármacos estatinas. Estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa alternativos deberían ser activos en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que responden a una reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa en un mamífero, siendo dicha enfermedad, trastorno o afección preferentemente un trastorno del colesterol, preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, niveles altos de LDL, arteriosclerosis y aterosclerosis (= enfermedad vascular arterioesclerótica). Dichos ingredientes activos deben ser preferentemente de origen natural.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que un cierto grupo de compuestos, concretamente los ácidos triterpénicos pentacíclicos polihidroxilados de fórmula (I) como se define aquí y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, tienen la propiedad de inhibir (es decir, reducir la actividad de) la HMG-CoA reductasa de mamífero, en particular la HMG-CoA reductasa humana. De este modo, son útiles en el tratamiento (profiláctico y/o terapéutico) de enfermedades, trastornos o afecciones que responden a una reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa en un mamífero, preferentemente un ser humano.

Además, nuestros datos experimentales también indican que una relación HDL/LDL mejorada, típicamente una relación HDL/LDL mayor de 1, se puede lograr administrando uno o más de los ácidos triterpénicos pentacíclicos

polihidroxilados de fórmula (I) tal como se define aquí y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos. A diferencia de la LDL aterogénica, se considera que la HDL actúa como cardioprotectora. Usualmente, una relación HDL/LDL alta (se prefiere una relación > 1 , es decir, un nivel más alto de HDL que de LDL) se considera un parámetro sanguíneo beneficioso.

- 5 Se describe aquí un compuesto de fórmula (I)



en la que

X denota H u OH,

Y denota H u OH,

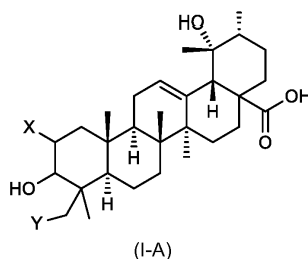
- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,

o mezcla de dos o más compuestos de fórmula (I), o extracto que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,

para su uso como inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una enfermedad, trastorno o afección que responde a una reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa en un mamífero, preferentemente un ser humano.

- 15

Preferentemente, uno, varios, o todos los compuestos de fórmula (I) corresponden a la fórmula (I-A)



en la que

X denota H u OH,

- 20 Y denota H u OH,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I-A), X denota H e Y denota H; o X denota H e Y denota OH; o X denota OH e Y denota H; o X denota OH e Y denota OH.

- 25 En realizaciones preferidas, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I-A) contienen un total de 2, 3 o 4 grupos hidroxilo.

Los efectos y las realizaciones preferidas descritas particularmente se observan y se aplican a los compuestos de fórmula (I-A).

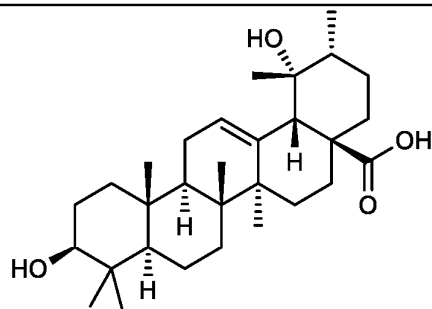
Se sabe que estos compuestos son de origen natural y se han descrito como tales y que se pueden obtener a partir de varios materiales de plantas (los detalles se describen a continuación).

- 30 Los compuestos preferidos de fórmula (I-A) (para uso) tal como se describe aquí se muestran en la siguiente Tabla

Nombre (sinónimos) [Nombre del registro CAS]

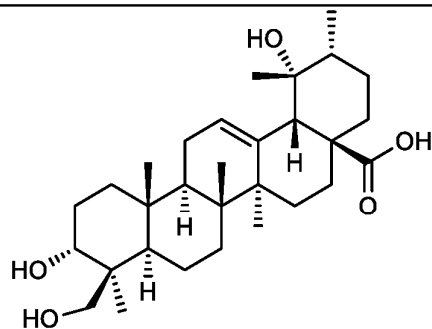
Ácido pomólico

(ácido bentámico, ácido Randiálico A)
[CAS RN: 13849-91-7]



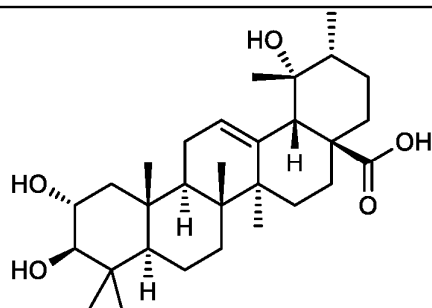
Ácido barbinérvico

[CAS RN: 64199-78-6]



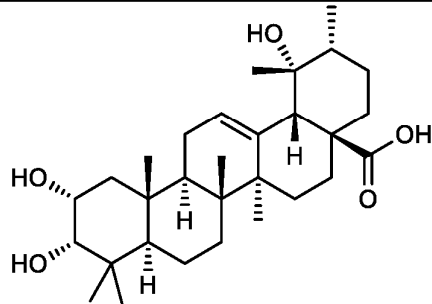
Ácido torméntico

[CAS RN:13850-16-3]



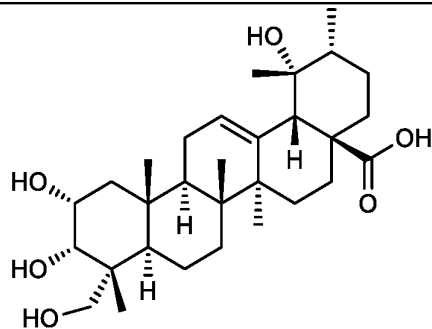
Ácido euscáfico

(ácido acuminático, ácido jacarándico)
[CAS RN: 53155-25-2]



Ácido miriántico

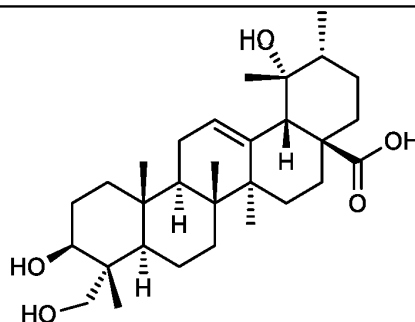
[CAS RN: 89786-84-5]



Ácido rotúndico

(ácido ilexólico A)

[CAS RN: 20137-37-5]



De este modo, la presente invención se refiere a una mezcla para uso como se define anteriormente, que comprende ácido torméntico, ácido euscáfico, y ácido miriántico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 El compuesto más preferido de fórmula (I) y sus sales fisiológicamente aceptables (para uso) según la presente invención es ácido euscáfico y mezclas que comprenden ácido euscáfico. En el curso de nuestras propias investigaciones, se encontró que el ácido euscáfico exhibía la más fuerte actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa de los compuestos de fórmulas (I) y (I-A), y a concentraciones muy bajas. De este modo, el uso de ácido euscáfico y sus sales fisiológicamente aceptables es particularmente preferido en el contexto de la presente invención.
- 10 Se prefieren, por lo tanto, también mezclas que comprenden ácido euscáfico o una sal fisiológicamente aceptable de ácido euscáfico, y uno, preferentemente dos o más, compuestos diferentes de fórmula (I) o sus sales fisiológicamente aceptables, en las que la cantidad total de ácido euscáfico y sus sales fisiológicamente aceptables es mayor de 50% en peso, más preferentemente 60% en peso o más, más preferentemente 65% en peso o más, y particular y preferentemente 70% en peso o más, en cada caso en base a la cantidad total en peso de los
- 15 compuestos de fórmula (I) en dicha mezcla. Preferentemente, la cantidad total de ácido euscáfico y sus sales fisiológicamente aceptables está en el intervalo de 60 a 90% en peso, más preferentemente en el intervalo de 65 a 85% en peso, y particular y preferentemente en el intervalo de 70 a 80% en peso, en cada caso en base a la cantidad total en peso de compuestos de fórmula (I) en dicha mezcla.
- 20 Para propósitos de cuantificación de las cantidades de compuestos de fórmula (I), aquí se enfatiza que estas cantidades incluyen las sales fisiológicamente aceptables de compuestos de fórmula (I) opcionalmente presentes en una mezcla, extracto de planta, composición o formulación según la presente invención (cada una como se define aquí), siendo calculadas sin embargo dichas sales fisiológicamente aceptables como compuestos ácidos "libres" de fórmula (I), sin tener en cuenta de este modo cualquier contraión presente en sales fisiológicamente aceptables de compuestos de fórmula (I).
- 25 Una mezcla para uso según la presente invención comprende ácido euscáfico y ácido torméntico, en la que la relación de ácido euscáfico a ácido torméntico en peso es mayor de 1:1, más preferentemente igual o mayor de 2:1, más preferentemente igual o mayor de 5:2, incluso más preferentemente igual o mayor de 3:1, particular y preferentemente igual o mayor de 7:2, especial y preferentemente en el intervalo de 7:2 a 10:1, y lo más preferentemente en el intervalo de 4:1 a 8:1.
- 30 Una mezcla para uso según la presente invención comprende preferentemente una cantidad total efectiva de compuestos de fórmula (I), de modo que la actividad de la HMG-CoA reductasa humana se reduce in vitro en un 15% o más, preferentemente en un 25% o más, más preferentemente en un 40% o más, lo más preferentemente en un 50% o más.
- 35 En un aspecto preferido, la invención se refiere a una mezcla para uso según la presente invención, en la que la enfermedad, trastorno o afección es un trastorno del colesterol, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en hipercolesterolemia (es decir, los compuestos de fórmula (I), en particular, ácido euscáfico, exhiben actividad hipocolesterolémica), bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, arteriosclerosis y aterosclerosis, y/o para aumentar la relación HDL/LDL.
- 40 Los compuestos de fórmula (I) usados según la presente invención se producen en diferentes plantas de varias familias de plantas. Se ha publicado en la bibliografía que, por ejemplo, se puede obtener ácido pomólico de *Sanguisorba officinalis*, ácido rotúndico de varias especies de *Ilex* (por ejemplo, *Ilex rotunda* o *Ilex purpurea*), *Mussaenda macrophylla* o *Guettarda platypoda*, y ácido miriántico de *Rhododendron japonicum* o *Myrianthus arboreus*.
- 45 El documento US 2007/0014739 A1 describe numerosos ácidos triterpénicos pentacíclicos que son útiles para controlar biopelículas bacterianas e infecciones bacterianas. También se describe allí que una fuente vegetal para ácido torméntico y ácido euscáfico es *Brazzeia soyauxii*.

El documento CN 101849950 A se refiere al uso de ácido rotúndico extraído de la corteza seca de *Ilex rotunda* Thunb. en composiciones farmacéuticas para regular los lípidos en sangre.

El documento WO 2010/143058 describe composiciones que comprenden (i) uno o más triterpenoides tales como ácido asiático, kaji-ichigósido F₁, ácido euscáfico, asiaticósido, ácido torméntico y ácido madecásico, y (ii) uno o más polifenoles específicos.

El documento KR 2011-0018671 A se refiere a una composición farmacéutica para prevenir y tratar enfermedades cardiovasculares debidas a la hipercolesterolemia que contiene extracto de fruta *Cornus kousa* Burg. o algunas fracciones o algunos de sus compuestos como ingrediente activo. Dicha composición farmacéutica puede contener los compuestos triterpénicos, ácido ursólico, ácido corosólico, taraxasterol, ácido betulínico o aldehído betulínico obtenido a partir de dicho extracto de fruta.

J. Chin. Chem. Soc. 2005, 52 (6), 1275-1280 describe que un extracto metanólico de las hojas de *Planchonella duclitan* (Blanco) contiene varios ácidos triterpénicos, por ejemplo, ácido miriántico, ácido corosólico, ácido ursólico, ácido pomólico y ácido rotúndico.

En *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* (China Journal of Chinese Materia Medica) 2001, 26 (8), 549-551 se investigaron los efectos cardiotónicos de un extracto metanólico obtenido del fruto de *Rosa bella*, dicho extracto comprendía, entre otros, ácido pomólico, ácido euscáfico, ácido oleanólico y beta-sitosterol. También se dice que una dosis de 400 mg/kg no tuvo un efecto obvio sobre los niveles de colesterol total, HDL-ac y triglicéridos en el suero de ratas.

Biosci. Biotechnol. Biochem. 2000, 64 (8), 1707-1712 publica que las frutas de fresa dañadas inmaduras, producen/contienen ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico, teniendo dichas fitoalexinas triterpeno propiedades antifúngicas.

Biol. Pharm. Bull. 2005, 28 (1), 101-104 investigaron la actividad antiinflamatoria de los extractos de las raíces de *Rosa rugosa* y algunos de sus constituyentes, entre otros, de ácido torméntico y ácido euscáfico.

Se observó en *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2006, 20, 349-357 que ciertos triterpenoides de ursano, aislados de la parte aérea de *Salvia miltirrhiza* Bge., mostraron efectos beneficiosos con respecto a las lesiones ateroscleróticas vasculares en ratones tratados.

Phytotherapy Research 2008, 22, 1040-1045 describe que un extracto enriquecido en triterpenoides de hojas secas y tallos de *Salvia miltirrhiza* tenía actividad antiaterogénica.

Natural Product Sciences 2007, 13 (2), 152-159 publicó actividad antihiperlipidémica de una fracción rica en triterpenoides de tipo 19-alfa-hidroxiursano de hojas de *Rubus crataegifolius*.

Journal of Ethnopharmacology 2009, 122 (3), 486-491 evaluaron los efectos hipoglucémicos e hipolipidémicos de una fracción de ácido triterpénico de las hojas de *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. en el contexto de la diabetes mellitus

En general, la técnica anterior no describe ni sugiere que los compuestos de fórmula (I), particularmente de fórmula (I-A), cada uno como se define anteriormente, y los extractos de plantas, las composiciones y las formulaciones según la presente invención (cada una como se define de aquí en adelante) son inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Lo mismo se aplica para el uso de uno o más compuestos de fórmula (I), particularmente de fórmula (I-A), cada uno como se define anteriormente, y el uso de los extractos de plantas, las composiciones y las formulaciones según la presente invención (cada una como se define de aquí en adelante) en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una enfermedad, trastorno o afección que responde a una reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa en un mamífero.

Los frutos de *Amelanchier alnifolia*, también conocidos como saskatún, fresa de junio o serviceberry, se usan con frecuencia como alimentos o en productos alimentarios. El pequeño árbol dumosa *Amelanchier alnifolia* es probablemente originario de las provincias llanas del norte de Canadá y el noroeste y el medio oeste de los Estados Unidos. Aunque también crece en las Montañas Rocosas, se cultiva predominantemente en Saskatchewan, Canadá. Los frutos (bayas) se pueden comer frescos y también procesar para bebidas, mermelada de cítricos, mermelada, tartas y otros productos de panadería.

Se ha publicado que las bayas de Saskatun contienen, entre otros, polifenoles de flavonoide, ácido clorogénico, varias vitaminas (que incluyen tocoferol y vitamina C), azúcares, ácidos grasos y varios minerales. Las propiedades y los beneficios para la salud asociados principalmente a las bayas de Saskatun y los polifenoles de flavonoides (en particular las antocianinas) son actividades antioxidantes. También se ha publicado que el aceite de semilla obtenido de las semillas de bayas de Saskatun contiene cantidades muy bajas de esteroides, siendo los esteroides predominantes beta-sitosterol, delta-5-avenasterol y campesterol. El beta-sitosterol es conocido por reducir el colesterol LDL sérico.

Los términos y expresiones, dentro del presente texto, preferentemente tienen el significado dado aquí. En cada

realización de la presente invención, una, más de una o todas las expresiones generales, independientemente una de otra, se pueden reemplazar por las definiciones más específicas, que forman de este modo las realizaciones preferidas o particularmente preferidas de la presente invención, respectivamente.

5 Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) son compuestos naturales, es decir, compuestos que están presentes en y se pueden aislar o extraer de fuentes naturales (especialmente las mencionadas en detalle en este documento) sin etapas de síntesis química (aunque también se pueden preparar sintéticamente) y, de este modo, están presentes como extractos o componentes purificados de extractos, y no como derivados solo obtenibles por síntesis química.

10 Además, los compuestos de fórmula (I) incluyen todos los estereoisómeros, tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los diversos sustituyentes, que incluyen formas enantiómeras y formas diastereómeras. En la medida en que los compuestos de fórmula (I) y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos puedan existir en su forma tautómera, todas estas formas tautómeras también se contemplan en este documento como parte de la presente invención.

15 Se prefieren las sales farmacéuticamente (o nutracéuticamente) aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación. Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Las sales de los compuestos de fórmula (I) también se pueden formar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un agente alquilante, por ejemplo, mediante cuaternización de una amina, en la que se prefieren los compuestos naturales. También se pueden usar intercambiadores de iones para obtener una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) a partir de una forma libre de un compuesto de fórmula (I), y viceversa.

20 Un compuesto de fórmula (I) contiene varios grupos ácido que se pueden desprotonar y formar sales. En particular, el grupo carboxílico (-COOH) puede formar sales (es decir, un grupo carboxilato). Uno o más de los grupos ácido de un compuesto de fórmula (I) usado según la presente invención se puede desprotonar con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitlohexilaminas, N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. También las sales con materiales vehículo farmacéutico y/o nutracéutico formadores de sales son posibles y están incluidos en la presente invención.

Las sales preferidas fisiológicamente, preferente y farmacéuticamente o nutracéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que uno, varios o preferentemente todos los contraiones (catión que contrarresta) se seleccionan del grupo que consiste en Na^+ , K^+ , NH_4^+ , trialquilamonio NHR'_3^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} y Al^{3+} .

35 En NHR'_3^+ trialquilamonio, preferentemente cada R' independientemente de los otros radicales R' denota un grupo alquilo que tiene de 1 a 30 átomos de C, preferentemente que tiene de 4 a 22 átomos de C. Los contraiones particularmente preferidos en sales fisiológicamente, preferentemente farmacéutica o nutracéuticamente aceptables, de compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} y mezclas de los mismos.

40 En el contexto de la presente invención, "consiste esencialmente en" o "que consiste esencialmente en" o términos similares quiere decir que la proporción de peso total es 90% en peso más, preferentemente 95% en peso o más, más preferentemente 98% en peso o más, lo más preferentemente 99% en peso o más, en cada caso en función de la cantidad total usada. Por ejemplo, "material vegetal que consiste esencialmente en bayas" quiere decir que la cantidad total de bayas es 90% en peso o más, preferentemente 95% en peso o más, más preferentemente 98% en peso o más, lo más preferentemente 99% en peso o más, en cada caso en función de la cantidad total de material vegetal empleado.

En el contexto de la presente invención, "esencialmente libre de" quiere decir que la proporción en peso total es menor de 10% en peso, preferentemente 5% en peso o menos, más preferentemente 2% en peso o menos, lo más preferentemente 1% en peso o menos, en cada caso en función de la cantidad total usada.

50 Una referencia a compuesto (s) (es decir, uno o más compuestos) de fórmula (I) siempre incluye el (los) compuesto (s) de fórmula (I) como tale (s) y las formas de las sales fisiológicamente aceptables de los mismos. El (los) compuesto (s) de fórmula (I) se pueden usar en el contexto de la presente invención en forma esencialmente pura, como mezclas de compuesto (s) de fórmula (I), como parte de un extracto de plantas, como parte de un extracto de plantas enriquecido, como parte de una composición, o como parte de una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica).

55 Cuando las cantidades relativas de los componentes se dan en %, esto quiere decir % en peso, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa aquí, la expresión "cantidad efectiva" o "dosis efectiva" se refiere a la administración (preferentemente oral) de una dosis efectiva de uno o más compuestos de fórmula (I) (opcionalmente en forma de una mezcla, un extracto de plantas, una composición o una formulación como se define en el contexto de la presente invención) que produce los efectos para los que se administra.

- 5 Como se usa aquí, el término "terapéutico" o "terapéuticamente" se refiere a la administración (en particular oral) de una dosis terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos (opcionalmente en forma de una mezcla, un extracto de plantas, una composición o una formulación como se define en el contexto de la presente invención) que produce los efectos para los que se administra, es decir, que provocará la respuesta biológica o médica (in vitro o in vivo, preferentemente in vivo en un mamífero, particularmente in vivo en un ser humano) que se busca, en particular la mejora y/o el alivio de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se trata hasta e incluyendo la curación completa.

- 10 Como se usa aquí, el término "profiláctico" o "profilácticamente" se refiere a la administración (en particular oral) de una dosis profilácticamente efectiva de uno o más compuestos de fórmula (I) (opcionalmente en forma de una mezcla, un extracto de plantas, una composición o una formulación como se define en el contexto de la presente invención) que produce los efectos para los que se administra, es decir, que provocará la respuesta biológica o médica (in vitro o in vivo, preferentemente in vivo en un mamífero, particularmente in vivo en un ser humano) que se está buscando, en particular la prevención de la aparición de un trastorno, enfermedad o afección en individuos en riesgo de tal trastorno, enfermedad o afección como se menciona aquí.

- 20 Por el término "extracto" se entiende, ya sea un extracto directo (en forma líquida, viscosa o seca), por ejemplo, obtenido como se describe en el contexto de la presente invención, o un extracto enriquecido adicionalmente (obtenible, por ejemplo, mediante una o más etapas de purificación adicionales después de la extracción, por ejemplo, cromatografía, por ejemplo, como se describe a continuación) que contiene uno o más, preferentemente dos o más compuestos de fórmula (I).

- 25 Los extractos o compuestos según la presente invención se pueden usar como tales, o en forma de y como parte de una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) (este último término incluye aditivos alimentarios, complementos alimentarios, productos alimentarios funcionales y complementos dietéticos) o en forma de alimentos funcionales (productos).

- 30 Cuando los compuestos de fórmula (I) o mezcla de compuestos de fórmula (I) se usan como alimento o complemento dietético, esto quiere decir que los compuestos, extractos o formulaciones (preferentemente farmacéuticas o nutracéuticas) que los comprenden, cada una según la presente invención, se pueden añadir a cualquier otro nutriente, producto farmacéutico o nutracéutico. De este modo, pueden servir especialmente como alimento o complemento dietético. Sin embargo, el (los) compuesto (s), composiciones o extractos de plantas también se pueden administrar como tales.

- 35 "Nutracéuticos", "Alimento funcional", o "Productos alimentarios funcionales" (a veces también denominados "Foodsceuticals", "Medicinal Food" o "Designer Food") para su uso según la presente invención se definen como productos alimentarios (que incluyen bebidas) apropiados para el consumo humano - la expresión comprende cualquier alimento fresco o procesado que tenga propiedades promotoras de la salud y/o prevención de la enfermedad más allá de la función nutricional básica de suministrar nutrientes, que incluyen alimentos elaborados a partir de ingredientes alimentarios funcionales o fortificados con aditivos promotores de la salud, especialmente con efectos en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que responde a una reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa en un mamífero, preferentemente un ser humano, y en el que un compuesto o una mezcla de compuestos de fórmula (I), o un extracto que comprende uno o más de dicho (s) compuesto (s), respectivamente, según la presente invención se usa como ingrediente activo en una cantidad efectiva.

- 45 "Que comprende" o "que incluye" o "que tiene", donde quiera que se use aquí, pretende no estar limitado a cualquier elemento establecido subsecuentemente a dicho término, sino en su lugar incluir uno o más elementos adicionales no mencionados específicamente con o sin importancia funcional, es decir, las etapas, elementos u opciones enumeradas no necesitan ser exhaustivas.

"Obtenible" quiere decir que un producto (por ejemplo, extracto de plantas, composición o compuestos) se puede obtener mediante el método especificado, y preferentemente se obtiene mediante dicho método.

- 50 Cuando se dan relaciones o porcentajes, estos se refieren al peso (por ejemplo, (peso/peso) o porcentaje en peso, % en peso), a menos que se indique lo contrario. Cuando se dan relaciones de volumen (v/v) o porcentajes en volumen (% en volumen), estos se refieren a los volúmenes a 25°C y 1013 mbar.

- 55 Por el término "enfermedad, trastorno o afección que responde a una reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa", preferentemente una enfermedad se entiende que es, en el sentido de una mejora para el mamífero, en particular el ser humano, tratado, afectado por una inhibición (es decir, una acción antagonista) de la actividad de la HMG-CoA reductasa. Entre tales enfermedades, trastornos o afecciones, se deben mencionar particularmente los trastornos del colesterol, y preferentemente se seleccionan del grupo que consiste en hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, arteriosclerosis y aterosclerosis.

La presente invención se refiere a una composición o extracto de plantas que comprende

- ácido euscáfico,

- ácido torméntico, y

- 5 - una cantidad total de 0 a 10% en peso de disolventes orgánicos que tienen un peso molecular de 100 g/mol o inferior, preferentemente de disolventes orgánicos que tienen un peso molecular de 120 g/mol o inferior, basado en el peso total de la composición o extracto de plantas,

en la que la relación en peso de ácido euscáfico a ácido torméntico es mayor de 1:1, preferentemente igual o mayor de 5:2.

- 10 Se descubrió que las composiciones y los extractos de plantas según la presente invención que comprenden ácido euscáfico y ácido torméntico en una relación en peso de 1:1 o más tienen una actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa inesperadamente buena. Esto es evidente, por ejemplo, a partir de los datos presentados en el ejemplo 4 a continuación: una composición o extracto de plantas según la presente invención exhibe una actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa casi tan buena como el ácido euscáfico solo, aunque dicho extracto comprende solo una cantidad limitada de ácido euscáfico. Otra razón para la buena actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa de las composiciones y extractos de plantas según la presente invención es que otros constituyentes que acompañan al ácido euscáfico y al ácido torméntico (y preferentemente al ácido miriántico) aumentan la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa de los compuestos de fórmula (I), en particular de ácido euscáfico, tal como, por ejemplo, quercetina, monoglicósidos de quercetina y/o uno o más inhibidores de la ACAT presentes en dicho extracto o composición de plantas.

- 20 Particularmente, se encontró que era ventajosa la presencia de uno o más monoglicósidos de quercetina, que comprenden preferentemente o consisten en quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido. En nuestras propias investigaciones, se descubrió que el quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido tiene también una muy buena actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa. Además, se encontró que la presencia adicional de uno o ambos inhibidores de la ACAT ácido ursólico y/o ácido corosólico era ventajosa en composiciones y extractos de plantas según la presente invención.

La ventaja adicional de usar las composiciones y extractos de plantas según la presente invención es que son técnicamente mucho más fáciles (y por lo tanto también más baratos) de producir (también y en particular a gran escala) y se obtienen con rendimientos más altos apreciables que el ácido euscáfico de alta pureza

- 30 Una composición o extracto de plantas según la presente invención comprende, en cada caso en base al peso total de la composición o extracto de plantas,

- de 1 a 50% en peso, preferentemente de 1 a 35% en peso, más preferentemente de 3 a 25% en peso de ácido euscáfico,

- de 0,5 a 15% en peso, preferentemente de 1 a 10% en peso de ácido torméntico,

- de 0 a 10% en peso, preferentemente de 0,5 a 8% en peso de ácido miriántico, y

- 35 - una cantidad total de 0 a 10% en peso de disolventes orgánicos que tienen un peso molecular de 110 g/mol o inferior, preferentemente de disolventes orgánicos que tienen un peso molecular de 120 g/mol o inferior,

en la que la relación en peso de ácido euscáfico a ácido torméntico es mayor de 1:1, preferentemente igual o mayor de 2:1, más preferentemente igual o mayor de 5:2, incluso más preferentemente igual o mayor de 3:1, particular y preferentemente igual o mayor de 7:2, especial y preferentemente en el intervalo de 7:2 a 10:1, y lo más preferentemente en el intervalo de 4:1 a 8:1.

- 40 Preferentemente, una composición o extracto de plantas según la presente invención comprende

- de 3 a 25% en peso, preferentemente de 5 a 20% en peso, más preferentemente de 8 a 17% en peso de ácido euscáfico,

- de 1 a 10% en peso, preferentemente de 1 a 6% en peso de ácido torméntico,

- 45 - de 0,5 a 8% en peso, preferentemente de 0,75 a 5% en peso de ácido miriántico, y

- una cantidad total de 0 a 5% en peso de disolventes orgánicos que tienen un peso molecular de 110 g/mol o inferior, preferentemente de disolventes orgánicos que tienen un peso molecular de 120 g/mol o inferior,

en cada caso basado en el peso total de la composición o extracto de la plantas,

- 50 en la que la relación de ácido euscáfico a ácido torméntico en peso es igual o mayor de 1:1, preferentemente igual o mayor de 2:1, más preferentemente igual o mayor de 3:1, particular y preferentemente igual o mayor de 7:2, especial

y preferentemente en el intervalo de 7:2 a 10:1, y lo más preferentemente en el intervalo de 4:1 a 8:1.

Preferentemente, una composición o extracto de plantas según la presente invención comprende adicionalmente uno o más inhibidores distintos de la HMG-CoA reductasa que no corresponden a la fórmula (I) como se define anteriormente, preferentemente otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa que no tienen una estructura de ácido triterpénico pentacíclico con 30 átomos de carbono, preferentemente que no tienen una estructura de ácido triterpénico pentacíclico con 30 o más átomos de carbono, en la que preferentemente uno o más de dichos inhibidores diferentes de la HMG-CoA reductasa son monoglicósidos de quercetina, preferentemente que comprenden o consisten en quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido

Preferentemente, una composición o extracto de plantas según la presente invención comprende monoglucósidos de quercetina, preferentemente que comprenden o consisten en quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido, en una cantidad total de 0,1% en peso o más, más preferentemente en una cantidad total de 0,25 a 20% en peso, incluso más preferentemente en una cantidad total de 0,25 a 15% en peso, particular y preferentemente en una cantidad total de 0,3 a 5% en peso, y lo más preferentemente en una cantidad total de 0,5 a 3% en peso, en cada caso basado en el peso total de la composición o extracto de plantas.

Preferentemente, una composición o extracto de plantas según la presente invención que comprende adicionalmente uno o más inhibidores de la oxidación de LDL, que preferentemente comprende quercetina y opcionalmente uno o más inhibidores adicionales de la oxidación de LDL.

Preferentemente, una composición o extracto de plantas según la presente invención comprende quercetina en una cantidad total de 0,1% en peso o más, más preferentemente en una cantidad total de 0,25 a 20% en peso, incluso más preferentemente en una cantidad total de 0,25 a 15% en peso, particular y preferentemente en una cantidad total de 0,3 a 5% en peso, y lo más preferentemente en una cantidad total de 0,5 a 3% en peso, en cada caso basado en el peso total de la composición o extracto de plantas.

Preferentemente, una composición o extracto de plantas según la presente invención que comprende adicionalmente uno, dos o más ingredientes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de acil CoA : colesterol aciltransferasa (ACAT), preferentemente una o más sustancias que tienen actividad inhibidora de la ACAT2, particularmente una o más sustancias que tienen actividad inhibidora de la ACAT2 humana.

Preferentemente, una composición o extracto de plantas según la presente invención comprende adicionalmente

- uno, dos, tres o cuatro diferentes ácidos mono-O-cafeoilquínicos [preferentemente ácido 1-O-cafeoilquínico, ácido 3-O-cafeoilquínico (ácido clorogénico), ácido 4-O-cafeoilquínico (ácido criptoclorogénico), y/o 5-ácido O-cafeoilquínico (ácido neoclorogénico)], preferentemente en una cantidad total de 1% en peso o más, más preferentemente en una cantidad total de 1 a 25% en peso, particular y preferentemente en una cantidad total de 1,5 a 20% en peso, en cada caso basado en el peso total de la composición o extracto de plantas,

y

- uno o más inhibidores de la ACAT de origen natural, preferentemente ácido corosólico, ácido oleanólico y/o ácido ursólico.

Varios estudios publican efectos anticolesterol, que incluyen la disminución de triglicéridos, de ácidos mono-O-cafeoilquínicos, en particular de ácido clorogénico y de ácido corosólico, que se mezclan con los efectos antioxidantes e hipoglucémicos de estos compuestos. Se dice que estos compuestos reducen el colesterol y los triglicéridos, incluso por medio de la susceptibilidad oxidativa reducida de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Por ejemplo, el efecto del ácido corosólico (por ejemplo, obtenible de *Lagerstroemia speciosa* L.) sobre la hipercolesterolemia y su actividad inhibidora de la ACAT se describe en Biomedical Research 2010, 31 (4), 213-218 y las referencias citadas en el mismo.

El ácido corosólico se puede obtener de fuentes naturales tales como diversas plantas, o sintetizar, por ejemplo como se describe en el documento US 7.071.229 B2.

Preferentemente, una composición o extracto de plantas según la presente invención (como se define anteriormente) comprende

- dos o más ácidos mono-O-cafeoilquínicos diferentes, preferentemente en una cantidad total de 1,5 a 25% en peso basado en el peso total de la composición o extracto de plantas, más preferentemente en una cantidad total de 2 a 20% en peso,

- ácido corosólico y/o ácido ursólico, preferentemente en una cantidad total de 1 a 25% en peso basado en el peso total de la composición o extracto de plantas, más preferentemente en una cantidad total de 2 a 20% en peso,

y

opcionalmente uno o más inhibidores de ACAT (es decir, inhibidores de ACAT distintos del ácido corosólico y ácido ursólico) seleccionados de un grupo de inhibidores de ACAT naturales adicionales (preferentemente inhibidores naturales de la isoforma de ACAT1 y/o isoforma de ACAT2 humana), preferentemente seleccionados del grupo que consiste en ácido maslínico, ácido 23-hidroxiursólico, ácido oleanólico, ácido betulínico, betulina, 2,3-dihidroxi-24-nor-4 (23), 11-ursadien-28,13-olida, manassantina A, manassantina B, piripiropenos (preferentemente piripiropeno A, piripiropeno B, piripiropeno C, piripiropeno D, piripiropeno E, piripiropeno F, piripiropeno M, piripiropeno N, piripiropeno O, piripiropeno P, piripiropeno Q, piripiropeno R, más preferentemente piripiropeno A, piripiropeno E, piripiropeno F y/o piripiropeno M), dineolignanos, sesquiolignanos, saucerneol B, obovatol, tetrahidroobovadol, honokiol, magnolol, panaxinol, panaxidol, panaxidiol, panaxitriol, ulmoidol, ilekudinol A, ilekudinol B, ilekudinol C, ácido 27-p-coumariloxiursólico, feofórbidos (preferentemente feoforbido A, éster metílico de feoforbido A), bavaquina, isobavachalcona, 9,10-epoxi-16-heptadecena-4,6-diina-3-ona, ilexósido XLVIII, cinarasaponina C, guineosina (preferentemente E, E, E)-guineesina), lupeol, glisoprenina A, glisoprenina B, bis(2-hidroxi-3-terc-butil-5-metilfenil)metano, beta-sansool, gamma-sansool, hidroxil-beta-sansool, yakuchinona B, isocromofilonas (preferentemente isocromofilona III, isocromofilona IV, isocromofilona V, isocromofilona VI, isocromofilona VII, isocromofilona VIII), purpactin A, purpactin B, purpactin C, (9Z)-octadecenamida, (9Z, 12Z)-octadecadienamida, saponinas de ginseng, kudingósido A, kudingósido B, decursina, angelato de decursinol, lateritina, eniatinas (preferentemente eniatina A, eniatina A1, eniatina B, eniatina B1, eniatina C, eniatina D, eniatina E, beauvericina), beauveriolidas (preferentemente beauveriolida I, beauveriolida III), epi-coclioquinona A, terpendoles (preferentemente terpendol A, terpendol B, terpendol C, terpendol D, terpendol E, terpendol F, terpendol G, terpendol H, terpendol I, terpendol J, terpendol K, terpendol L, más preferentemente terpendol D), spylidone, fenilpiropeno A, fenilpiropeno B, retrofractamida A, piperidina, piperchabamida, pelitorina, dehidroretrofractamida C, dehidropiperonalina, ixerina M, crepida I, aurasperona A, aurasperona D, flavasperona, gomisininas (preferentemente gomisina A, gomisina J, gomisina L2, gomisina N), benzoilisogomisina O, esquizandrina, esquizandrina B, esquizandrina C, esquizanterinas (preferentemente esquizanterina D), licarinas (preferentemente licarina A), machilins (preferentemente machilin A, machilin F), nectandrina A, nectandrina B, glabrol, esculeogenina A, esculeósido A, ácido acerifílico A, hipomicina, emindol SB, y paspalina.

Preferentemente, el uno o más inhibidores de la ACAT naturales adicionales se seleccionan de los inhibidores del grupo ACAT que se encuentran en plantas, y se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en ácido maslínico, ácido 23-hidroxiursólico, ácido oleanólico, ácido betulínico, betulina, 2,3-dihidroxi-24-nor-4(23),11-ursadien-28,13-olida, manassantina A, manassantina B, dineolignanos, sesquiolignanos, saucerneol B, obovatol, tetrahidroobovadol, honokiol, magnolol, panaxinol, panaxidol, panaxidiol, panaxitriol, ulmoidol, ilekudinol A, ilekudinol B, ilekudinol C, ácido 27-p-coumariloxiursólico, feofórbidos (preferentemente feoforbido A, éster metílico de feoforbido A), bavaquina, isobavachalcona, ilexósido XLVIII, cinarasaponina C, guineosina (preferentemente (E, E, E)-guineesina), lupeol, beta-sansool, gamma-sansool, hidroxil-beta-sansool, yakuchinona B, (9Z)-octadecenamida, (9Z, 12Z)-octadecadienamida, saponinas de ginseng, kudingósido A, kudingósido B, decursina, angelato de decursinol, retrofractamida A, piperidina, piperchabamida, pelitorina, dehidroretrofractamida C, dehidropiperonalina, ixerina M, crepida I, gomisininas (preferentemente gomisina A, gomisina J, gomisina L2, gomisina N), benzoilisogomisina O, esquizandrina, esquizandrina B, esquizandrina C, esquizanterinas (preferentemente esquizanterina D), licarinas (preferentemente licarina A), machilins (preferentemente machilin A, machilin F), nectandrina A, nectandrina B, glabrol, esculeogenina A, esculeósido A y ácido acerifílico A.

Preferentemente, una composición o extracto de plantas según la presente invención (como se define anteriormente) comprende

- 3-18% de ácido euscáfico,
 - 0,5-7% de ácido torméntico,
 - 0,5-3% de ácido miriántico,
 - 0-20% de ácido ursólico,
 - 1-5% de ácido corosólico,
 - 0-45% de ácido oleanólico,
 - 0-20% en total de ácidos cafeoilquínicos,
 - 0,5-25% en total de quercetina y monoglucósidos de quercetina (preferentemente que comprenden quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido),
 - 1-50% en total de azúcares y alcoholes de azúcares, y
 - 15-40% en total de ácidos grasos (que incluyen preferentemente ácido linolénico, ácido linoleico y (o) ácido oleico).
- Más preferentemente, una composición o extracto de plantas según la presente invención (como se define anteriormente) comprende

- 8-17% de ácido euscáfico,
1-6% de ácido torméntico,
0,75-2,5% de ácido miriántico,
2-20% de ácido ursólico,
- 5 1,5-5% de ácido corosólico,
0-45% de ácido oleanólico,
0-18% en total de ácidos cafeoilquínicos,
0,75-25% en total de quercetina y monoglucósidos de quercetina (preferentemente que comprenden quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido),
- 10 2-45% en total de azúcares y alcoholes de azúcar, y
20-35% en total de ácidos grasos (que incluyen preferentemente ácido linolénico, ácido linoleico y (o ácido oleico).
Hasta cierto punto, la cantidad de los diferentes constituyentes de una composición o extracto de plantas según la presente invención depende de la mezcla de disolventes usada en la (s) etapa (s) de extracción.
En una realización preferida, una composición o extracto de plantas según la presente invención (como se define anteriormente) comprende
- 15 8-16% de ácido euscáfico,
2-5% de ácido torméntico,
0,75-2,5% de ácido miriántico,
10-20% de ácido ursólico,
- 20 2,5-5% de ácido corosólico,
1,5-16% en total de ácidos cafeoilquínicos,
1,25-25% en total de quercetina y monoglucósidos de quercetina (preferentemente que comprenden quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido),
4-45% en total de azúcares y alcoholes de azúcar, y
- 25 22-28% en total de ácidos grasos (que incluyen preferentemente ácido linolénico, ácido linoleico y (o ácido oleico).
En otra realización preferida, una composición o extracto de plantas según la presente invención (como se define anteriormente) comprende
12-18% de ácido euscáfico,
3-7% de ácido torméntico,
- 30 0,5-2% de ácido miriántico,
0-3% de ácido ursólico,
2-5% de ácido corosólico,
25-45% de ácido oleanólico, preferentemente 35-45% de ácido oleanólico,
0-3% en total de ácidos cafeoilquínicos,
- 35 0,5-2,5% en total de quercetina y monoglucósidos de quercetina (preferentemente que comprenden quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido),
1-5% en total de azúcares y alcoholes de azúcar, y
25-35% en total de ácidos grasos (que incluyen preferentemente ácido linolénico, ácido linoleico y (o ácido oleico).
- 40 Los productos alimentarios funcionales o productos farmacéuticos según la presente invención se pueden fabricar según cualquier procedimiento apropiado, que comprende preferentemente la extracción de uno o más compuestos

de fórmula (I) y mezclar hasta un producto alimentario funcional o por lo menos un vehículo nutracéuticamente o farmacéuticamente aceptable .

Un producto, en particular un producto alimentario funcional, que comprende uno o más compuestos de fórmula (I), particularmente de uno o más compuestos y/o mezcla de compuestos de fórmula (I-A), para uso según la presente invención se puede, por ejemplo, obtener por

(a) extracción de uno o más compuestos de fórmula (I), particularmente de uno o más compuestos de fórmula (I-A), a partir de un material vegetal apropiado, y

(b) mezclar el extracto obtenido en la etapa (a) en una cantidad efectiva y/o como ingrediente activo con uno o más constituyentes para obtener un producto, en particular un producto alimentario funcional, comprendiendo dichos otros constituyentes preferentemente uno o más materiales vehiculares, disolventes y/o dispersantes.

Las etapas de procesamiento adicionales pueden preceder y/o seguir a las etapas mencionadas, tales como secado (por ejemplo, liofilización, secado por pulverización, lecho fluidizado o lecho fijo con chorro o evaporación), granulación, aglomeración, concentración (por ejemplo, jarabes, formados vía concentración y/o con la ayuda de espesantes), pasteurización, esterilización, congelación, disolución, dispersión, filtración, centrifugación, confitería y similares.

Los aspectos (particularmente) preferidos y las realizaciones mencionadas aquí anteriormente o de aquí en adelante relacionadas con mezclas, extractos, composiciones o extractos de plantas según la presente invención o producidos según un método descrito aquí también se aplican y preferentemente se combinan con otros (particularmente) preferidos aspectos y realizaciones, usos y métodos según la presente invención. En particular, las realizaciones (particularmente) preferidas descritas aquí anteriormente o de aquí en adelante con respecto a una composición o extracto de plantas según la presente invención también se aplican a una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención.

Una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención difiere de la fruta o baya en sí misma. Sin embargo, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención puede ser de cualquier forma. Tal formulación puede comprender adicionalmente uno o más ingredientes adicionales usados comúnmente en la industria alimentaria o nutracéutica, tales como sabores, azúcares, minerales, vitaminas, estabilizantes, espesantes, fibras dietéticas, proteínas, aminoácidos o similares en cantidades apropiadas, o mezclas de dos o más de los mismos, de acuerdo con el tipo de formulación deseado.

Los ejemplos de formulaciones (preferentemente farmacéuticas o nutracéuticas) según la presente invención, particularmente formulaciones apropiadas para el consumo oral, son

- productos que contienen frutas o vegetales (preferentemente productos que contienen zumo, extracto, puré, masa, pulpa, concentrado, partes secas de limón, lima, pomelo, naranja, naranja dulce, naranja amarga, bergamota, mandarina, manzana, pera, higo chumbo, melocotón, albaricoque, higo, piña, ciruela, mango, melón, ciruela, kiwi, lichí, plátano, cereza, cereza dulce, fresa, frambuesa, grosella, grosella negra, mora, arándano, marionberry, fruta de la pasión, uvas (uva blanca, uva roja, uva verde, uva morada), granada, acerola, tomate, zanahoria, chirivía, calabaza, lechuga, repollo, repollo fermentado, alubia, guisante, patata, pimienta, chile rojo, chile verde, cebolla, apio, pepino, puerro, brócoli, coliflor, rábano, berenjena, calabacín),

- productos basados en soja (preferentemente leche de soja, bebidas de soja, yogures de soja),

- bebidas no alcohólicas y jarabes (preferentemente limonadas, concentrados de bebidas (jarabes), refrescos no carbonatados y refrescos carbonatados),

- bebidas alcohólicas,

- productos que contienen uno o más extractos de hierbas y/o especias (preferentemente seleccionados del grupo que consiste en vainilla, canela, anís, hinojo, clavo, cardamomo, tamarindo, nuez moscada, pimienta, pimienta negra, regaliz, jengibre, rosa mosqueta, té verde, té rojo, té rooibos, té mate, té honeybush, té pu-erh, té oolong, té negro, café en grano, cacao en grano, menta, hierbabuena y gaulteria),

- productos lácteos o basados en lácteos fermentados o no fermentados no congelados (preferentemente leche, quark, queso cremoso, natillas, pudines, mousses, bebidas basadas en leche, yogures líquidos y yogures),

- productos congelados (preferentemente helado, yogur helado, sorbete, leche helada, crema congelada, helados de agua, granizados, sherbets. y purés de fruta congelada),

- productos horneados dulces (preferentemente pan, bollos, pasteles, muffins, magdalenas, bizcochos, galletas dulces y galletas),

- productos para untar que contienen aceite y/o grasa (preferentemente margarina, productos de mantequilla, mantequilla de cacahuete, mayonesa y salsas) (preferentemente aderezos (en ensalada) y salsa tártara)),

- aperitivos dulces y productos de confitería, preferentemente barras de chocolate, barras de granola (barras de muesli), caramelos blandos (como caramelo masticable, masticables blandos, caramelo gomoso, caramelo dulce, gominolas, dulce de leche, gominolas) y caramelos duros (es decir, dulces hervidos, tofes, pastillas, barras de caramelo, piruletas),

5 - productos de cereales (preferentemente muesli y cereales para el desayuno),

- polvos instantáneos (preferentemente polvos para bebidas instantáneas, polvos para salsa instantánea o polvos para postres instantáneos, más preferentemente café instantáneo, té instantáneo, cacao instantáneo y polvos instantáneos para bebidas de mezcla correspondientes (por ejemplo, capuchino, latte macchiato), salsas instantáneas (preferentemente salsas de frutas) y pudín instantáneo),

10 - aperitivos salados (preferentemente galletas saladas, chips (por ejemplo, papas fritas, chips de maíz), aperitivos extruidos y pretzels).

La presente invención también se refiere a una formulación, preferentemente una formulación farmacéutica o nutracéutica, que comprende

15 (i) una mezcla o extracto según la presente invención (como se define en las reivindicaciones preferentemente en una de las realizaciones preferidas o particularmente preferidas) o una composición o extracto de plantas según la presente invención (como se define en las reivindicaciones preferentemente en una de las realizaciones preferidas o particularmente preferidas), preferentemente en una cantidad efectiva, y

(ii) uno o más ingredientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en

20 - sustancias inhibidoras de la captación de colesterol, sustancias reguladoras de la circulación de ácidos biliares y/o sustancias reguladoras de la excreción de ácidos biliares, preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en fitoesteros y ésteres de ácido graso de C₂-C₂₂ y fitosteros, preferentemente seleccionados del grupo de fitoesteros que se encuentran en las plantas (es decir, esteroides/estanoles vegetales) y sus ésteres de ácido graso de C₂-C₂₂, más preferentemente que consisten en beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, brasicasterol, estigmastanol (también llamado beta-sitostanol), campestanol y sus ésteres, preferentemente sus ésteres de C₁₀-C₂₄, más preferentemente sus ésteres de C₁₂-C₁₈, particularmente los lauratos, miristatos, palmitatos, oleatos, estearatos y linoleatos de los mismos, en los que preferentemente la relación en peso de la cantidad total de compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente a la cantidad total de fitoesteros y ésteres de ácido graso de C₂-C₂₂ de fitoesteros es mayor de 1:4, más preferentemente mayor de 2:5, más preferentemente mayor de 2:3, incluso más preferentemente mayor de 1:1, especialmente más preferentemente de 3:2, beta-glucanos (preferentemente beta-glucanos de avena, salvado de avena, cebada y/o salvado de cebada), quitosano, galactomanano, glucomanano, arabinosilano, goma guar, pectinas, ácido algínico y sus sales fisiológicamente aceptables, fibra de avena, salvado de avena, semillas de lino, fibra de lino, fibra de cebada, fibra de Psyllium, cáscaras de semilla de Psyllium (cáscaras de las semillas de Plantago ovata) y extractos acuosos de cáscaras de semilla de Psyllium,

35 y/o

- ácidos di-O-cafeoilquínicos, ácidos tri-O-cafeoilquínicos, y ácidos tetra-O-cafeoilquínicos, más preferentemente ácidos di-O-cafeoilquínicos, particular y preferentemente cinarina (ácido 1,5-di-O-cafeoilquínico, opcionalmente como constituyente de un extracto de alcachofa), ácido 1,3-di-O-cafeoilquínico, ácido 3,4-di-O-cafeoilquínico, ácido 3,5-di-O-cafeoilquínico y/o ácido 4,5-di-O-cafeoilquínico,

40 y/o

- procianidinas (= proantocianidinas), preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en procianidina B1, procianidina B2, procianidina A2, procianidina B5, procianidina C1, proantocianidina de semilla de uva y extracto de proantocianidina de semilla de uva,

y/o

45 - carotenoides, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en betacaroteno, licopeno, fitoeno y fitoflueno, más preferentemente licopeno,

y/o

- uno o más, preferentemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más agentes saborizantes,

y/o

50 - materiales vehiculares, diluyentes o excipientes comestibles, farmacéutica o nutracéuticamente aceptables.

Preferentemente, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención (que

difiere de partes de plantas, en particular frutas, como tales) comprende una cantidad total de compuestos de fórmula (I) para uso según la presente invención y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos en el intervalo de 0,005 a 30% en peso, más preferentemente en el intervalo de 0,01 a 20% en peso, incluso más preferentemente en el intervalo de 0,05 a 12% en peso, particular y preferentemente en el intervalo de 0,1 a 8% en peso, y lo más preferentemente en el intervalo de 0,125 a 6% en peso, cada caso basado en el peso total de la formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica).

Preferentemente, una composición según la presente invención, un extracto de plantas según la presente invención o una formulación según la presente invención (cada uno como se define aquí según la presente invención) no es un extracto, en particular no es un extracto acuoso-metanólico, metanólico, acuoso-etanólico, etanólico, clorofórmico o de EtOAc, obtenido de *Brazzeia soyauxii*, *Ilex rotunda* Thunb., *Cornus kousa* Burg. frutas, hojas de *Planchonella duclitan* (Blanco), frutas de *Rosa bella*, frutas de fresa (en particular frutas de fresas dañadas no verdes), raíces de *Rosa rugosa*, hierbas de *Potentilla chinensis*, las partes aéreas de *Salvia miltirrhiza* Bge., hojas secas y/o tallos de *Salvia miltirrhiza*, hojas de *Rubus crataegifolius* y hojas de *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl.

Preferentemente, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención es apropiada para el consumo oral por mamíferos, en particular seres humanos, es decir, es apropiada y se desea para ser introducida en la cavidad oral y tragada por los mamíferos, en particular los seres humanos.

Los diferentes tipos de fibras preferentemente usadas en una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención se describen adicionalmente a continuación. En una realización, la fibra de una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) es una fibra vegetal y/o una fibra de algas. Cuando se trata de una combinación de dos o más tipos de fibras, se puede usar cualquier proporción de las diferentes fibras. Por ejemplo, por lo menos el 50% de las fibras de una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención pueden ser fibras de algas. En otra realización, la fibra se puede seleccionar del grupo de galactomanano, glucomanano, pectina, arabinoxilano, celulosa, alginato y/o quitosano.

Las preferidas son fibras naturales. Se espera que las fibras naturales no impidan al individuo ingerir una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención. Más preferidas son fibras con propiedades gelificantes, preferentemente alginato, galactomananos, glucomananos y pectina. La saciedad mecánica cuando se usan fibras con propiedades gelificantes se obtiene preferentemente debido a la formación de gel en el estómago de un individuo.

En una realización, el galactomanano a incorporar en una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención se selecciona del grupo de goma de fenogreco, goma guar, goma de tara y/o goma de algarroba (goma de algarroba). Si se usa galactomanano en una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención, el galactomanano se mezcla preferentemente con otras fibras.

Se prefiere una combinación de galactomanano y alginato, por ejemplo, para obtener una mezcla de fibras que forma gel y/o para obtener un gel firme y flexible.

La goma guar proviene del endospermo de semillas de guar, *Cyamopsis tetragonolobus*, también llamada judía de racimo india. Está compuesta de aproximadamente 83% de galactomananos de alto peso molecular, una fibra soluble en agua. En el contexto de la presente invención, la goma guar usada puede ser ventajosamente goma guar parcialmente hidrolizada. El peso molecular de la goma guar preferentemente está en el intervalo de 10 kDa y 300 kDa, más preferentemente en el intervalo de 10 kDa y 100 kDa, incluso más preferentemente en el intervalo de 10 kDa y 30 kDa.

El galactomanano se puede obtener mediante el uso de partes de plantas de *Trigonelle foenumgraecum*, *Cyamopsis tetragonolobus*, *Caesalpinia spinosa*, *Ceratonia siliqua* y/o partes de plantas pertenecientes a la familia Fabaceae como Alfalfa (*Medicago sativa*), trébol (*Trifolium species*), guisantes (*Pisum sativum*), alubias (especies de *Phaseolus*, *Vicia*, *Vigna*, *Cicer*, *Lathyrus*, *Lablab*, *Psophocarpus*, *Cajanus*, *Stizolobium*, *Cyamopsis*, *Canavalia*, *Macrotyloma*, *Erythrina*), lentejas (*Lens culinaris*), altramuces (especie *Lupinus*), mezquite (especie *Prosopis*), algarrobo (*Ceratonia siliqua*), soja (*Glycine max*) y/o cacahuete (*Arachis hypogaea*).

Las partes de plantas se pueden obtener de alubias seleccionadas del grupo de *Vicia faba* (habas, conocidas en los Estados Unidos como habas), *Vigna Aconitifolia* (alubia Moth), *Vigna Angularis* (alubia azuki), *Vigna mungo* (alubia urad), *Vigna radiata* (alubia mungo), *Vigna umbellata* (alubia de arroz), *Vigna unguiculata* (alubia caupí - incluye el guisante de ojos negros, alubia de yarda larga y otros), *Cicer arietinum* (garbanzo también conocido como alubia garbanzo), *Pisum sativum* (guisante), *Lathyrus sativus* (guisante indio), *Lathyrus tuberosus* (guisante Tuberous), *Lens culinaris* (lenteja), *Lablab purpureus* (judía jacinto), *Phaseolus acutifolius* (alubia tépari), *Phaseolus coccineus* (ayocote), *Phaseolus lunatus* (alubia lima), *Phaseolus vulgaris* (alubia común), incluye la alubia pinta, alubia roja, caparrones y muchas otras), *Glycine max* (soja), *Psophocarpus tetragonolobus* (frijol alado), *Cajanus cajan* (frijol de palo), *Stizolobium spp* (alubia terciopelo), *Cyamopsis tetragonoloba* (guar), *Canavalia ensiformis* (frijol sable), *Canavalia gladiata* (frijol espada), *Macrotyloma uniflorum* (gramo de caballo), *Lupinus mutabilis* (altramuz), *Lupinus albus* (almorta) y/o *Erythrina herbacea* (Coral bean). La especie *Trifolium* es preferentemente *Trifolium repens*. La alubia es preferentemente *Phaseolus vulgaris*.

En una realización, el glucomanano se puede obtener a partir de una planta seleccionada del grupo de género Aloe y/o Amorphophallus y/o Phaseolus spp.; el Phaseolus spp es preferentemente Phaseolus aureus.

- 5 En el caso de que el material vegetal, un extracto o un constituyente del género Aloe se use en una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención, la especie de Aloe preferentemente se selecciona del grupo que consiste en Aloe vera (syn A. barbadensis, Aloe indica, Aloe perfoliata y A. vulgaris), Aloe arborescens, Aloe aristata, Aloe dichotoma, Aloe nyeriensis, Aloe variegata, Aloe barbadensis, Aloe wildii, a su vez se prefiere el material vegetal de Aloe vera.

Una especie preferida de la especie Amorphophallus es Amorphophallus konjac. Las partes de plantas de dicotiledóneas se pueden seleccionar de especies que pertenecen a la familia Fabaceae y/o Araceae.

- 10 Las plantas pertenecientes a la familia Fabaceae se pueden seleccionar de las especies Medicago sativa, Trifolium species, Pisum sativum, Lens culinaris, Lupinus species, Prosopis species, Ceratonia siliqua, Glycine max, Arachis hypogaea, Vicia faba, Vigna Aconitifolia, Vigna Angularis, Vigna mungo, Vigna radiata, Vigna umbellata, Vigna unguiculata, Cicer arietinum, Pisum sativum, Lathyrus sativus, Lathyrus tuberosus, Lens culinaris, Lablab purpureus, Phaseolus acutifolius, Phaseolus coccineus, Phaseolus lunatus, Phaseolus vulgaris, Glycine max, Psophocarpus tetragonolobus, Cajanus cajan, Stizolobium spp, Cyamopsis tetragonoloba, Canavalia ensiformis, Canavalia gladiata, Macrotyloma uniflorum, Lupinus mutabilis, Lupinus albus, y/o Erythrina herbacea. En una realización, la pectina usada en una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención se puede obtener del grupo de plantas de remolacha azucarera (Beta vulgaris), zanahoria (Daucus carota), manzana (Malus domestica), albaricoque (Prunus armeniaca), membrillo (Cydonia oblonga), ciruela (especie Prunus), grosella (Ribes uva-crispa), y/o naranja (Citrus x sinensis) y/o lima (Citrus x aurantia, Citrus x hystrix) y/o limón (Citrus limon). Se prefiere la pectina de manzana, especies de cítricos y/o remolacha azucarera.
- 15
- 20

- 25 Las pectinas se gelifican a bajas concentraciones. Una cantidad total preferida de pectinas de cualquier tipo o combinación de cualquier tipo de pectinas está en el intervalo de 0,1-2% en peso, más preferido 0,2-1,0% en peso, más preferentemente 0,3-0,7% en peso, basado en el peso total de una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención.

- 30 Los beta-glucanos son polisacáridos extraídos de la pared celular de plantas verdes, cereales (en particular avena y cebada), ciertas algas y hongos (maitake y shiitake). Se componen principalmente de moléculas de glucosa o sus derivados, unidas por enlaces beta (beta1-3 o beta1-4 y/o beta1-6). La fuente de las fibras de beta-glucano generalmente es un extracto de avena o cebada enriquecido con dichas fibras. También están disponibles comercialmente extractos purificados de fibras de beta-glucano, que tienen un contenido de beta-glucano de alrededor de 70% o incluso más.

Los carotenoides son compuestos orgánicos tetraterpenoides naturales. Hay más de 600 carotenoides conocidos; generalmente se dividen en dos clases, las xantofilas (que contienen oxígeno) y los carotenos (que son únicamente hidrocarburos y no contienen oxígeno).

- 35 Los carotenoides preferidos que se pueden usar en combinación con una composición o extracto de plantas según la presente invención se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, δ -caroteno, ϵ -caroteno, ζ -caroteno, licopeno, neurosporeno, fitoeno, fitoflueno, anteraxantina, astaxantina, cantaxantina, citranaxantina, criptoxantina, diadinoxantina, diatoxantina, dinoxantina, flavoxantina, fucoxantina, luteína, neoxantina, rodoxantina, rubixantina, violaxantina, zeaxantina, ácido abscísico, apocarotenal, bixina, crocetina, ionones, peridina, retinal, ácido retinoico y retinol.
- 40

Preferentemente, la cantidad total de carotenoides en una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención es 5 mg/kg o más, preferentemente 10 mg/kg o más, más preferentemente 25 mg/kg o más, incluso más preferentemente 50 mg/kg o más.

- 45 Los materiales vehiculares comestibles farmacéutica o nutracéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes preferentemente presentes en una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en almidones (preferentemente obtenidos de maíz, tapioca, yuca, arroz, sagú, patata, camote, trigo, alforfón, centeno, avena, ñame, castaña, castaña de agua, guisantes o alubias), almidones químicamente modificados (preferentemente almidón de maíz modificado químicamente), almidones degradados (preferentemente dextrinas y/o maltodextrinas (preferentemente obtenidos de maíz, tapioca, yuca, arroz, sagú, patata, batata, trigo, alforfón, centeno, avena, ñame, castaña, castaña de agua, guisantes o alubias (tales como alubia mungo)), polidextrosa (número E E1200), pectinas, gluten de maíz hidrolizado, gomas (preferentemente goma arábica (goma arábica), goma de tragacanto, goma ghatti, goma karaya, goma de xantano, goma gellan, goma guar), agar-agar, alginatos (ácido alginico y sus sales farmacéutica o nutracéutica aceptables), gelatinas (preferentemente de ganado vacuno, pollo, pescado y/o cerdo), carragenano, ciclodextrinas (preferentemente alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina y/o gamma-ciclodextrina), dióxido de silicio (sílice, gel de sílice), talco, lactosa, sorbitol, manitol, xilitol, glucosa (dextrosa), sacarosa, sales de calcio farmacéutica o nutracéuticamente aceptables por vía oral, sales de estearato farmacéuticamente o nutracéuticamente aceptables, polivinilpirrolidonas, propilhidroxibenzoatos, celulosas y derivados de celulosa (preferentemente celulosa microcristalina, metilcelulosa,
- 50
- 55

- etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxilpropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio), leche en polvo, leche desnatada en polvo, etanol, glicerol, triacetina, polietilenglicoles y aceites grasos (preferentemente seleccionados del grupo que consiste en aceite de soja (aceite de soja), aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de avellana, aceite de almendra, aceite de nuez, aceite de nuez de palma, aceite de semilla de calabaza, aceite de canola (aceite de colza), aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de germen de trigo, aceite de linaza, aceite de salvado de arroz, aceites MCT (aceites de triglicéridos de cadena media) y aceites de coco fraccionados que consisten esencialmente en radicales de ácidos grasos que contienen de 6 a 8 átomos de carbono).
- 10 La cantidad total de materiales vehiculares farmacéutica o nutracéuticamente aceptables, preferentemente materiales vehiculares comestibles preferentemente consumibles oralmente, preferentemente a 25°C y 1013 mbar, está en el intervalo de 5 a 95% en peso, más preferentemente en el intervalo de 20 a 95% en peso, incluso más preferentemente en el intervalo de 25 a 90% en peso, en cada caso basado en el peso total de la formulación.
- 15 En una realización preferida, uno, varios, o todos los materiales vehiculares comestibles preferentemente consumibles por vía oral farmacéutica o nutracéuticamente aceptables son sólidos a 25°C y 1013 mbar. Tales materiales vehiculares son particularmente apropiados para obtener formulaciones (preferentemente farmacéuticas o nutracéuticas) según la presente invención en forma de cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura), comprimidos (comprimidos no revestidos y revestidos, por ejemplo, revestimientos resistentes a los jugos gástricos), grageas, gránulos, pelets, mezclas sólidas, polvos, por ejemplo, para uso como complementos dietéticos.
- 20 Preferentemente, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención comprende uno o más materiales vehiculares, diluyentes o excipientes comestibles farmacéutica o nutracéuticamente aceptables, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en dióxido de silicio, goma guar, goma arábica y maltodextrinas. Las maltodextrinas que tienen valores de DE (equivalente de dextrosa) en el intervalo de 5 a 35 se prefieren en algunas formulaciones según la presente invención, siendo más preferidas
- 25 maltodextrinas que tienen valores de DE en el intervalo de 10 a 30, y siendo particularmente preferidas maltodextrinas que tienen valores de DE en el intervalo de 10 a 20. En este caso, no es crítico qué planta proporcionó originalmente el almidón para producir los hidrolizados de almidón. Son apropiados y están fácilmente disponibles los almidones basados en maíz y los preparados de tapioca, arroz, trigo o patatas. Dichos materiales vehiculares, diluyentes o excipientes comestibles, farmacéutica o nutracéuticamente aceptables, pueden actuar simultáneamente como agente antiaglomerante (ayuda de flujo, por ejemplo, en el caso de que se use dióxido de silicio).
- 30 Preferentemente, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención comprende adicionalmente
- 35 - uno o más emulsionantes, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en lecitinas (preferentemente lecitinas naturales, particularmente lecitina de huevo o soja), fosfolípidos (preferentemente fosfatidilcolinas), monoacilglicerol y diacilglicerol,
- y/o
- una o más vitaminas y las sales o ésteres fisiológicamente aceptables de las mismas, preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en vitamina A (preferentemente retinol), palmitato de vitamina A, vitamina B1, vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina), vitamina B6, vitamina B9 (ácido fólico) vitamina B12, vitamina C, ascorbato de monosodio, ascorbato de monopotasio, diascorbato de calcio, diascorbato de magnesio, palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, vitamina D y vitamina E, acetato de vitamina E, palmitato de vitamina E, vitamina H (biotina),
- 40 y/o
- 45 - uno o más agentes saborizantes, preferentemente uno, dos, tres o más agentes saborizantes frescos, dulces, afrutados, picantes y/o herbales, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en L-mentol, mentol racémico, mentona, isomentona, aceite de menta, L-carvona, D-carvona, aceite de hierbabuena, cineol, aceite de eucalipto, cinamaldehído (preferentemente trans-cinamaldehído), alcohol cinámico, aceite de corteza de canela, aceite de hoja de canela, cinamato de metilo, benzaldehído, furfural, alcohol furfurílico, salicilato de metilo, aceite de gaulteria, aceite de tomillo, timol, carvacrol, aceite de clavo, canfeno, p-cimeno, alfa-terpineno, borneol, eugenol, aceite de anís, aceite de anís estrellado, anetol (preferentemente trans-anetol), anisol, cis-3-hexenol, cis-3-acetato de hexenilo, D-limoneno, L-limoneno, linalool, citral, geraniol, acetato de geraniol, nerol, citronelol, citronelal, alfa-felandreno, beta-felandreno, alfa-pineno, beta-pineno, extracto de vainilla, vainillina, etilvanilina, 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 2-etil-1-4-hidroxi-5-metil-3(2H)-furanona, 2-etil-5-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 3-hidroxi-4,5-dimetil-2(5H)-furanona, maltol, etilmaltol,
- 50 cumarina, butirólactona, gamma-undecalactona, gamma-nonolactona, 4-metil-delta-lactona, massoia lactona, sotolon, delta-decalactona, tuberolactona, sorbato de metilo, 2-hidroxi-3-metil-2-ciclopentenonas, acetato de n-butilo, acetato de isoamilo, propionato de etilo, butirato de etilo, butirato de n-butilo, butirato de isoamilo, 3-metil-butirato de
- 55

etilo, n-hexanoato de etilo, n-hexanoato de alilo, n-hexanoato de n-butilo, n-octanoato de etilo, etil-3-metil-3-fenilglicidato, etil-2-trans-4-cis-decadienoato, 4-(p-hidroxifenil)-2-butanona, 1,1-dimetoxi-2,2,5-trimetil-4-hexano, 2,6-dimetil-5-hepten-1-al, y fenilacetaldehído.

Preferentemente, uno, dos, tres o más agentes saborizantes son agentes saborizantes dulces, afrutados y/o picantes, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en trans-cinamaldehído, alcohol cinámico, cinamato de metilo, benzaldehído, furfural, alcohol furfurílico, canfeno, p-cimeno, alfa-terpineno, borneol, eugenol, trans-anetol, anisol, cis-3-hexenol, acetato de cis-3-hexenilo, D-limoneno, L-limoneno, linalool, citral, geraniol, acetato de geraniol, nerol, citronelol, citronelal, alfa-felandreno, beta-felandreno, alfa-pineno, beta-pineno, extracto de vainilla, vainillina, etilvanilina, 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 2-etil-4-hidroxi-5-metil-3(2H)-furanona, 2-etil-5-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 3-hidroxi-4,5-dimetil-2(5H)-furanona, maltol, etilmaltol, cumarina, gamma-undecalactona, gamma-nonolactona, 4-metil-delta-lactona, massoiolactona, sotolon, delta-decalactona, tuberculactona, sorbato de metilo, acetato de n-butilo, acetato de isoamilol, propionato de etilo, butirato de etilo, butirato de n-butilo, butirato de isoamilol, 3-metil-butilato de etilo, n-hexanoato de etilo, n-hexanoato de alilo, n-hexanoato de n-butilo, n-octanoato de etilo, etil-3-metil-3-fenilglicidato, etil-2-trans-4-cis-decadienoato, 4-(p-hidroxifenil)-2-butanona, 2,6-dimetil-5-hepten-1-al y fenilacetaldehído.

Una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención preferentemente se selecciona del grupo que consiste en polvos (preferentemente polvos liofilizados o secados por pulverización), bebidas secas, preparaciones de frutas (preferentemente zumo de fruta, concentrado de zumo de fruta, pulpa de fruta y/o puré de frutas que contienen productos alimentarios, no siendo obtenidas dichas preparaciones de frutas de frutas del género *Amelanchier*, preferentemente productos alimentarios verticales tales como bebidas, batidos de leche, yogures líquidos de frutas), cápsulas (preferentemente cápsulas duras como cápsulas de gelatina dura), barras de confitería (preferentemente barras blandas, barras energéticas, barras de granola), emulsiones W/O (preferentemente pastas para untar y margarinas), emulsiones O/W (pastas para untar, yogures, yogures líquidos, bebidas a base de soja, leche saborizada, formulaciones de aceite graso (preferentemente que comprenden 10% en peso o más de triglicéridos de cadena media (aceites MCT) y/o aceites vegetales).

El uno o más compuestos de fórmula (I), las composiciones o extractos de plantas según la presente invención también pueden estar comprendidos en formulaciones confeccionadas para ser añadidas a productos alimentarios o productos alimentarios (que incluyen bebidas), por ejemplo, en forma de polvos o gránulos, por ejemplo, liofilizados o secados por pulverización, concentrados, disoluciones, dispersiones u otras formas instantáneas, o similares.

En una realización, preferentemente una composición o extracto de plantas según la presente invención, o una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención (cada una como se define aquí) a 25°C y 1013 mbar están en forma sólida, más preferentemente en forma de polvo, particular y preferentemente en forma secada por pulverización. Con respecto al secado por pulverización, se puede hacer referencia a los documentos US 3.159.585, US 3.971.852, US 4.532.145 o US 5.124.162.

La invención se refiere a una formulación (preferentemente formulación farmacéutica o nutracéutica), en la que dicha formulación es una dispersión a base de grasa que comprende una cantidad total de 10-85% en peso de grasa y una cantidad total de 10-90% en peso de agua, o una bebida, especialmente una bebida a base de productos lácteos, en la que la bebida comprende de 10 a 95% en peso de una base láctea tal como leche de vaca, leche de soja o yogur, especialmente preferible leche de vaca o yogur. Dicha formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) que comprende una cantidad efectiva total de uno o más compuestos de fórmula (I), una composición o un extracto de plantas según la presente invención exhibe propiedades beneficiosas para la salud y preferentemente aún tiene un sabor y/o color aceptable.

En una realización preferida, el uno o más compuestos de fórmula (I), las composiciones o extractos de plantas según la presente invención se combinan con uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en ácido láctico, lactosa, sacarosa, sales de calcio (preferentemente fosfato de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio y cloruro de calcio), óxido de calcio, sales de magnesio, óxido de magnesio, sales de hierro (preferentemente fumarato ferroso, succinato ferroso, sucrato-malato de hierro, fructosa-malato de hierro, sucrato-citrato de hierro, fructosato de hierro, sucrato-ascorbato de hierro, fructato-ascorbato de hierro, y mezclas de los mismos), vitamina A (particularmente retinol (vitamina A1)), vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, tiamina, niacina, biotina, riboflavina, ácido pantoténico, ácido fólico, daidzeína, genisteína, proteínas (preferentemente caseína, caseinatos (preferentemente caseinato de sodio), proteína de leche, hidrolizado de proteína de leche, aislado de proteína de leche, proteína de suero, hidrolizado de proteína de suero, aislado de proteína de suero, proteína de soja, hidrolizado de proteína de soja, aislado de proteína de soja), leche en polvo, soja en polvo, ácidos grasos poliinsaturados [preferentemente ácidos grasos omega-3, omega-6 y/o omega-9, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en ácido docosaheptaenoico (DHA, ácido todo-cis-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico), ácido eicosatetraenoico (ETA, ácido todo-cis-8,11,14,17-eicosatetraenoico), ácido eicosatetraenoico (ETA, ácido todo-cis-8,11,14,17-eicosatetraenoico), ácido estearidónico (SDA, ácido todo-cis-6,9,12,15-octadecatetraenoico), ácido docosapentaenoico (DPA; ácido clupanodónico, ácido todo-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoico), ácido linoleico, ácido α -linolénico (ácido todo-cis-9,12,15-octadecatetraenoico) y ácido γ -linolénico], aceite de soja, grasa de manteca, aceite de pescado (refinado), aceite de algas, aceite de calamar, aceite de linaza, aceite de semilla de uva y triglicéridos derivados de los ácidos grasos ácido mirístico, ácido

palmítico y/o ácido oleico, formando por ello formulaciones preferidas (preferentemente farmacéuticas o nutraceuticas) según la presente invención, particularmente formulaciones apropiadas para el consumo oral.

En una realización preferida, las formulaciones (preferentemente farmacéuticas o nutraceuticas) según la presente invención, particularmente formulaciones de tipo lácteo, son un producto alimentario fermentado que contiene una o más bacterias comestibles, preferentemente 10^3 o más, más preferentemente 10^5 o más, particular y preferentemente 10^7 o más bacterias comestibles por gramo de formulación. Preferentemente, dichas bacterias comestibles son bacterias lácticas.

Preferentemente, dicha una o más bacterias comestibles se seleccionan del grupo que consiste en *Bifidobacteria* (preferentemente *Bifidobacterium animalis*, particularmente *Bifidobacterium animalis animalis*, *Bifidobacterium animalis lactis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*), *Lactobacillus* spp. (preferentemente *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus plantarum*), *Lactococcus cremoris*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis* y/o una o más bacterias del género *Leuconostoc*.

Las formulaciones (preferentemente farmacéuticas o nutraceuticas) según la presente invención son preferentemente apropiadas para administración enteral, particularmente para administración oral, y pueden estar en diversas formas, tales como cápsulas, comprimidos (comprimidos no revestidos y revestidos, por ejemplo, revestimientos resistentes al jugo gástrico, comprimidos efervescentes), grageas, gránulos, pelets, mezclas sólidas, suspensiones, dispersiones en fases líquidas, emulsiones, polvos, disoluciones, semisólidos, pastas, jarabes o en forma de otros productos ingeribles o masticables, por ejemplo como complementos dietéticos.

En una realización preferida, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutraceutica) según la presente invención comprende uno o más, preferentemente dos, tres, cuatro, cinco o más aditivos adicionales, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en estabilizantes, espesantes, agentes colorantes (preferentemente pigmentos comestibles o colorantes alimentarios), agentes de carga, polialcoholes, conservantes (tales como benzoato de sodio o potasio, sorbato de sodio o potasio), antioxidantes (tales como ácido ascórbico, carotenoides, tocoferoles, polifenoles), monosacáridos, disacáridos, oligo- o poli-sacáridos (tales como los oligosacáridos de soja, xilooligosacáridos, galactooligosacáridos), edulcorantes sin calorías o bajos en calorías, bloqueadores del amargor, acidificantes (preferentemente ácidos alimentarios tales como ácidos cítricos, ácido acético, ácido láctico y ácido adípico), sabores artificiales y/o naturales, emulsionantes, agentes humectantes (agentes hidratantes), agentes de revestimiento (preferentemente agentes formadores de película), minerales, aceites vegetales y fracciones de los mismos, grasas vegetales comestibles y sus fracciones, aceites de origen animal y sus fracciones, grasas de origen animal y sus fracciones y agentes que promueven o retrasan la absorción.

En una realización preferida, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutraceutica) según la presente invención apropiada para la administración oral está en forma sólida, preferentemente en forma de cápsula, comprimido no revestido, comprimido revestido, comprimido efervescente, gragea, gránulo, pelet, mezcla sólida o polvo, y comprende uno o más, preferentemente dos o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, manitol, isomalt, maltitol, sacarosa, lactosa, fructosa, glucosa (dextrosa), galactosa, maltosa, talco, dióxido de silicio (preferentemente sílice amorfa, sílice pirogénica, sílice coloidal, sílice cristalina, gel de sílice), creatina, ácido alfaipoico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos (preferentemente carbonato de sodio), bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos (preferentemente bicarbonato de sodio), ácidos alimentarios, polímeros de carbohidratos (polisacáridos, polidextrosa (número E E1200), almidones físicamente modificados, almidones químicamente modificados (preferentemente almidón oxidado (número E E1404), fosfato de monoalmidón (número E E1410), fosfato de dialmidón (número E E1412), fosfato de dialmidón fosfatado (número E E1413), fosfato de dialmidón acetilado (número E E1414), almidón acetilado (acetato de almidón esterificado con anhídrido acético; número E E1420), adipato de dialmidón acetilado (número E E1422), hidroxipropilalmidón (número E E1440), fosfato de hidroxipropilalmidón (número E E1442), sodio octenilsuccinato de almidón (número E E1450), almidón oxidado acetilado (número E E1451) y octenilsuccinato de aluminio y almidón (número E E1501)), ciclodextrinas (preferentemente alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina y/o gamma-ciclodextrina), celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), carboximetilcelulosa y sus sales alcalinas o alcalinotérreas, goma arábiga (goma arábiga), goma ghatti, carragenano, goma guar, goma de algarroba, alginatos, pectinas, inulina, goma de xantano, polietilenglicoles, homo- y co-polímeros de N-vinil-2-pirrolidona, homo- y co-polímeros de acetato de vinilo, estearilfumarato de sodio y estearato de magnesio.

En una realización preferida, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutraceutica) según la presente invención para administración oral comprende uno o más conservantes apropiados para el consumo oral por un mamífero, particularmente un ser humano, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en ácido benzoico, sal de sodio del ácido benzoico, sal de potasio del ácido benzoico, sal de calcio del ácido benzoico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido sórbico, sal de sodio del ácido sórbico, sal de potasio del ácido sórbico, sal de calcio del ácido sórbico, para-hidroxibenzoato de etilo, etilparahidroxibenzoato de sodio, parahidroxibenzoato de propilo, propilparahidroxibenzoato de sodio, parahidroxibenzoato de metilo, metilparahidroxibenzoato de sodio, dióxido de azufre, sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, sulfito de calcio, hidrogenosulfito de calcio, bifenilo o difenilo, ortofenilfenol, ortofenilfenol sódico, tiabendazol, nisina,

natamicina o pimaracina, ácido fórmico, formiato de sodio, formiato de calcio, hexametenotetramina o hexamina, formaldehído, dicarbonato de dimetilo, nitrito de sodio, nitrito de potasio, nitrato de sodio, nitrato de potasio, ácido acético, acetatos de sodio, por ejemplo, hidrogenoacetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, acetato de amonio, ácido láctico, ácido propiónico, propinato de sodio, propionato de potasio, propionato de calcio, ácido órico, tetraborato de sodio (bórax), invertasa, y lisozima.

En una realización preferida, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención, preferentemente apropiada para administración oral, comprende uno o más ácidos alimentarios y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Preferentemente, los ácidos alimentarios y las sales fisiológicamente aceptables de los ácidos alimentarios se seleccionan del grupo que consiste en ácido acético, ácido adípico, ácido cafeotánico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido quínico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido fosfórico y sus sales fisiológicamente aceptables, preferentemente las sales de sodio, potasio y calcio de los mismos. En una realización más preferida, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención, preferentemente apropiada para administración oral, comprende uno o más ácidos alimentarios o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, seleccionados del grupo que consiste en ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido tartárico de ácido succínico, ácido fosfórico y sus sales fisiológicamente aceptables, preferentemente sus sales de sodio, potasio y calcio.

El sabor de una formulación consumible oralmente según la presente invención preferentemente se selecciona del grupo que consiste en bayas, frutas cítricas, frutas de pepita, especias, hierbas, mentas, infusiones, cafés, leche y/o productos lácteos, y más particular y preferentemente seleccionada del grupo que consiste en cola, limón, lima, limón-lima, pomelo, naranja, naranja dulce, naranja amarga, bergamota, mandarina, manzana, pera, higo chumbo, melocotón, albaricoque, higo, piña, ciruela, mango, melón, ciruela, kiwi, lichi, plátano, cereza, cereza dulce, fresa, frambuesa, grosella, grosella negra, mora, arándano, maracuyá, uva, granada, acerola, vainilla, canela, anís, hinojo, clavo, cardamomo, tamarindo, nuez moscada, pimienta de Jamaica, pimienta negra, miel, regaliz, ginger ale, jengibre, root beer, rosa mosqueta, té verde, té rojo, té rooibos, té mate, té honeybush, té pu-erh, té oolong, té negro, té de hibisco, kombucha, leche, café, expreso, cacao, chocolate (que incluye el chocolate con leche entera, chocolate negro, chocolate blanco), avellana, nuez, almendra, menta, hierbabuena, gaulteria y mezclas de los mismos.

Una formulación (preferentemente consumible por vía oral) según la presente invención preferentemente comprende una o más sustancias de sabor dulce, preferentemente en una cantidad sensorialmente efectiva, más preferentemente una cantidad que imparte una sensación dulce. Dichas sustancias de sabor dulce se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en

- carbohidratos de sabor dulce (preferentemente sacarosa (sacarosa), trehalosa, lactosa, maltosa, melizitosa, rafinosa, palatinosa, lactulosa, D-fructosa, D-glucosa, D-galactosa, L-ramnosa, D-sorbosa, D-manosa, D-tagatosa, D-arabinosa, L-arabinosa, D-ribosa, D-gliceraldehído) o preparaciones vegetales que contienen predominantemente (> 70% en peso) o que consisten esencialmente en estos carbohidratos (por ejemplo, de remolacha azucarera (*Beta vulgaris* ssp., fracciones de azúcar, jarabe de azúcar, melaza), de caña de azúcar (*Saccharum officinarum* ssp., por ejemplo, melazas, jarabes de azúcar), de arce azucarero (*Acer* ssp.), de agave (zumo espeso de agave), hidrolizados sintéticos/enzimáticos de almidón o sacarosa (por ejemplo, jarabe de azúcar invertido, jarabes de fructosa altamente enriquecidos hechos de almidón de maíz), concentrados de fruta (por ejemplo, de manzanas o peras, jarabe de manzana, jarabe de pera),

- alcoholes de azúcar de sabor dulce (preferentemente glicerol, eritritol, treitol, arabitol, ribitol, xilitol, sorbitol, manitol, dulcitol, lactitol),

- proteínas de sabor dulce (preferentemente miraculina, monelina, taumatina, curculina, brazzeína),

- edulcorantes de alta potencia (preferentemente magap, ciclamato de sodio, acesulfamo K, neohesperidina dihidrocalcona, sal sódica de la sacarina, aspartamo, superaspartamo, neotame, alitame, sucralosa, esteviósido, rebaudiósidos, lugdunamo, carrelamo, sucrononato, sucrooctato, monatina, filodulcina), ciertos aminoácidos de sabor dulce (preferentemente glicina, D-leucina, D-treonina, D-asparagina, D-fenilalanina, D-triptófano, L-prolina), y

- otras sustancias de sabor dulce y extractos de sabor dulce, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en hernandulcina, glucósidos de dihidrocalcona, glicirricina, ácido glicirretínico y sus sales fisiológicamente aceptables de sabor dulce, preferentemente sal de amonio del ácido glicirretínico, mogrosidos, extractos de regaliz (*Glycyrrhiza glabra* ssp.), extractos de *Lippia dulcis*, extractos de *Momordica* ssp. (en particular *Momordica grosvenori* [Luo Han Guo]), extractos de *Hydrangea dulcis* y extractos de *Stevia* ssp. (por ejemplo, *Stevia rebaudiana*).

Una formulación (preferentemente consumible por vía oral) según la presente invención comprende adicionalmente

- lactosa y/o maltosa,

y/o

- uno o más alcoholes de azúcar tales como dulcitol, fucitol, maltitol, eritritol, isomaltitol (E953), lactitol (E966), maltitol, manitol (E421), sorbitol (E420), xilitol (E967) y mezclas de los mismos.

5 Una formulación (preferentemente consumible por vía oral) según la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más edulcorantes de alta potencia que se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en ciclamato de sodio, acesulfamo K, neohesperidina dihidrocalcona, sacarina, sal sódica de sacarina, aspartamo, superaspartamo, neotame, alitame, sucralosa, magap, lugdunamo, carrelamo, sucrononato, sucrooctato, miraculina, curculina, monelina, mabinlina, taumatina, curculina, brazzeina, pentadina, o extractos o fracciones de extractos obtenidos de fuentes naturales que contienen dichos aminoácidos y/o proteínas, neohesperidina dihidrocalcona, 10 esteviolglicósido, esteviósido, esteviolbiósido, rebaudiósido A, rebaudiósido B, rebaudiósido C, rebaudiósido D, rebaudiósido E, rebaudiósido F, rebaudiósido H, rebaudiósido H, dulcósido B, suaviósido B, suaviósido G, suaviósido H, suaviósido I, suaviósido J, baiyunósido 1, baiyunósido 2, flomisósido 1, flomisósido 2, flomisósido 3, flomisósido 4, abrusósido A, abrusósido B, abrusósido C, abrusósido D, ciclocariósido A y ciclocariósido I, oslandina, polipodósido A, estrogina 1, estrogina 2, estrogina 4, selliguanina A, dihidroquercetin-3-acetato, perillartina, 15 telosmósido A₁₅, periandrina IV, pterocariósido, ciclocariósido, mukuroziósido, briósido, brionósido, brionodulcósido, carnosiflósido, escandenósido, gipenósido, trilobatina, florizina, dihidroflavanol, hematoxilina, cianina, albiziasaponina, telosmósido, gaudichaudiósido, mogrósido, hernandulcina, monatina, ácido glicirrético, glicirrizina, filodulcina, o sus sales fisiológicamente aceptables, preferentemente las respectivas sales de potasio, sodio, calcio o amonio de los mismos, extractos de regaliz (*Glycyrrhiza glabra* ssp.), extractos de *Lippia dulcis*, extractos de *Momordica* ssp. o sustancias individuales (en particular *Momordica grosvenori* [Luo Han Guo] y los mogrósidos obtenidos a partir de los mismos), extractos de *Hydrangea dulcis* o *Stevia* ssp. (por ejemplo, *Stevia rebaudiana*) o sustancias individuales de sabor dulce obtenidas a partir de dichos extractos. 20

25 Una formulación (preferentemente consumible por vía oral) según la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más edulcorantes de alta potencia, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en aspartamo, neotame, superaspartamo, advantamo, sacarina, sucralosa (E955), ciclamato, acesulfamo, monelina, esteviósido, rebaudiósido A, rebaudiósido C, rebaudiósido D, rubusósido, filodulcina, hernandulcina, taumatina, brazzeina, miraculina, glicirrizina, ácido gliciretínico, las sales fisiológicamente aceptables (preferentemente las sales de sodio, potasio o calcio) de estos compuestos.

30 Preferentemente, una formulación (preferentemente consumible por vía oral) según la presente invención comprende uno o más constituyentes adicionales apropiados para el consumo oral, particularmente

- uno o más emulsionantes, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en lecitinas (preferentemente lecitinas naturales, particularmente lecitina de huevo o soja), fosfolípidos (preferentemente fosfatidilcolinas), monoacilgliceroles y diacilgliceroles,

y/o

35 - uno o más antioxidantes y opcionalmente una o más sustancias para intensificar el efecto antioxidante de dichos antioxidantes,

y/o

40 - uno o más conservantes (preferentemente seleccionados del grupo que consiste en ácido benzoico, benzoato de sodio, benzoato de potasio, ácido sórbico, sorbato de sodio, hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT)), preferentemente en una cantidad total de 0,05 a 0,5% en peso, más preferentemente de 0,1 a 0,3% en peso, basado en el peso total de la formulación,

y/o

45 - una o más vitaminas y sus sales o ésteres fisiológicamente aceptables, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en vitamina A, vitamina A1, palmitato de vitamina A, palmitato de vitamina A1, vitamina B1, vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina), vitamina B6, vitamina B9 (ácido fólico) vitamina B12, vitamina C (ácido ascórbico), ascorbato de monosodio, ascorbato de monopotasio, diascorbato de calcio, diascorbato de magnesio, palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, vitamina D y vitamina E, acetato de vitamina E, palmitato de vitamina E, vitamina H (biotina), vitamina K,

y/o

50 - uno o más agentes colorantes, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en carotenoides (preferentemente carotenos (número E E160a), preferentemente betacaroteno), xantofilas (preferentemente luteína (número E E161b), zeaxantina (número E E161h), palmitato de zeaxantina), extracto de pimentón (número E E160c), zumo de remolacha roja en polvo (que comprende betanina, remolacha roja, número E E162), achiote (número E E160b), antocianinas (número E E163), clorofila (número E E140), cúrcuma (número E E100, que 55 comprende curcumina), tartrazina (FD&C Amarillo No. 5, número E E102), amaranto (número E E123), dióxido de

titanio (número E E171), óxidos de hierro e hidróxidos de hierro (número E E172), eritrosina (número E E127), color caramelo (número E E150, preferentemente E150d), FD & C amarillo No. 6 (número E E110), rojo allura (FD & C rojo No. 40, número E E129), FD & C verde No. 3 (verde rápido, número E E143), FD & C azul No. 1 (azul brillante, número E E133) y azul FD & C No. 2 (indigotina, número E E132),

5 y/o

- una o más sustancias de sabor amargo seleccionadas del grupo que consiste en quinina, neohesperidina, hesperidina, naringina, quercitrina, floridicina, floretin-2-O'-xiloglucósido, ácido cafeico, limonoides (preferentemente limonina o nomilina de frutas cítricas), lupolonas del lúpulo, humulonas de lúpulo, ésteres de ácido gálico y elágico de carbohidratos (preferentemente pentagaloilglucosa), catequinas y epicatequinas (preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en catequinas galoiladas, epicatequinas galoiladas, galocatequinas o epigalocatequinas, galocatequinas galoiladas o epigalocatequinas galoiladas), teaflavinas (en particular teaflavina, isoteaflavina, neoteaflavina), y teaflavinas galoiladas,

y/o

- uno o más (adicionales) estabilizantes y/o espesantes sólidos.

15 Los ejemplos de estabilizantes y/o espesantes que pueden ser parte de una formulación (preferentemente consumible por vía oral) según la presente invención se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en polímeros de carbohidratos (polisacáridos, preferentemente almidones, povidex (número E E1200), almidones físicamente modificados, almidones químicamente modificados (preferentemente almidón oxidado (número E E1404), fosfato de monoalmidón (número E E1410), fosfato de dialmidón (Número E E1412), fosfato de dialmidón fosfatado (Número E E1413), fosfato de dialmidón acetilado (número E E1414), almidón acetilado (acetato de almidón esterificado con anhídrido acético, número E E1420), adipato de dialmidón acetilado (número E E1422), hidroxipropilalmidón (número E E1440), fosfato de hidroxipropildialmidón (número E E1442), octenilsuccinato de sodio y almidón (Número E E1450) y almidón oxidado acetilado (Número E E1451)), ciclodextrinas, celulosas, celulosas modificadas (preferentemente metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma arábiga (goma arábiga), goma ghatti, goma de tragacanto, goma karaya, carragenina, goma guar, goma algarroba (harina de algarroba, goma de algarroba, Número E E410, alginatos, pectinas, inulina y goma de xantano.

Los estabilizantes y/o espesantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en octenilsuccinato de sodio y almidón, carboximetilcelulosa, maltodextrina, povidex (número E E1200), goma arábiga, goma guar, goma de algarroba, alginatos, pectina y goma de xantano.

Preferentemente, una formulación consumible por vía oral, en particular una formulación consumible por vía oral para uso como complemento alimentario o dietético según la presente invención comprende una o más proteínas, preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en proteína de soja aislada, proteína de suero, caseinato, proteína de leche (particularmente proteína de leche de vaca), proteína de girasol, proteína de cártamo, proteína de linaza, proteína de almendra, proteína de cacahuete, proteína de nuez, proteína de semilla de algodón, proteína de sésamo. La cantidad total de proteínas está preferentemente en el intervalo de 3 a 60% en peso, más preferentemente en el intervalo de 5 a 50% en peso, incluso más preferentemente en el intervalo de 8 a 38% en peso, particular y preferentemente en el intervalo de 10 a 35% en peso, en cada caso basado en el peso total de la formulación (preferentemente consumible por vía oral). Preferentemente, tales formulaciones están en forma sólida, preferentemente en forma de polvo.

Preferentemente, una formulación consumible por vía oral, en particular una formulación consumible por vía oral para uso como complemento alimentario o dietético según la presente invención comprende una o más fibras (adicionales) y/o harinas, preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en fibras de fruta (preferentemente fibra de manzana, fibra de pera, fibra de naranja, fibra de limón, fibra de plátano, fibra de uva, fibra de dátil, fibra de ciruela pasa), fibras de cereales (preferentemente fibra de avena, fibra de cebada, fibra de trigo, fibra de maíz, fibra de centeno), fibras de leguminosas (preferentemente fibra de alubia, fibra de guisante), fibra de aguacate, fibra de remolacha, fibra de soja, harina de sésamo, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, harina de soja y harina de cebada.

Preferentemente, una formulación (preferentemente nutracéutica o farmacéutica) según la presente invención, en particular cuando se usa como alimento o complemento dietético, se administra por vía oral antes o al comienzo de una comida. La dosificación diaria global se debería basar en el peso del paciente y los requisitos individuales, y de este modo se puede desviar en cierta medida de las dosificaciones diarias indicadas de aquí en adelante.

Preferentemente, una mezcla, una composición, un extracto de plantas o una formulación tal como se define aquí en el contexto de la presente invención se administran oralmente de 1 segundo a 90 minutos, preferentemente de 1 a 60 minutos, más preferentemente de 2 a 50 minutos, lo más preferentemente de 5 a 40 minutos, antes de la ingesta de alimentos o durante la ingesta de alimentos (es decir, la ingesta de un producto alimentario, un producto alimenticio, una comida o similares).

Preferentemente, la cantidad del uno o más compuestos de fórmula (I) en una formulación (preferentemente nutracéutica (que incluye alimentos o complementos dietéticos) o farmacéutica) según la presente invención es tal que, cuando se administra a un paciente, la cantidad total es efectiva en la inhibición de la HMG-CoA reductasa. En general, se prefiere una dosis diaria total en el intervalo de 0,1 a 20 g, más preferida en el intervalo de 0,1 a 10 g. Más preferentemente, la dosis diaria total está en el intervalo de 0,15 a 8 g, incluso más preferida en el intervalo de 0,2 a 5 g, y lo más preferentemente en el intervalo de 0,25 a 2,5 g. Preferentemente, la dosis diaria total se administra a un paciente en una o más dosis, preferentemente en 1, 2, 3 o 4 dosificaciones. Estas dosis diarias se calculan para una persona que pesa alrededor de 75 kg. La dosis diaria total por supuesto puede variar para pacientes con pesos muy diferentes, tales como los niños. Estos pacientes deben recibir una dosis diaria modificada correspondientemente proporcional al peso del paciente.

Un mamífero o ser humano, especialmente un "paciente" o "individuo" para los fines de la presente invención, incluye especialmente seres humanos y otros mamíferos adicionales. De este modo, el compuesto o extracto que comprende un compuesto de fórmula (I), respectivamente, o una mezcla de compuestos de fórmula (I), son aplicables tanto a seres humanos como a animales. En la realización preferida, el paciente es un ser humano. Los pacientes se pueden tratar con una intención profiláctica o terapéutica, evitando por ello un aumento indeseado del nivel de colesterol, en particular del nivel de LDL, o la reducción (disminución) de un nivel de colesterol ya elevado.

En una realización preferida, los extractos de plantas, las composiciones o formulaciones según la presente invención se formulan preferentemente en forma de una dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosificaciones unitarias para administrar a mamíferos (preferentemente seres humanos), conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuestos de fórmula (I) (en forma pura o en forma de una mezcla) de compuestos de fórmula (I), una composición según la presente invención, un extracto de plantas según la presente invención, o (preferentemente una formulación farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención) efectiva para producir el efecto profiláctico o terapéutico deseado, preferentemente en combinación con un vehículo fisiológicamente aceptable apropiado.

El (los) compuesto (s) de fórmula (I) como tal (es), como mezclas, composiciones o extractos de plantas tal como se define según la presente invención, se pueden administrar solos o en combinación con otras sustancias o fármacos fisiológicamente (por ejemplo, farmacéuticamente) activos, es decir, agentes anti-obesidad, agentes hipolipemiantes o similares. De este modo, la presente invención también incluye combinaciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I), o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, y uno o más compuestos farmacológicos diferentes en forma libre o en forma de sal fisiológicamente aceptable, y opcionalmente uno o más materiales vehiculares fisiológicamente aceptables.

La dosificación diaria global se debería basar en el peso del paciente y los requisitos individuales, y de este modo se puede desviar en cierta medida de las dosificaciones diarias indicadas de aquí en adelante.

Preferentemente, una composición, un extracto de plantas o una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención se formula en forma de una dosificación unitaria, preferentemente seleccionada del grupo que consiste en gránulos, comprimidos, píldoras, cápsulas, pelets y polvos, en la que cada forma de dosificación unitaria contiene preferentemente una cantidad total de 30 mg a 2.500 mg, preferentemente de 50 mg a 1.500 mg, más preferentemente de 75 mg a 1.250 mg, particular y preferentemente de 100 mg a 1.000 mg, y lo más preferentemente de 125 mg a 750 mg de los compuestos de fórmula (I) para uso según la presente invención.

Si una composición, un extracto de plantas o una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención se formula en forma de dosificación unitaria, preferentemente dicha forma de dosificación unitaria se administra de una vez a diez veces por día (24 h), más preferentemente de una vez a cinco veces por día (24 h), incluso más preferentemente de una vez a tres veces por día (24 h).

La cantidad total de los compuestos de fórmula (I) para uso según la presente invención administrada por individuo o paciente por día (24 h) preferentemente está en el intervalo de 0,1 g a 16 g, más preferentemente de 0,25 g a 13 g, incluso más preferentemente de 0,4 g a 10 g, particular y preferentemente de 0,5 g a 8 g, y especial y preferentemente de 0,5 g a 5 g.

El término "combinación" no quiere decir necesariamente una combinación fija, sino que también puede querer decir que el (los) compuesto (s) de fórmula (I) se puede (n) administrar de una manera cronológicamente escalonada con la una o más sustancias compañeras de combinación, por ejemplo, en forma de un kit de partes (que también es una realización de la presente invención). Preferentemente, la administración escalonada cronológicamente tiene lugar de tal manera que los compañeros de combinación se influyen mutuamente, particularmente intensifican (por ejemplo, por medio de un efecto aditivo o preferentemente sinérgico), sus efectos terapéuticos y/o eficiencia.

Entre otros agentes antiobesidad que se pueden combinar, se pueden mencionar antilipidémicos, por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, fármacos antiobesidad, tales como supresores del apetito, estimuladores del metabolismo del cuerpo o fármacos o

5 composiciones que interfieren con la capacidad del cuerpo para absorber nutrientes específicos, tales como sibutramina, dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, fenfluramina, sibutramina, inhibidores de lipasa, tales como orlistat; anorexígenos, tales como dexedrina; antagonistas del receptor cannabinoide, tales como rimonabant; acarbosa; o similares, sin embargo, sin limitar la posible combinación de compañeros. Se pueden administrar otros fármacos o agentes activos útiles, por ejemplo, agentes psicoactivos, agentes que ayudan en el tratamiento del comportamiento adictivo, especialmente en la medida en que ayudan a apoyar la profilaxis o el tratamiento previsto según la presente invención.

10 El (los) compuesto (s) de fórmula (I), los extractos de plantas según la presente invención, las composiciones según la presente invención y las formulaciones (preferentemente farmacéuticas o nutracéuticas) según la presente invención son particularmente útiles para la profilaxis y/o tratamiento terapéutico de hipercolesterolemia.

El uno o más compuestos de fórmula (I) o un extracto de plantas que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) (para uso) según la presente invención se pueden obtener mediante extracción del (de los) material (s) vegetal (es) respectivo (s), preferentemente extrayendo material de plantas del género *Amelanchier*,

15 El material de plantas usado para producir el extracto de plantas que comprende ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido niliriántico comprende, esencialmente consiste o consiste en material de frutas (es decir, bayas) de *Amelanchier alnifolia* (*Amelanchier alnifolia* (Nutt.) Nutt. Ex M. Roem) y sus subtaxones (preferentemente como se enumera en la siguiente tabla).

Especie	<i>Amelanchier alnifolia</i> (Nutt.) Nutt. ex M. Roem.
Identificador global único	721172-1
Familia	Rosaceae
Sinónimos científicos	. <i>Amelanchier canadensis</i> var. <i>alnifolia</i> (Nutt.) Torr. & A. Gray . <i>Amelanchier sanguinea</i> var. <i>alnifolia</i> (Nutt.) P. Landry . <i>Aronia alnifolia</i> Nutt.
Taxones subordinados	. <i>Amelanchier alnifolia</i> fo. <i>alba</i> E.L. Nielsen . <i>Amelanchier alnifolia</i> fo. <i>alnifolia</i> . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>alnifolia</i> . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>covillei</i> (Standl.) Jeps. . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>cusickii</i> (Fernald) C.L. Hitchc. . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>cuyamacensis</i> Munz . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>dakotensis</i> E.L. Nielsen . <i>Amelanchier alnifolia</i> subsp. <i>florida</i> (Lindl.) Hultén . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>humptulipensis</i> (G.N. Jones) C.L. Hitchc. . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>nitens</i> (Tidestr.) Munz . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>oreophila</i> (A. Nelson) R.J. Davis . <i>Amelanchier alnifolia</i> subsp. <i>pallida</i> (Greene) A.E. Murray . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>pallida</i> (Greene) Jeps. . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>pumila</i> (Torr. & A. Gray) C.K. Schneid. . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>semiintegrifolia</i> (Hook.) C.L. Hitchc. . <i>Amelanchier alnifolia</i> subsp. <i>siskiyouensis</i> (C.K. Schneid.) A.E. Murray . <i>Amelanchier alnifolia</i> subsp. <i>subintegra</i> (Greene) A.E. Murray . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>utahensis</i> (Koehne) M.E. Jones . <i>Amelanchier alnifolia</i> var. <i>venulosa</i> (Greene) Jeps.

Nombres comunes	Saskatún Serviceberry de Saskatoon Serviceberry del oeste Fresa de junio (Oeste) (Erlenblättrige) Felsenbirne
-----------------	---

- 5 Cuando se usa el material de plantas (en particular material de frutas/bayas) del género *Amelanchier*, en particular de *Amelanchier alnifolia* (*Amelanchier alnifolia* (Nutt.)), se obtienen extractos de plantas particularmente activos y por lo tanto preferidos según la presente invención, es decir, extractos de plantas que exhiben una fuerte actividad de la HMG-CoA reductasa en un mamífero.
- Más específicamente, los extractos de plantas (particularmente) preferidos y las composiciones según la presente invención definidos y descritos en detalle anteriormente son obtenibles de *Amelanchier alnifolia* (*Amelanchier alnifolia* (Nutt.)).
- 10 Los materiales de frutas preferidos a usar en un procedimiento de extracción son frutas enteras, puré de frutas, pulpa de frutas, concentrado de frutas, masa de frutas, bagazo de frutas, torta de prensa de frutas, o sus mezclas, cada uno en forma húmeda, seca o congelada.
- 15 En una realización preferida de la presente invención, a los frutos se les quita el zumo antes de la (s) etapa (s) de extracción, y se usan preferentemente en forma de masa de fruta, bagazo de fruta o torta prensada de fruta, es decir, el material de fruta restante después de prensar la fruta y retirar el zumo de fruta, incluyendo dicho material de fruta restante fibras de fruta, pulpa de fruta, peladuras (piel) de fruta y semillas de fruta, pero careciendo de la mayor parte del zumo de fruta originalmente presente en las frutas.
- Preferentemente, se usa material vegetal seco o congelado, en particular masa, bagazo o torta de prensa en la etapa de extracción.
- 20 El material vegetal respectivo se puede usar sin tratamiento previo o después del tratamiento, tal como secado, rebanado o similares. Antes de realizar la (s) etapa (s) de extracción (según la presente invención), el material vegetal preferentemente se tritura, por ejemplo, vía corte, aplastamiento, rotura, molienda o trituración o combinaciones de los mismos.
- 25 El material vegetal preferido usado en el contexto de la presente invención comprende, consiste esencialmente o consiste en frutas (bayas) del género *Amelanchier*, preferentemente comprende, consiste esencialmente o consiste en frutas (bayas) maduras del género *Amelanchier*, preferentemente de *Amelanchier alnifolia*.
- Los materiales de fruta preferidos para usar en un procedimiento de extracción según la presente invención son bayas enteras, puré de bayas, pulpa de bayas, concentrado de bayas, masa de bayas, bagazo de bayas y/o torta de prensa de bayas de *Amelanchier*, cada uno en forma húmeda, seca o congelada .
- 30 Se pueden usar medios auxiliares tales como sonicación (especialmente la ultrasónica), calentamiento / calentamiento y/o agitación, para permitir la apropiada extracción, enriquecimiento y purificación.
- 35 La extracción se puede llevar a cabo a una temperatura más baja o más elevada o a temperatura ambiente, por ejemplo, en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente o mezcla disolvente empleados, por ejemplo, desde temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) hasta dicho punto de ebullición. La extracción se puede mejorar moviendo el disolvente y/o el material vegetal, por ejemplo, mediante agitación y/o ultrasonificación durante la extracción.
- 40 Las mezclas o extractos que comprenden ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico para uso según la presente invención se pueden obtener extrayendo y subsecuente y preferentemente enriqueciendo (hasta el aislamiento) de los materiales vegetales correspondientes. Los medios auxiliares tales como sonicación (especialmente ultrasónica), calentamiento (por ejemplo, extrayendo el material vegetal a temperaturas en el intervalo de 20°C a 100°C, preferentemente hasta un máximo de 60°C), agitación, nueva extracción, evaporación o similares, se pueden usar para permitir una extracción apropiada.
- 45 Es posible un procesado adicional de las composiciones o extractos de plantas según la presente invención, por ejemplo, filtrando (por ejemplo, a través de papel, vidrio sinterizado, sílice, carbón vegetal (permitiendo también la decoloración))
- Preferentemente, 90% en peso o más, más preferentemente 95% en peso o más, lo más preferentemente 98% en peso o más de la cantidad total de material vegetal del género *Amelanchier* usado en la etapa (2) de extracción

según la presente invención tiene un tamaño de partícula de menos de 20 mm, más preferentemente de 10 mm o menos, incluso más preferentemente de 6 mm o menos, particular y preferentemente de 4 mm o menos, lo más preferentemente de 2 mm o menos.

El (los) compuesto (s) de fórmula (I), o un extracto que comprende uno o más compuesto (s) de fórmula (I) son bien solubles a 20°C en disolventes orgánicos como alcoholes, por ejemplo, etanol. La solubilidad generalmente es de 10 mg/ml o más, típicamente de 50 mg/ml o más. Los disolventes menos polares como los hidrocarburos, los triglicéridos de cadena media (MCT) o los aceites vegetales son buenos disolventes, mientras que el agua es un disolvente menos apropiado, por ejemplo, la solubilidad es menor de 1 mg/ml. Los ejemplos de disolventes apropiados son disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, por ejemplo, una cetona y/o un éster, tal como acetona y/o acetato de etilo, un éter, por ejemplo, un éter cíclico tal como dioxano, y/o (también en una realización específica) un alcohol, por ejemplo, etanol, y/o un líquido o gas superfluido (supercrítico), especialmente CO₂ superfluido.

El valor de pH del agente de extracción (es decir, el disolvente o la mezcla de disolventes usada en la etapa de extracción) se puede modificar añadiendo ácidos (ácido trifluoroacético, ácido acético y ácido fórmico) o acetato de amonio, respectivamente.

Preferentemente, los extractos se pueden enriquecer subsecuentemente mediante una o más etapas de purificación adicionales, tales como distribución, por ejemplo, entre una fase acuosa y una fase de éter o éster (por ejemplo, éter dietílico o acetato de etilo) durante una o más veces, precipitación (por ejemplo, cristalización) o especialmente cromatografía, por ejemplo, por HPLC o MPLC, por la que es posible obtener extractos enriquecidos adicionales o compuestos aislados de fórmula (I).

También es posible usar otros métodos cromatográficos tales como cromatografía de permeación de gel, cromatografía en contracorriente o cromatografía en contracorriente de alta velocidad en lugar de la cromatografía de absorción descrita anteriormente.

La subsecuente purificación o aislamiento adicional se puede llevar a cabo mediante HPLC preparativa bien conocida por la persona experta en la técnica, por ejemplo, usando fases estacionarias tales como RP8, RP18, fenilo, DIOL, C2, C4, C8 o amino. Las mezclas de fase móvil también pueden contener otros ácidos adicionales (por ejemplo, ácido fórmico) o tampones adicionales (por ejemplo, acetato de amonio).

El (los) compuesto (s) de fórmula (I) se puede (n), por ejemplo, aislar de los extractos preparados como se describe en los ejemplos adjuntos. El método para la detección puede comprender cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o en gel de sílice de fase inversa (C18) con gradiente de agua/acetonitrilo como disolvente de elución con detección de UV así como MS que se usan para el análisis del producto y la optimización de la producción. Será evidente para las personas que tienen una experiencia media en esta técnica que el (los) compuesto (s) de fórmula (I), aunque de por sí producto (s) natural (es), se puede (n) sintetizar alternativamente según o en analogía a los métodos descritos en la bibliografía.

Cuando se menciona "uso", este se refiere especialmente a uno o más de los siguientes aspectos descritos aquí que se pueden insertar dondequiera que se mencione uso:

(1) Un compuesto de fórmula (I), un extracto que comprende un compuesto de fórmula (I) o una mezcla de compuestos de fórmula (I), para uso en el tratamiento terapéutico (incluyendo el profiláctico) de un animal, preferentemente un mamífero, especialmente un ser humano, contra una enfermedad, trastorno o afección que responde a la inhibición de la HMG-CoA reductasa, en particular un trastorno del colesterol.

(2) Una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I), o una mezcla de compuestos de fórmula (I), como ingrediente activo junto con un diluyente o vehículo farmacéutica o nutracéuticamente aceptable, especialmente para uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico mencionado en (1).

(2') Una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) para el tratamiento mencionado en (1) que comprende un compuesto de fórmula (I), o una mezcla de compuestos de fórmula (I), o especialmente una composición o extracto de plantas que comprende uno o más compuestos de fórmula (I), y un diluyente o vehículo farmacéutica o nutracéuticamente aceptable, como un ingrediente activo complemento de un alimento.

(3) Un alimento funcional que comprende un compuesto de fórmula (I), o una mezcla de compuestos de fórmula (I), o especialmente un extracto (preferentemente enriquecido adicionalmente), como ingrediente activo para el tratamiento como se menciona en (1).

(4) Un método para el tratamiento mencionado en (1), especialmente para el tratamiento de uno o más trastornos del colesterol, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, arteriosclerosis y aterosclerosis, y/o para aumentar la relación HDL/LDL, en un individuo que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad (preferentemente farmacéutica o nutracéuticamente) efectiva de uno o más compuestos de fórmula (I), como ingrediente activo, a un individuo,

especialmente a un individuo en necesidad del mismo.

(5) El uso de un compuesto de fórmula (I), o una mezcla de compuestos de fórmula (I), como ingrediente activo para la fabricación de un medicamento o nutraceutico o suplemento (alimentario o dietético) para el tratamiento mencionado en (1).

5 (6) Un método o uso como se define en (4), que comprende la administración conjunta, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto de fórmula (I), o una mezcla de compuestos de fórmula (I), como ingrediente activo y un compuesto farmacéuticamente activo diferente y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicho medicamento farmacéuticamente activo diferente y/o una de sus sales especialmente para uso en el tratamiento como se menciona en (1).

10 (7) Un producto de combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una mezcla de compuestos de fórmula (I), como ingrediente activo, y un compuesto farmacéuticamente activo diferente y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicho segundo compuesto farmacéuticamente activo especialmente para uso o de uso en el tratamiento mencionado en (1).

15 Los usos descritos en el contexto de la presente invención también pueden ser para fines puramente cosméticos o generalmente para uso no terapéutico, en los que en todas las realizaciones de la presente invención, tales como las realizaciones (1) a (7) anteriores, "farmacéutico", "farmacéuticamente", "nutracéutico" y "nutracéuticamente" se reemplazan por "cosmético" o "cosméticamente", respectivamente, proporcionando de este modo las realizaciones correspondientes para uso no terapéutico.

20 Las formulaciones (preferentemente farmacéuticas o nutraceuticas) según la presente invención se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes adicionales tales como conservantes, aglomerantes, disgregantes, agentes humectantes, potenciadores de la penetración de la membrana mucosa o de la piel, emulsionantes, sales para variar la presión osmótica y/o tampones u otros ingredientes, excipientes o materiales vehiculares conocidos en la técnica.

25 En una realización preferida, una composición o extracto de plantas según la presente invención no comprende ácido euscáfico y ácido torméntico en una relación de 8,9 : 3,9 en peso.

En una realización preferida, una composición o extracto de plantas según la presente invención no comprende ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico en una relación de 8,9 : 3,9 : 4,3 en peso.

En una realización preferida, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutraceutica) según la presente invención no comprende ácido euscáfico y ácido torméntico en una relación de 8,9 : 3,9 en peso.

30 En una realización preferida, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutraceutica) según la presente invención no comprende ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico en una relación de 8,9 : 3,9 : 4,3 en peso.

35 Preferentemente, una composición o un extracto de plantas según la presente invención (como se define anteriormente) comprende uno, dos o más ácidos grasos insaturados con 18 átomos de carbono, preferentemente con 18 átomos de carbono (preferentemente ácido linolénico, ácido linoleico y/o ácido oleico), que tiene uno, dos o tres enlaces dobles carbono-carbono, preferentemente en una cantidad total de 5 a 40% en peso basado en el peso total del extracto enriquecido, más preferentemente en una cantidad total de 10 a 30% en peso

40 Alternativa o adicionalmente, en una composición o extracto de plantas según la presente invención (como se define anteriormente), preferentemente la relación en peso de la cantidad total de ácidos grasos insaturados con 18 átomos de carbono que tienen uno, dos o tres dobles enlaces carbono-carbono, (preferentemente de la cantidad total de ácido linolénico, ácido linoleico y ácido oleico) a la cantidad total de los compuestos de fórmula (I) está en el intervalo de 8:1 a 1:10, más preferentemente en el intervalo de 6:1 a 1:5, incluso más preferentemente en el intervalo de 4:1 a 1:3, particular y preferentemente en el intervalo de 3:1 a 1:2.

45 En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención no comprende una cantidad efectiva de beta-sitosterol, y más preferentemente no comprende una cantidad efectiva de fitoesteres.

50 En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención comprende beta-sitosterol en una cantidad de 0 a 0,7% en peso, preferentemente en una cantidad de 0 a 0,5% en peso, más preferentemente en una cantidad de 0 a 0,2% en peso, basado en el peso total de dicha composición o dicho extracto de plantas.

Preferentemente, la cantidad total de fitoesteres y ésteres de los mismos, particularmente de beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, brasicasterol, estigmastanol, campestanol, y los ésteres de los mismos, en una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención es menos de 0,5% en peso, más preferentemente menos de 0,2% en peso, incluso más preferentemente menos de 0,1% en peso,

particular y preferentemente menos de 0,05% en peso, en cada caso basado en el peso total de la composición o el extracto de plantas.

En una realización preferida, en una composición según la presente invención y/o en un extracto de plantas según la presente invención, la relación en peso de la cantidad total de compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente con respecto a la cantidad total de fitosteroles y ésteres de los mismos, particularmente de beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, brasicasterol, estigmastanol, campestanol, y los ésteres de los mismos, es mayor de 50:1, más preferentemente mayor de 75:1, incluso más preferentemente mayor de 100:1, particular y preferentemente mayor de 200:1, especial y preferentemente mayor de 300:1, y lo más preferentemente mayor de 400:1.

Si una formulación según la presente invención comprende uno o más fitosteroles (es decir, esteroides / estanoles) y/o ésteres de ácidos grasos de C₂-C₂₂ de fitoesteroides, la cantidad total de fitoesteroides y ésteres de ácidos grasos de C₂-C₂₂ de los mismos, particularmente de beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, brasicasterol, estigmastanol, campestanol, y los ésteres de ácido graso de C₂-C₂₂ de los mismos, preferentemente está en el intervalo de 0,25% en peso a 25% en peso, más preferentemente en el intervalo de 0,4% en peso a 20% en peso, aún más preferentemente en el intervalo de 0,6% en peso a 15% en peso, particular y preferentemente en el intervalo de 0,7% en peso a 12,5% en peso, en cada caso basado en el peso total de la formulación.

La cantidad total preferida de fitosteroides y ésteres de ácidos grasos de C₂-C₂₂ de los mismos, también depende de la forma de la formulación según la presente invención.

Por ejemplo, si la formulación según la presente invención es un producto lácteo o basado en lácteo no fermentado o fermentado no congelado (preferentemente una leche, una bebida de tipo leche, un yogur líquido o un yogur), la cantidad total de fitoesteroides y los ésteres de ácido graso de C₂-C₂₂ de los mismos preferentemente están en el intervalo de 3% en peso a 22% en peso, más preferentemente en el intervalo de 4% en peso a 18% en peso, incluso más preferentemente en el intervalo de 5% en peso a 15% en peso, y particular y preferentemente en el intervalo de 8% en peso a 12% en peso, en cada caso basado en el peso total de la formulación.

Si la formulación según la presente invención es una pasta para untar (preferentemente una margarina, un producto de mantequilla o una mayonesa), la cantidad total de fitoesteroides y ésteres de ácido graso de C₂-C₂₂ de los mismos preferentemente está en el intervalo de 0,2% en peso a 8% en peso, más preferentemente en el intervalo de 0,3% en peso a 5% en peso, incluso más preferentemente en el intervalo de 0,45% en peso a 4% en peso, y particular y preferentemente en el intervalo de 0,6% en peso a 2,5% en peso, en cada caso basado en el peso total de la formulación.

En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención no comprende alfa-amirina y/o beta-amirina.

En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención no comprende beta-sitosterol y/o beta-sitosterol-3-O-beta-D-glucopiranosido.

En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención no comprende beta-sitosterol, ácido 1-beta-hidroxi-euscálico y/o ácido oleanólico.

En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención no comprende betulato de metilo, maslinato de metilo, corosolato de metilo, hoslundiol, hoslundina y/o hoslundal.

En una realización preferida, una composición según la presente invención, un extracto de plantas según la presente invención y/o una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención no comprende gemin A, casuarinina, telimagrandina II, potentilina y/o ácido elágico. En una realización preferida, una composición según la presente invención, un extracto de plantas según la presente invención y/o una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención no comprende gemin A, casuarinina, telimagrandina II y potentilina.

En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención no comprende rosamultina (éster 28-beta-D-glucopiranosílico del ácido torméntico, número de registro CAS 88515-58-6) y/o kaji-ichigósido F₁ (éster 28-O-beta-D-glucopiranosílico de ácido euscálico).

En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención está libre de ésteres de beta-D-glucopiranosilo de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente para su uso según la presente invención.

En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención no comprende tilirosido (número de registro CAS 20316-62-5) y/o daucosterol (número de registro CAS 474-58-8)

En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención no comprende ácido madecásico (número de registro CAS 18449-41-7), madecasósido (número de registro CAS 34540-22-2), ácido maslínico (número de registro CAS 4373-41-5), ácido asiático (número de registro CAS 464-92-6), asiaticósido (número de registro CAS 16830-15-2), taraxerol (número de registro CAS 127-22-0), ácido 2-alfa-hidroxiursólico, ácido 23-hidroxiursólico, éster 28-O-metílico de ácido 23-hidroxitorméntico y/o niga-ichigósido F₁ (número de registro CAS 95262-48-9).

En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención está libre de betuliato de metilo, maslinato de metilo, corosolato de metilo, beta-sitosterol, beta-sitosterol-3-O-beta-D-glucopiranosido, alfa-amirina, beta-amirina, ácido 1-beta-hidroxi-euscálico, ácido oleanólico, hoslunddiol, hoslundina y hoslundal.

En una realización preferida, una composición según la presente invención y/o un extracto de plantas según la presente invención está libre de rosamultina, kaji-ichigosido F₁, tilirósido, daucosterol, ácido madecásico, madecasósido, ácido maslínico, ácido asiático, asiaticósido, taraxerol, ácido 2-alfa-hidroxiursólico, ácido 23-hidroxiursólico, éster 28-O-metílico de ácido 23-hidroxitorméntico y niga-ichigósido F₁.

En una realización preferida, una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención comprende beta-sitosterol en una cantidad de 1% en peso o más, preferentemente de 2% en peso o más, basado en el peso total de la formulación.

En un aspecto adicional, la presente invención también se refiere a una composición o extracto de plantas según la presente invención o formulación según la presente invención para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de un trastorno de colesterol, preferentemente una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, niveles altos de LDL, arteriosclerosis, aterosclerosis, hiperlipemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y/o para aumentar la relación HDL/LDL.

La presente invención también se refiere a una composición para uso en un método para reducir la actividad de la HMG-CoA reductasa en un mamífero, que comprende la siguiente etapa:

administrar (preferentemente por vía oral) a dicho mamífero, preferentemente a un mamífero (preferentemente un ser humano) que necesite dicho tratamiento, una cantidad total farmacéutica o nutracéuticamente efectiva de

- una mezcla de ácido euscálico y ácido torméntico, en la que la relación de ácido euscálico a ácido torméntico en peso es mayor de 1:1 (preferentemente igual a o mayor de 2:1, más preferentemente igual o mayor de 5:2, incluso más preferentemente igual o mayor de 3:1, particular y preferentemente igual o mayor de 7:2, especial y preferentemente en el intervalo de 7:2 a 10:1), y lo más preferentemente en el intervalo de 4:1 a 8:1, una composición según la presente invención (como se define anteriormente), o

- una composición o extracto de plantas según la presente invención (como se define anteriormente), o

- una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención (como se define anteriormente).

La presente invención también se refiere a una composición o extracto para uso en un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección que responde a la modulación de la actividad de la HMG-CoA reductasa, que comprende la siguiente etapa:

administrar (preferentemente por vía oral) a dicho mamífero, preferentemente a un mamífero (preferentemente un ser humano) que necesite dicho tratamiento, una cantidad total farmacéutica o nutracéuticamente efectiva de

- una mezcla de ácido euscálico y ácido torméntico, en la que la relación de ácido euscálico a ácido torméntico en peso es mayor de 1:1 (preferentemente igual a o mayor de 2:1, más preferentemente igual o mayor de 5:2, incluso más preferentemente igual o mayor de 3:1, particular y preferentemente igual o mayor de 7:2, especial y preferentemente en el intervalo de 7:2 a 10:1), y lo más preferentemente en el intervalo de 4:1 a 8:1, una composición según la presente invención (como se define anteriormente), o

- una composición o extracto de plantas según la presente invención (como se define anteriormente), o

- una formulación (preferentemente farmacéutica o nutracéutica) según la presente invención (como se define anteriormente).

La presente invención también se refiere a un método para producir una formulación según la presente invención como se define anteriormente preferentemente en una de las realizaciones preferidas o particularmente preferidas que incluye la siguiente etapa:

mezclar un compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-A), como se define anteriormente, o una composición o extracto de plantas según la presente invención como se define anteriormente,

o

incrustar un compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-A), como se define anteriormente, o una composición o extracto de plantas según la presente invención como se define anteriormente en un material envolvente o matriz y subsecuentemente mezclar el material resultante, con uno, varios o todos los constituyentes adicionales de dicha formulación.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitar su alcance. A menos que se indique lo contrario, todas las cantidades, datos y porcentajes se relacionan con el peso.

El "sabor a vainilla A" (aroma del tipo de vainilla de Madagascar) usado en ciertos ejemplos de aplicación como se describe de aquí en adelante esencialmente consistía en diacetilo, ácido acético, acetoina, 1,3-butanodiol, 2,3-butanodiol, furfural, butirrolactona, alcohol furfurílico, benzaldehído, p-hidroxibenzaldehído, guayacol, nonanal, eugenol, cinamato de metilo y vainilina (1,70%, basado en el peso total del "sabor a vainilla A").

El "sabor a vainilla B" (sabor del tipo de vainilla de Tahití) usado en ciertos ejemplos de aplicación como se describe de aquí en adelante consistía esencialmente en diacetilo, ácido acético, isovaleraldehído, pentanal, acetoina, hexanal, furfural, heptanal, benzaldehído, piruvato de metilo, acetilfurano, octanal, limoneno, nonanal, decanal, mentol, octanoato de etilo, salicilato de metilo, dodecanal, anisalaldehído, alcohol anisílico, metil-p-anisato, cinamato de metilo, maltol, vainilina (0,88%, basado en el peso total de "sabor a vainilla B"), acetovanillona y acetato de anisilo.

Procedimientos experimentales generales:

Si no se menciona lo contrario, los productos químicos se obtienen con grado analítico de Merck (Darmstadt, Alemania) o Sigma-Aldrich (Deisenhofen, Alemania). Las fases móviles están definidas: A es agua, B es acetonitrilo.

Los análisis HPLC-MS / UV / ELSD se realizaron usando un cromatógrafo de líquidos Agilent HP1100 (Agilent, Waldbronn, Alemania) acoplado con un espectrómetro de masas LCT (Waters GmbH, Eschborn, Alemania) en el modo de ionización por electrospray positivo y negativo (ESI). Se usó una columna symmetry de Waters (Waters Symmetry®) C18, 3,5 µm, 2,1 mm × 150 mm, Waters GmbH, Eschborn, Alemania) como fase estacionaria con un caudal de 0,4 ml/min a 40°C. Se acidificaron las fases móviles con ácido fórmico al 0,1% (v/v); gradiente: 0-1 min 98% de A, de 1-21 min hasta 100% de B, de 21-27 min 100% de B. Los espectros de UV/Vis (luz ultravioleta/visible) se registraron entre 200-500 nm, los espectros de HPLC-MS (acoplamiento cromatografía de líquidos – espectroscopía de masas) se registraron en el intervalo de pesos moleculares entre 100 y 1.600 U.

Ejemplo 1: Preparación de un extracto enriquecido de bayas de Amelanchier alnifolia

Se pulverizaron 950 g de bayas de Amelanchier alnifolia secas (obtenidas de bayas recién recogidas en Saskatchewan, temporada de cosecha 2008) usando un molino de laboratorio y se extrajeron durante 30 minutos a temperatura ambiente con 1.600 ml de 70% en volumen de etanol dos veces usando irradiación ultrasónica. El sobrenadante resultante se separó del material restante y se concentró a presión reducida. La fase acuosa restante se ajustó con agua hasta un volumen final de 750 ml y se extrajo dos veces con 750 ml de acetato de etilo mediante separación líquido / líquido. Las fases orgánicas se combinaron y los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se liofilizó a continuación y se determinó la cantidad del extracto seco resultante. Los rendimientos típicos eran de alrededor de 5,4 g que típicamente contenían alrededor de 4% de ácido euscáfico, 1% de ácido torméntico, 1% de ácido miriántico, 15% de ácido ursólico, 3% de ácido corosólico, 15% en total de ácidos cafeoilquínicos, 20% en total de quercetina y monoglucósidos de quercetina (principalmente quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido), 15% de azúcares y alcoholes de azúcar, y 25% en total de ácido linolénico, ácido linoleico y ácido oleico.

Ejemplo 2: Preparación de un extracto enriquecido de bagazo de bayas de Amelanchier alnifolia

Se extrajeron 100 g de bagazo de bayas de Amelanchier alnifolia húmedo (obtenido de bayas recién recolectadas en Saskatchewan, temporada de cosecha 2011) durante 30 minutos a temperatura ambiente con 600 ml de 70% en volumen de etanol dos veces usando irradiación ultrasónica. El sobrenadante resultante se separó del material restante y se concentró a presión reducida. La fase acuosa restante se ajustó con agua hasta un volumen final de 250 ml y se extrajo dos veces con 250 ml de acetato de etilo mediante separación líquido / líquido. Después de la evaporación de los disolventes orgánicos a presión reducida, el residuo resultante se liofilizó y se determinó la cantidad de extracto seco. Los rendimientos típicos eran alrededor de 370 mg de extracto seco que contiene 10% de ácido euscáfico, 2% de ácido torméntico, 2% de ácido miriántico, 2% de ácido ursólico, 2% de ácido corosólico, 15% en total de ácidos cafeoilquínicos, 24% en total de quercetina y monoglucósidos de quercetina (principalmente quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido), 5% de azúcares y alcoholes de azúcar, y 25% en total de ácido linolénico, ácido linoleico y ácido oleico.

Ejemplo 3: Aislamiento de ácido euscáfico

Se optimizaron cuatro etapas de cromatografía de líquidos para la purificación de ácido euscáfico. Todas las etapas de purificación se realizaron a temperatura ambiente (alrededor de 20°C) en un sistema de HPLC preparativa (Gilson Abimed, Ratingen, Alemania), que comprende el software Gilson Unipoint, el sistema de bomba binaria 305 o 306, el recolector de fracciones 204, el detector 155 de UV-Vis, módulo manométrico 806 y mezclador 811C dinámico, usando gradientes y fases estacionarias como se describe a continuación. Un total de 4,8 g del extracto seco obtenido según el ejemplo 1 se separó en un material de fase inversa mediante cromatografía de líquidos de presión media en una columna Chromabond® (marca registrada de Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Alemania) 100-20 C18ec, 130 × 40 mm, (Macherey & Nagel) con un caudal de 20 ml/min, mientras que las fracciones se recogieron cada minuto usando el siguiente gradiente binario y disolventes, que se acidificaron con 0,1% en volumen de ácido trifluórico (TFA): comienzo 10% (v/v) de B, 60 min 70% (v/v) de B, 70 min 100% (v/v) de B. Las señales se detectaron a 210 nm y 254 nm. La separación se realizó con una presión de 4 bar a temperatura ambiente. Las fracciones resultantes se analizaron mediante HPLC analítica-MS/UV/ELSD.

Las fracciones que contienen ácido euscáfico se combinaron. El ácido euscáfico se eluye después de 38-73 minutos. Un rendimiento típico de esta fracción era de 243 mg. La segunda etapa de purificación para ácido euscáfico se realizó a 40°C con una presión de 130 bar en una columna Nucleodur 100-5 C18 (250 × 21 mm, Macherey & Nagel) con un caudal de 20 ml/min, mientras que las fracciones se recogieron cada medio minuto usando el siguiente gradiente y disolventes, que se acidificaron con TFA al 0,1% (v/v): comienzo 40% (v/v) de B, 30 min 60% (v/v) de B, 35 min 100% (v/v) B, 45 min 100% (v/v) de B. Las señales se detectaron a 210 nm y 254 nm. El ácido euscáfico se eluyó típicamente en el intervalo de 12-32 minutos. Un rendimiento típico del procedimiento era de 70 mg de fracción enriquecida. La siguiente etapa de purificación se realizó a 40°C con una presión de 130 bar en una columna Nucleosil 100-7 C18 (250 × 10 mm, Macherey & Nagel) con un caudal de 8 ml/min, mientras que las fracciones se recogieron cada una medio minuto usando el siguiente gradiente y disolventes, que se acidificaron con 0,1% (v/v) de TFA: comienzo 40% (v/v) de B, 30 min 50% (v/v) de B, 35 min 100% (v/v) de B, 50 min 100% (v/v) de B. Las señales se detectaron a 210 nm y 254 nm. El ácido euscáfico se eluyó típicamente en el intervalo de 25-49 minutos. Un rendimiento típico del procedimiento era de 30 mg de fracción enriquecida. La etapa de purificación final para ácido euscáfico se realizó a temperatura ambiente con una presión de 3 bar en una filtración en gel LiChrogel PS1 (250 × 25 mm, Merck) con un caudal de 4 ml/min, mientras que las fracciones se recogieron cada minuto usando acetonitrilo al 100% como disolvente. Las señales se detectaron a 210 nm y 254 nm. El ácido euscáfico se eluyó típicamente en el intervalo de 43-49 minutos. Este procedimiento típicamente dio 3,0 mg de ácido euscáfico. La estructura se elucidó mediante RMN según datos de la bibliografía (Numata et al., Chem. Pharm. Bull. 1989, 648). Los espectros de RMN se registraron en DMSO-d₆ en un espectrómetro Bruker Avance a 300 K, operando a una frecuencia de protones de 500,13 MHz. La señal del disolvente residual se usó para la calibración interna (δ_c 39,5; δ_H 2,50). La asignación de picos y la elucidación de la estructura se realizó en base a los espectros 1D RMN (¹H RMN) y las correlaciones 2D RMN (espectros ¹H, ¹H-gCOSY, ¹H, ¹³C-gHSQC, ¹H, ¹³C-gHMBC).

Ejemplo 4: ensayo de inhibición de la HMG-CoA reductasa

La inhibición de la HMG-CoA reductasa se determinó en las siguientes condiciones. Se preincubaron HMG-CoA reductasa recombinante humana con 35 ng/ml de enzima en tampón de reacción, pH 7,5 (KH₂PO₄ 100 mM, Glucosa-6-fosfato 8 mM, fosfato dinucleótido de adenina nicotinamida 1 mM, ácido etilendiaminotetraacético 4 mM, ditiotreitolo 2 mM, 0,6 unidades de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) durante 15 minutos a 37°C. La reacción se inició mediante la adición de [14C]HMG-CoA 2,5 µM durante otro período de incubación de 20 minutos y se terminó por la adición adicional de HCl 1N. Se retiró una alícuota y a continuación se contó para determinar la cantidad de [14C]Mevalonato formado. Se usó lovastatina como control positivo e inhibe la HMG-CoA reductasa con un valor de IC₅₀ de 74 nm. Todas las muestras se midieron por duplicado.

Tabla E1: Resultados del ensayo de inhibición de la HMG-CoA reductasa

Muestra de ensayo	Inhibición de la HMG-CoA reductasa a [30 µM]	Inhibición de la HMG-CoA reductasa a [30 µM]
Ácido euscáfico	No medida	91%
Extracto del ejemplo 1	92%	72%
Ácido barbinérvico	37%	No medida
Ácido pomólico	25%	No medida
Ácido ursólico	0%	0%
Quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido	No medida	75%
Lovastatina	100%	100%

Ejemplo 5: Reducción in vivo del colesterol de alimentos

El extracto seco del ejemplo 1 se evaluó para determinar la posible actividad hipocolesterolémica en hámsteres alimentados con una dieta rica en colesterol. Grupos de 10 hámsteres macho sirios dorados fueron inducidos a hipercolesterolemia por una dieta alta en colesterol (g/100 g: 5,0 de aceite de maíz, 5,0 de aceite de coco, 0,2 de colesterol y 89,8 de dieta estándar durante el período experimental de 28 días. Después de que los animales de ensayo habían sido mantenidos en la dieta alta en colesterol durante 7 días, se les administró oralmente vehículo (Cremophor EL al 1% en disolución salina tamponada con fosfato) y extracto del ejemplo 1 (incorporado en dicho vehículo), comenzando el día 1, durante 28 días a 100 mg/kg, una vez al día, durante 28 días consecutivos. La ezetimiba, el control positivo, también se administró por vía oral (a 1 mg/kg) durante 28 días consecutivos. Se extrajo sangre de animales en ayuno durante la noche el día 1 (pretratamiento), día 8, día 15 y día 29 para medidas del colesterol sérico total (colesterol plasmático total), lipoproteína de alta densidad (HDL), niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) y niveles de triglicéridos (TG). Los valores de medida el día 8, día 15, día 22 y el día 29 se transformaron en porcentaje. Se usaron ANOVA de una sola vía y el test de Dunnett para verificar la diferencia entre el control de vehículo y los grupos tratados.

Tabla E2: Efectos sobre el colesterol plasmático total. El porcentaje (%) indica los niveles totales de colesterol en plasma en relación con el primer día (pretratamiento).

	Colesterol total en plasma		
Grupo	t= día 1	t= día 15	t= día 29
Grupo del vehículo	100%	137%	155%
Grupo del extracto	100%	129%	134%*
Ezetimiba	100%	61%*	41%*

*p<0,05 indica actividad significativa

Tabla E3: Efectos en LDL. El porcentaje (%) indica los niveles de LDL con relación al día uno.

	LDL		
Grupo	t= día 1	t= día 15	t= día 29
Grupo del vehículo	100%	263%	373%
Grupo del extracto	100%	214%	280%*
Ezetimiba	100%	22%*	15%*

*p<0,05 indica actividad significativa

Ejemplo 6: Preparación de un extracto enriquecido de bagazo de bayas de Amelanchier alnifolia

100 g de bagazo de bayas de Amelanchier alnifolia en polvo liofilizado obtenidas de bayas recién recolectadas alrededor de Saskatoon en 2011 se extrajeron durante 3 horas a temperatura ambiente con 500 ml de 98% en volumen de etanol en condiciones de agitación continua. El sobrenadante resultante se separó del material restante y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron alrededor de 14,3 g de extracto que contiene alrededor de un 14% de ácido euscáfico, un 4% de ácido torméntico, un 1% de ácido miriántico, un 18% de ácido ursólico, un 4% de ácido corosólico y un 2% de ácidos cafeoilquínicos, un total de 2% de quercetina y quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido, 25% de azúcares y alcoholes de azúcar, y un total de 24% de ácidos grasos y grasas (que incluyen 1% de ácido linoleico y 1% de ácido oleico).

Ejemplo 7: Preparación de un extracto enriquecido de bagazo de bayas de Amelanchier alnifolia

92,8 g de bagazo de bayas de Amelanchier alnifolia en polvo liofilizado obtenido de bayas recién recolectadas en Saskatchewan en 2011 se extrajeron durante 3 horas a temperatura ambiente con 1.100 ml de 96% en volumen de etanol en condiciones de agitación continua. El sobrenadante resultante se separó del material restante y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron alrededor de 20,2 g de extracto con alrededor de 9% de ácido euscáfico, 3% de ácido torméntico, 1% de ácido miriántico, 12% de ácido ursólico, 3% de ácido corosólico, 2% en

total de ácidos cafeoilquínicos, un total de 2% de quercetina y quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido, 40% de azúcares y alcoholes de azúcar, y un total de 26% de ácidos grasos y grasas (que incluyen 16% de ácido linolénico y 4% de ácido oleico).

Ejemplo 8: Preparación de un extracto de bagazo de bayas de Amelanchier alnifolia en fluido supercrítico

- 5 En el recipiente de extracción del aparato de extracción de fluido supercrítico (SFE) se colocaron 1.700 g de bagazo de bayas de Amelanchier alnifolia en polvo liofilizado (obtenido de bayas recién recolectadas en Saskatchewan en 2011). La extracción con 15% vol. de etanol como codisolvente en el fluido supercrítico CO₂ se hizo funcionar con un caudal de 100 g/min a 290 bar y 60°C. Se recuperaron alrededor de 153,8 g de extracto después de la desolvatización. El extracto contiene alrededor de 16% de ácido euscáfico, 5% de ácido torméntico, 1% de ácido miriántico, 38% de ácido oleanólico ácido, 3% de ácido corosólico, 1% en total de quercetina y monoglucósidos de quercetina (principalmente quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido), 3% de azúcares y alcoholes de azúcar, y 30% en total de ácido linolénico, ácido linoleico, ácido oleico y otros ácidos grasos.
- 10

Ejemplo de aplicación F1: Extracto en forma de polvo secado por pulverización

Ingrediente	A % en peso	B % en peso	C % en peso	D % en peso
Extracto seco del Ejemplo 6	15	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 7	-	10	-	-
Extracto seco del Ejemplo 2	-	-	20	-
Ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico (14:5:1) (peso/peso/peso)	-	-	-	4,5
Maltodextrina (DE = 18)	-	-	Añadir hasta 100	-
Maltodextrina y goma arábica (10:1)	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	-	Añadir hasta 100
Lactosa y glucosa (1:2)	-	-	-	6
Zeaxantina (número E E161h)	-	0,1	-	0,06
Betacaroteno	-	-	-	0,05

- 15 Los constituyentes se disuelven en una mezcla de etanol y agua desmineralizada y subsecuentemente se secan por pulverización para dar un polvo que fluye libremente.

Ejemplos de aplicación F2 a F5:

Ejemplo F2 = bebida instantánea en polvo

Ejemplo F3 = bebida instantánea en polvo, reducida en azúcar

- 20 Ejemplo F4 = limonada carbonatada (refresco)

Ejemplo F5 = bebida de fruta de soja

	F2	F3	F4	F5
Extracto seco del Ejemplo 6	4,50	-	-	2,35
Ácido euscáfico y ácido torméntico (3:1) (peso/peso)	-	20,00	0,95	0,50
Sacarosa (sacarosa)	Añadir hasta 100	22,00	9,00	8,50
Ácido cítrico	4,00	22,33	0,20	-

Citrato de trisodio	0,26	-	-	-
Fosfato de tricalcio	0,22	-	-	-
Ácido ascórbico (vitamina C)	0,24	0,42	-	-
Dióxido de titanio (Número E E171)	0,20	-	-	0,10
Goma de xantano (número E E415)	0,072	-	-	-
Carboximetilcelulosa de sodio (E467)	0,064	-	-	-
Pectina (E440)	0,04	-	-	-
Sabor a piña secado por pulverización, que contiene colorante amarillo tartrazina	0,50	-	-	-
Sabor a vainilla secado por pulverización A (85% de material vehicular)	0,65	-	-	-
Sabor a frambuesa secado por pulverización (que contiene cetona de frambuesa y colorante rojo)	-	10,25	-	-
Sabor a limón y melocotón	-	-	0,01	-
D-limoneno	-	-	0,005	-
Maltodextrina (polvo, DE 15)	-	Añadir hasta 100	-	-
Aspartamo	-	3,00	-	-
Sabor a vainilla B	-	-	-	0,10
Vanilina	-	-	15 ppb	-
2,5-dimetil-4-hidroxi-2H-furan-3-ona	-	-	3 ppb	-
Sotolon	-	-	10 ppb	-
Maltol	-	-	300 ppb	-
Mezcla de concentrados de zumos de fruta	-	-	-	25,00
Polvo de soja	-	-	-	6,00
Agua potable	-	-	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100

Las composiciones de los ejemplos F2 y F3 son composiciones de bebidas listas para beber después de la disolución en una cantidad apropiada en agua corriente o agua mineral. La limonada del ejemplo F4 se carbonata con 4 volúmenes de dióxido de carbono después de introducirla en botellas.

5 Ejemplo de aplicación F6: Bebida lista para beber

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Jarabe de azúcar, 71,7° Brix	12,50	9,00	10,00
Ácido cítrico, anhidro	0,25	0,235	0,235

ES 2 688 879 T3

Benzoato de sodio	0,16	0,10	0,10
Sorbato de potasio	-	0,13	0,13
Ácido ascórbico	0,14	0,15	0,15
Aceite de limón, prensado en frío	0,08	-	-
Aceite de naranja, prensado en frío	0,02	0,09	0,09
FD & C Amarillo 5	0,003	0,007	0,007
FD & C azul No. 1	0,006	0,004	-
Rebaudiósido A	-	0,005	0,005
Extracto seco del Ejemplo 1	2,65	-	-
Extracto seco del Ejemplo 6	-	1,35	-
Extracto seco del Ejemplo 8	-	-	1,10
Agua corriente	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100

Ejemplo de aplicación F7: Leche saborizada lista para beber

Ingrediente en peso	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Sacarosa	7,50	8,20	8,20
Glucosa	-	0,50	0,50
Fructosa	0,50	-	-
Sabor a mango-melocotón	0,90	-	-
Sabor de fresa-plátano	-	1,00	1,00
Extracto seco del Ejemplo 6	1,40	-	-
Extracto seco del Ejemplo 7	-	1,90	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	3,10
Leche UHT (1,5% en peso de grasa)	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100

Ejemplo de aplicación F8: Postres de yogurt congelados

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso	E en % en peso
Yogur natural*	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Sacarosa	3,00	-	11,00	-	4,00
Maltitol	-	3,00	-	-	5,00
Isomalta	-	3,00	-	4,00	-
Puré de frambuesa (pasteurizado rápidamente)	31,50	25,00	-	-	28,00
Puré de mango (pasteurizado rápidamente)	-	-	22,00	10,00	-

Puré de fruta de la pasión y piña	-	-	-	21,50	-
Concentrado de zumo de manzana (64% en peso de materia seca)	-	12,00	-	-	4,50
Aceite de colza**	-	-	-	-	3,80
Extracto seco del Ejemplo 6	1,20	-	-	2,30	3,80
Extracto seco del Ejemplo 1	-	2,25	3,00	-	-

* El yogur natural comercialmente disponible usado contenía leche desnatada, leche desnatada concentrada o en polvo, lactosa, proteínas lácteas y fermentos lácteos de yogur. Información nutricional: el yogurt natural contenía 1% en peso de grasas, 6,8% en peso de carbohidratos, 3,8% en peso de proteínas y más de 88,4% en peso de agua y minerales.

** El aceite de colza disponible comercialmente contenía 60% de ácido oleico, 21% de ácido linoleico, 10% de ácido alfa-linolénico, 4% de ácido palmítico y 2% de ácido esteárico.

El (los) puré (s) de fruta fría se mezcla (n) primero con el extracto seco del Ejemplo 6 o el Ejemplo 7. A continuación, se le añade sacarosa, alcohol (es) de azúcar, concentrado de zumo de manzana y/o aceite de colza como se indica anteriormente, y la mezcla resultante respectiva se combina subsecuentemente con el yogur (4°C). La mezcla resultante se transfiere a un recipiente para una máquina de helados Pacojet™, se cierra con una tapa y a continuación se congela hasta que la temperatura del núcleo llegue a alrededor de -28°C.

Ejemplo de aplicación F9: Postres de yogurt congelado

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Yogurt crema natural*	Añadir hasta 100	-	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Yogur Bio natural**	-	Añadir hasta 100	-	-
Sabor a vainilla A	0,10	-	0,10	0,10
Sacarosa	8,50	6,00	11,00	8,50
Puré de arándanos	31,60	-	-	31,60
Puré de mango (pasteurizado rápidamente)	-	31,00	29,00	-
Extracto seco del Ejemplo 6	0,80	1,40	-	-
Extracto seco del Ejemplo 2	-	-	2,90	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	-	4,00

* El yogur cremoso natural comercialmente disponible usado contenía leche entera, crema, leche desnatada concentrada o en polvo y fermentos lácteos de yogur. Información nutricional: el yogurt cremoso natural contenía 9% en peso de grasas, 4,3% en peso de carbohidratos, 3,2% en peso de proteínas y más de 83% en peso de agua y minerales.

** El yogur Bio natural comercialmente disponible usado contenía leche entera, leche desnatada en polvo y fermentos lácteos que incluyen Bifidobacterium. Información nutricional: el yogurt Bio natural contenía 3,4% en peso de grasas, 5% en peso de carbohidratos, 3,7% en peso de proteínas y más de 87,5% en peso de agua y minerales

El yogur frío respectivo (4°C) se mezcla primero con el extracto seco del Ejemplo 6 o el Ejemplo 2. A continuación, se le añade sacarosa y opcionalmente sabor de vainilla, y la mezcla resultante respectiva se combina subsecuentemente con el puré de fruta frío respectivo como se indica anteriormente. A continuación, cada mezcla se transfiere a un recipiente para una máquina de helados Pacojet™, se cierra con una tapa y a continuación se congela hasta que la temperatura del interior llegue a alrededor de -28°C.

Ejemplo de aplicación F10: Yogures con mejorados beneficios para la salud

A 250 g de leche entera en polvo se añadió agua para preparar un total de 1.200 g, la mezcla se homogeneizó a 150 bar y se esterilizó por calentamiento a 125°C durante 5 segundos, y a continuación se enfrió a 37°C. A continuación se le inoculó 1% de un iniciador de *Lactobacillus acidophilus* y 1% de un iniciador de *Bifidobacterium breve* y se cultivaron a 37°C hasta que el valor de pH del cultivo llegó a 5,2.

Jarabe A: se disolvieron 35 g de sacarosa y 40 g de maltosa en 175 g de agua potable esterilizada.

Yogur A: A una porción de 400 g del cultivo mencionado anteriormente se añadieron 150 mg de aceite de pescado refinado y 8 g del extracto seco del Ejemplo 6. A esto se añadieron 250 g de Jarabe A y la mezcla resultante se homogeneizó. Después de llenar completamente con el yogur líquido A homogeneizado resultante un recipiente de vidrio, se mantuvo a 10°C durante 14 días.

Jarabe B: 50 g de jarabe de maíz de alto contenido de fructosa (HFCS-55, que contiene 23% de agua y 77% de carbohidratos, que consiste en 55% de fructosa, 41% de glucosa, 2% de maltosa y 2% de carbohidratos superiores) y 45 g de isomaltulosa se disolvieron en 155 g de agua potable esterilizada.

Yogur B: A una porción de 400 g del cultivo mencionado anteriormente se añadieron 125 mg de ácido docosahexaenoico (DHA, ácido todo-cis-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico) y 7 g de extracto seco del Ejemplo 6. A esto se añadieron 250 g de Jarabe B y la mezcla resultante se homogeneizó. Después de llenar completamente con el yogur B líquido homogeneizado resultante un recipiente de vidrio, se mantuvo a 10°C durante 14 días.

Jarabe C: 40 g de isomalta y 50 g de maltosa se disolvieron en 160 g de agua potable esterilizada.

Yogurt C: A una porción de 400 g del cultivo mencionado anteriormente se añadieron 100 mg de ácido docosahexaenoico (DHA, ácido todo-cis-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico), 30 mg de ácido eicosatetraenoico (ETA, ácido todo-cis-8,11,1,17-eicosatetraenoico) y 8,5 g del extracto seco del Ejemplo 7. Se le añadieron 250 g de Jarabe C y la mezcla resultante se homogeneizó. Después de llenar completamente con el yogur líquido C homogeneizado resultante un recipiente de vidrio, se mantuvo a 10°C durante 14 días.

Ejemplo de aplicación F11: Yogur con aceite de pescado refinado

Se añadió agua a 88 g de leche desnatada en polvo para preparar un total de 350 g, dicha mezcla se calentó a 135°C durante 3 segundos, se esterilizó, se enfrió a 37°C y a continuación se le inoculó 0,5% de un iniciador de *Lactobacillus acidophilus* y 0,75% de un iniciador de *Bifidobacterium bifidum* y se cultivó a 37°C hasta que el valor de pH del cultivo llegó a 4,5.

Se produjo un jarabe añadiendo agua a 90 g de isomalta, 60 g de maltosa, aceite de pescado refinado (200 mg en términos de DHA), y 9,9 g del extracto seco del Ejemplo 6 para preparar un total de 650 g, el jarabe resultante se calentó a 110°C durante 3 segundos, se esterilizó, y a continuación se enfrió a una temperatura de 8°C.

Se mezclaron 350 g del cultivo mencionado anteriormente y 650 g del jarabe mencionado anteriormente, y se llenó completamente un recipiente hecho de papel estratificado con papel de aluminio con el yogur líquido resultante, se selló herméticamente y se almacenó a 7°C durante 18 días

Ejemplo de aplicación F12: Yogur

Se añadió agua a 120 g de leche entera en polvo, 170 g de jarabe de maíz de alto contenido de fructosa (HFCS-42; que contiene 24% de agua y 76% de carbohidratos (que consiste en 42% de fructosa, 50% de glucosa y 8% de otros carbohidratos)), 80 g de jarabe de maíz de alto contenido de maltosa y 11,5 g del extracto seco del ejemplo 7 para preparar un total de 1 kg, la mezcla resultante se sometió a homogenización y esterilización con calor, a continuación se le inoculó 1% de un iniciador de *Bifidobacterium bifidum* y 0,5% de un iniciador de *Streptococcus thermophilus*, y se cultivó a 37°C hasta que el valor de pH de la mezcla llegó a 4,4. A continuación, el yogur resultante se transfirió a un recipiente de vidrio y se almacenó a 8°C durante 9 días.

Ejemplo de aplicación F13: Preparación de fruta de fresa

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Fresas (congeladas rápidamente individualmente)	15,00	8,00	3,00
Puré de fresa (pasteurizado rápidamente)	25,00	24,00	37,00
Puré de plátano	-	14,00	-
Sabor a vainilla B	-	-	0,25

Sacarosa	10,50	13,50	9,90
Polidextrosa	13,00	3,50	12,50
Goma de acacia	11,00	13,00	13,00
Fibra de trigo (fibra de celulosa)	1,25	3,00	0,50
Jarabe de maíz de alto contenido de fructosa (HFCS-55)	2,70	-	3,90
Ácido cítrico	0,25	0,10	0,20
Colorante rojo	0,01	-	0,01
Extracto seco del Ejemplo 6	1,75	3,10	-
Extracto seco del Ejemplo 2	-	-	4,20
Agua	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100

Procedimiento de fabricación: calentar las fresas y el (los) puré (s) de fruta a 85°C, a continuación añadir azúcar (s), polidextrosa, goma de acacia y fibra de trigo como se indica anteriormente. Durante el enfriamiento de la mezcla resultante, añadir ácido cítrico, el extracto seco del Ejemplo 6 o el Ejemplo 2, y opcionalmente sabor a vainilla como se indica anteriormente.

5

Cada tres partes en peso de yogur Bio natural (como se describe en el Ejemplo de aplicación F9) se mezclaron por separado con cada una de las partes en peso de las preparaciones A, B y C de fresa mencionadas anteriormente. Los tres yogures de fresa diferentes eran suficientemente estables durante el almacenamiento a 8°C durante 23 días.

- 10 Por separado, 5 partes en peso del yogur del Ejemplo de aplicación F12 después del almacenamiento a 8°C durante 9 días se mezclaron con dos partes en peso de la preparación A de fruta de fresa anteriormente mencionada, almacenada durante unas pocas horas a 5°C, y a continuación se consumió

Ejemplo de aplicación F14: Yogures líquidos enriquecidos con calcio

- 15 Se añadió agua a 176 g de leche desnatada en polvo para preparar un total de 700 g, dicha mezcla se pasteurizó a 100°C durante 15 minutos, se enfrió a 37°C y a continuación se inoculó *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* se cultivó a 37°C hasta que el valor de pH del cultivo llegó a 4,3.

Se preparó una disolución separada C1 disolviendo 4,5 g de gluconato de calcio en 145,5 g de agua, se pasteurizó a 100°C durante 15 minutos y a continuación se enfrió a una temperatura de 7°C.

- 20 Se preparó una disolución separada C2 disolviendo 5,5 g de lactato de calcio pentahidrato en 144,5 g de agua, se pasteurizó a 100°C durante 15 minutos y a continuación se enfrió a una temperatura de 7°C.

Se produjo un jarabe S1 añadiendo agua a una mezcla de 8,2 g de sacarosa, 10 g de zumo de naranja concentrado, 3,5 g de pectina de HM (alto contenido de metoxilo) ((grado de esterificación 70%) y 7,2 g del extracto seco del Ejemplo 6 para preparar un total de 500 g, el jarabe resultante se pasteurizó a 100°C durante 10 minutos, se esterilizó y a continuación se enfrió a una temperatura de 7°C.

- 25 Se produjo un jarabe S2 añadiendo agua a una mezcla de 14 g de jarabe de maíz de alto contenido de fructosa (HFCS-55), 7 g de zumo de fresas condensado, 4 g de zumo de frambuesa condensado, 3,25 g de pectina de HM (alto contenido de metoxilo) bloqueante (grado de esterificación 80%) y 7,9 g del extracto seco del Ejemplo 7 para preparar un total de 500 g, el jarabe resultante se pasteurizó a 100°C durante 10 minutos, se esterilizó y a continuación se enfrió a una temperatura de 7°C.

- 30 A continuación, 350 g del cultivo mencionado anteriormente, 500 g del jarabe S1 mencionado anteriormente y 150 g de la disolución C1 de gluconato de calcio mencionada anteriormente se mezclaron y homogeneizaron a una presión de 150 bar para obtener un yogur líquido enriquecido con calcio .

- 35 Finalmente, 350 g del cultivo mencionado anteriormente, 500 g del jarabe S2 mencionado anteriormente y 150 g de la disolución de lactato de calcio C2 mencionada anteriormente se mezclaron y se homogeneizaron a una presión de 150 bar para obtener otro yogur líquido enriquecido con calcio.

Ejemplo de aplicación F15: Complementos dietéticos

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Concentrado de proteína de soja (72% de proteínas)	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	-	-
Aislado de proteína de soja (88% de proteínas)	-	-	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Salvado de avena	11,50	14,50	3,00	-
Beta-glucano de avena	-	-	7,50	8,00
Salvado de cebada	9,00	9,50	-	-
Fibra de soja	10,00	8,00	12,00	11,00
Salvado de arroz	7,00	7,00	-	-
Fibra de remolacha	7,00	7,00	-	1,00
Fibra de Psyllium (malla 40)	8,00	4,00	10,00	11,00
Linaza	-	-	10,00	8,00
Dextrina ingerible	-	-	10,00	-
Harina de sésamo	2,00	-	5,00	2,00
Pectina	-	-	2,00	1,50
Carragenano	1,00	1,00	2,00	2,00
Goma Guar	4,00	3,00	3,00	3,50
Lecitina	1,20	-	-	-
Oligofructosa	0,50	-	0,30	0,30
Fructosa	-	0,50	0,60	0,60
Ácido cítrico, anhidro	0,65	-	1,00	1,00
FD & C amarillo # 6 (colorante)	0,20	-	0,25	0,25
D-limoneno y extracto de cítricos (1:1)	-	0,10	0,10	-
Sabor a vainilla A	0,15	-	0,25	0,30
Extracto seco del Ejemplo 6	7,00	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 2	-	12,00	-	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	5,00	-
Producto A del Ejemplo de aplicación F1	-	-	-	17,50

Ejemplo de aplicación F16: Yogur líquido y cápsulas llenas con el mismo

- 5 La leche descremada y la leche entera se mezclaron en proporciones para dar leche con 1,1% de grasa, a continuación se le añadió 5% en peso de sacarosa y se calentó a 82°C durante 30 minutos. Después de enfriar a 45°C, se añadió una cantidad apropiada de cultivo comercial de yogur, y la mezcla se incubó a 45°C durante 5 horas (el valor de pH llegó a 4,4). La cuajada de yogur firme resultante se rompió a continuación mediante agitación, y se dividió en dos porciones (porción A y porción B).

Ejemplo de aplicación F16A:

Preparación de LiqYog A: A la porción A agitada se añadió 0,4% en peso (basado en la masa de yogur firme) de pectina cítrica de alto contenido de metoxilo en forma de disolución al 5% en peso en agua y la mezcla se enfrió con agitación a 5°C. Este producto se pasó a continuación a través de un homogeneizador esterilizado a 40 bar para dar un yogur líquido que tenía una viscosidad dinámica de 380 mPas a 10°C. Primero se añadieron con agitación 6% en peso del extracto seco del Ejemplo 6, y a continuación 9,0% en peso de una pulpa de melocotón pasteurizada, en ambos casos basado en el peso total del yogur líquido. La mezcla resultante se homogeneizó dando LiqYog A que se almacenó a 10°C antes del procesado adicional.

La encapsulación de LiqYog A se llevó a cabo de manera similar al método descrito en el documento US 6.627.236 B1 goteando sus gotas en un baño de inmersión. El LiqYog A se enfrió a 5°C y se formaron gotas de 7 mm de diámetro usando un tubo rígido colocado 4 cm por encima del baño de inmersión, estando dicho baño a una temperatura de 25°C. El baño de inmersión consistía en 0,6% en peso de alginato de sodio altamente gelificante (peso molecular 90.000 daltons), 0,2% en peso de alginato de sodio débilmente gelificante M (peso molecular 18.000 daltons), 1,45% en peso de pectina débilmente gelificante (grado de esterificación 46%, grado de amidación 9%), 5% de glicerol, 5% de sacarosa y 87,75% de agua desionizada. Una vez formadas, y después de un tiempo de inmersión de 10 minutos, las cápsulas se recuperan y se lavan tres veces con agua desionizada. La cantidad de LiqYog A en las cápsulas obtenidas de este modo estaba en el intervalo de 58-60% en peso

Ejemplo de aplicación F16B:

Preparación de LiqYog B: A la porción agitada B se añadieron 0,6% en peso (basado en la masa de yogur firme) de pectina de manzana con alto contenido de metoxilo en forma de una disolución al 5% en peso en agua y la mezcla se enfrió con agitación a 5°C. Este producto se pasó a continuación a través de un homogeneizador esterilizado a 15 bar para dar un yogur líquido que tenía una viscosidad dinámica de 600 mPas a 10°C. Primero se le añadió con agitación 1,4% en peso de una mezcla que consiste en ácido euscáico y ácido torméntico (7:2) (peso/peso), y a continuación 7,3% en peso de un puré de fresa y arándano pasteurizado, en ambos casos, basado en el peso total del yogur líquido. La mezcla resultante se homogeneizó dando LiqYog B que se almacenó a 10°C antes del procesado adicional.

LiqYog B (5°C) se mezcló con 0,025% en peso de aspartamo, y 0,025% en peso de acesulfamo K, y la mezcla resultante se usó como líquido central en un proceso de encapsulación de coextrusión similar al método descrito en el documento US 6,627,236 B1. La composición del revestimiento (disolución de biopolímero) usada consistía en 0,8% en peso de alginato de sodio altamente gelificante (peso molecular 90.000 daltons), 2,0% en peso de pectina LM (bajo contenido de metoxilo) (grado de esterificación 10%), 0,5% de goma de algarroba (E410), 5% de sacarosa, 0,2% en peso de azul brillante (número E 133) y 91,5% de agua desionizada. Se usó una boquilla concéntrica de dos componentes para coextruir el líquido del núcleo mencionado anteriormente (vía el tubo interno del coextrusor, diámetro de 3,5 mm) y la composición de la envoltura mencionada anteriormente (vía el tubo exterior del coextrusor, diámetro de 5,5 mm) sobresaliendo dicho tubo exterior 5 mm con respecto al tubo interno. Las gotas de líquido central que se forman en la salida del tubo interior del coextrusor, bajo el efecto de la gravedad, se revisten instantáneamente con la disolución de material de revestimiento que proviene del tubo exterior. Las gotas de este modo preformadas caen, desde una altura de 8 cm en un baño de gelificación (20°C) que consiste en un 2,1% en peso de disolución de cloruro de calcio en agua desionizada. Después de 2 minutos de inmersión en dicho baño de gelificación, los iones de calcio se han difundido suficientemente en la envoltura de las perlas esféricas obtenidas y se completa la gelificación y el endurecimiento de la envoltura. Las perlas esféricas se transfieren a continuación desde el baño de gelificación a un baño de lavado y se lavan en 3 baños sucesivos de agua desionizada, previniendo también por ello la reagregación de las perlas esféricas. Después del lavado final, las perlas esféricas se drenan y se envasan. La cantidad de LiqYog B en las perlas esféricas obtenidas de este modo (diámetro de alrededor de 8 mm) está en el intervalo de 35 a 40% en peso.

Se colocaron 25 de las perlas azules de 8 mm mencionadas anteriormente que contienen LiqYog B y los edulcorantes de alta potencia en un recipiente de yogur líquido de 400 ml que se llenó a continuación con yogur líquido de color amarillo con sabor a vainilla y plátano que tenía una viscosidad dinámica de 145 mPas a 10°C.

Ejemplo de aplicación F17: Composiciones de complemento y bebida

Ingrediente	A en % peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Proteína de soja aislada	Añadir hasta 100	-	Añadir hasta 100	-
Aislado de proteína de leche (secado por pulverización, caseína soluble y proteínas de suero aisladas de leche desnatada fresca	21,00	-	20,00	-

ES 2 688 879 T3

Leche desnatada en polvo	-	15,00	-	11,50
Fructosa	14,56	-	7,56	5,00
Sacarosa granular	-	Añadir hasta 100	7,00	Añadir hasta 100
Inulina de achicoria	8,79	-	8,00	-
Cacao en polvo (14% de grasa)	-	16,00	-	16,00
Beta-glucano de avena	2,50	-	-	2,00
Goma Guar	2,30	-	2,56	0,90
Cloruro de potasio	3,11	-	3,00	0,1
Cloruro de sodio	0,30	0,4	0,30	0,4
Lecitina	-	1,00	-	1,10
Sabor a fresa secado por pulverización	1,20	-	1,20	-
Sabor a vainilla secado por pulverización B	0,53	-	0,53	-
Sabor a vainilla A	-	0,04	-	0,10
Sabor a chocolate	-	0,12	-	0,10
Celulosa microcristalina	1,28	-	1,22	-
Mezcla de vitaminas-1*	0,12	-	0,20	-
Mezcla de vitaminas-2**	-	0,22	-	0,26
Mezcla de minerales***	0,24	-	0,14	-
Metionina	0,33	-	0,30	-
Óxido de magnesio	0,33	-	0,30	-
FD & C Rojo # 40 (colorante)	0,02	0,05	-	0,05
Dióxido de silicio	0,22	-	0,25	-
Acesulfamo K	0,25	-	-	0,10
Ácido cítrico, anhidro	0,25	-	0,10	-
Hidroxitolueno butilado (BHT)	-	0,0003	0,0002	0,0003
Fosfato de calcio	-	0,05	0,04	0,05
Pantotenato de calcio	-	0,003	-	0,003
Fumarato ferroso	-	0,06	0,04	0,06
Extracto seco del Ejemplo 6	4,00	-	4,00	6,00
Extracto seco del Ejemplo 7	-	6,00	-	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	3,00	-

La mezcla de vitaminas-1* consistía en 13 vitaminas, que incluyen retinol (vitamina A1), palmitato de vitamina A, mononitrato de tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), niacinamida (vitamina B3), vitamina B6, vitamina B12, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D3 (colecalciferol), acetato de vitamina E y vitamina K (fitonadiona).

La mezcla de vitaminas-2** consistía en 0,0007% de riboflavina, 0,21% de ácido ascórbico, 0,023% de niacinamida, 0,001% de mononitrato de tiamina, 0,001% de retinol (vitamina A1), 0,001% de betacaroteno y 0,001% de vitamina D, estando relacionados dichos porcentajes con el peso total de la composición final.

5 La mezcla de minerales*** consistía en 11 minerales, que incluyen fosfato de dicalcio, ortofosfato férrico, óxido de zinc, sulfato de cobre, yoduro de potasio, sulfato de manganeso, molibdato de sodio y selenito de sodio.

Se disolvieron 25 g de la composición B en 240 g de leche semidesnatada para dar una bebida con sabor a chocolate y vainilla.

Ejemplo de aplicación F18: Bebida basada en leche de soja

10 92 partes en peso de leche de soja y 5,5 partes en peso del extracto seco del Ejemplo 6 se mezclan con 1,3 partes en peso de pectina y a continuación se llevan a un valor de pH de 3,9 añadiendo alrededor de 1,2 partes en peso de ácido láctico. Subsecuentemente, la mezcla se calienta a 90°C durante 1 minuto, se homogeniza a 250/50 bar y se enfría a 20°C. En el procedimiento de secado por pulverización subsecuente se obtiene un polvo con un contenido de proteína de alrededor de 38% en peso. Subsecuentemente, se disuelven 25 g de dicho polvo en un litro de zumo de fruta con un contenido de fruta del 30%, el valor de pH se ajusta a 3,9 con citrato de sodio, obteniendo por ello

15 una bebida enriquecida en proteína. Después de calentar a 90°C durante 1 minuto, se lleva a cabo la homogeneización a 250/50 bar. Subsecuentemente, la bebida se enfría a 7°C. La estabilidad de una bebida obtenida de esta manera no muestra la formación de anillo durante varias semanas. La estabilidad en vista de la sedimentación también es muy buena.

Ejemplo de aplicación F19: Barras de chocolate

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Jarabe de maíz (DE 63)	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Azúcar de caña	21,00	21,00	21,00
Leche desnatada condensada endulzada	15,00	15,00	15,00
Licor de chocolate negro*	20,00	-	10,00
Licor de chocolate con leche	-	14,00	10,00
Cacao en polvo (12% de grasa; contenido de procianidina total: 65 mg/g de polvo de cacao)	8,00	8,00	8,00
Ésteres de estanol de canola**	2,00	-	3,50
Mezcla de fitoesteroles***	-	3,00	-
Lecitina de soja	0,125	0,125	0,125
Agua	-	8,00	3,00
Cloruro de sodio	0,08	0,05	0,05
Sabor a vainilla y crema	0,75	-	0,40
Sabor a almendras, canela y vainilla	-	0,75	0,40
Extracto seco del ejemplo 1	3,55	-	-
Extracto seco del Ejemplo 6	-	1,90	-
Extracto seco del Ejemplo 8	-	-	2,50

20 Licor de chocolate negro*: dicho licor se preparó rompiendo granos calentados por infrarrojos, separando y recogiendo las virutas de cacao, triturando a 50°C y finalmente moliendo las virutas durante una hora hasta un licor de chocolate negro grueso. El contenido total de procianidina de cacao era de 49 mg/g de licor de chocolate negro.

25 Ésteres de estanol de canola**: La mezcla de éster de estanol de canola se preparó por interesterificación de una mezcla que consistía en estigmastanol (beta-sitostanol) (70%), y campestanol (30%) según el procedimiento descrito en el documento US 5,502,045.

Mezcla de fitosteroles***: consistía en beta-sitosterol (44%), campesterol (27%) y estigmasterol (10%), brasicasterol (8% en peso), estigmastanol (6%), ergostanol (3%) y citrostadienol (2%).

- 5 Las barras se prepararon a partir de los ingredientes indicados anteriormente premezclando ésteres de estanol o fitoesteres, el extracto seco del Ejemplo 6 o Ejemplo 8, cacao en polvo, lecitina de soja y licor de chocolate negro o licor de chocolate con leche en un mezclador Z-blade. Las premezclas obtenidas de este modo se incorporaron por separado en el respectivo jarabe (calentado a 66°C) que contiene los ingredientes restantes indicados en la tabla anterior. Las mezclas resultantes cada una se enfriaron lentamente, se enrollaron y se envolvieron. El contenido de humedad de las barras finales era de alrededor de 8,5%.

Ejemplo de aplicación F20: Barras de granola

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Parte A				
Jarabe de maíz (DE 55)	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Jarabe de maíz (DE 63)	8,00	7,50	8,50	9,00
Fructosa	0,60	1,00	1,50	2,00
Azúcar moreno	0,30	0,50	0,70	-
Cloruro de sodio	0,35	0,40	0,25	0,25
Mezcla de vitaminas-2**	0,25	0,50	0,75	0,80
Sabor a vainilla y crema	0,25	-	0,10	0,30
Sabor a almendras, canela y vainilla	-	0,30	0,15	-
Agua	8,50	9,00	8,00	8,00
Parte B				
Licor de chocolate negro*	1,25	-	0,60	0,45
Licor de chocolate con leche	-	1,40	1,00	0,95
Cacao en polvo*	7,50	7,00	8,00	8,00
Ésteres de estanol de canola*	3,65	-	-	-
Mezcla de fitosteroles*	-	1,90	2,15	-
Aceite de soja***	-	-	0,85	3,90
Lecitina de soja	0,20	0,20	0,20	0,22
Extracto seco del Ejemplo 6	4,40	2,80	-	-
Extracto seco del Ejemplo 1	-	-	4,50	-
Extracto seco del Ejemplo 8	-	-	-	2,50
Parte C				
Crips de soja	10,00	6,00	8,00	5,00
Crisps de arroz	8,00	8,00	4,00	6,00
Avena	5,50	11,00	8,00	9,00
Almendras y avellanas picadas (1:1)	-	4,00	3,50	3,00
Copos de coco y pasas (1:4)	3,50	3,00	-	2,00

Trozos de manzana secos	3,00	-	-	2,50
Arándanos y arándanos rojos secos (1:1)	2,00	-	3,50	3,00
Cerezas secas y trituradas	-	3,00	2,00	-
Parte D				
Chocolate con leche para revestir	17,00	-	-	17,50
Chocolate negro para revestir	-	-	12,00	-
Chocolate blanco para revestir	-	19,00	6,00	-

* véase el Ejemplo de aplicación F19

Mezcla de vitaminas-2**: véase el Ejemplo de aplicación F17

- 5 Aceite de soja ***: que contiene 360 mg de esteroides vegetales por 100 g de aceite de soja; los principales esteroides de soja eran beta-sitosterol (54%), campesterol (22%) y estigmasterol (19%).

- 10 Se preparó una mezcla que contenía todos los ingredientes de la parte A mezclando los ingredientes a alrededor de 55°C durante 15 minutos en un mezclador de alta velocidad para dar un jarabe acuoso. Se preparó una segunda mezcla que contenía todos los ingredientes de la parte B mezclando dichos ingredientes durante 15 minutos en un mezclador de alta velocidad para crear una mezcla de sólidos pretratados. El jarabe acuoso y la mezcla de sólidos pretratados se mezclaron para producir una mezcla aglomerante que a continuación se mezcló con los ingredientes secos de la parte C. Cada mezcla resultante se depositó separadamente en forma de un bloque, se comprimió, se cortó en forma de barras y a continuación se enfrió. Cada barra se cubrió a continuación con chocolate fundido (parte D). Finalmente, después de enfriar, se envolvieron las barras de granola cubiertas de chocolate obtenidas.

Ejemplo de aplicación F21: Cápsulas de gelatina duras elípticas

Ingrediente	A en mg	B en mg	C en mg	D en mg	E en mg	F en mg
Relleno de la cápsula de gelatina dura elíptica						
Celulosa microcristalina	70	70	50	30	-	-
Sílice coloidal anhidra	5	1	5	1	-	1
Estearato de magnesio	-	3	-	3	5	3
Fosfato de dicalcio dihidrato	30	60	50	50	-	50
Mezcla de fitosteroides*	-	200	-	-	150	-
Palmitato de zeaxantina	40	-	25	-	-	-
Ácido ascórbico	12	-	-	20	-	15
Sabor a menta**	15	-	26	12	30	-
Sabor picante fresco***	-	27	-	12	-	20
Extracto seco del ejemplo 2	600	-	-	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 6	-	220	450	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 7	-	-	-	500	-	-
Extracto seco del Ejemplo 8	-	-	-	-	380	-
Producto B del Ejemplo de aplicación F1	-	-	-	-	-	450
Revestimiento de la cápsula de gelatina dura elíptica llena						

Sabor a menta**	8	-	10	3	8	-
Shellac	5	5	5	-	5	-
Talco	60	-	50	-	40	60
Sacarosa	250	300	-	-	220	-
Isomalta y xilitol (1:1)	-	-	240	300	-	250
Polividona (Polivinilpirrolidona)	6	-	-	-	8	-
Dióxido de titanio (número E E171)	0,3	1	5	-	0,3	-
FD & C Rojo # 40 (colorante)	-	5	-	3	-	7
Azul brillante (Número E E133)	5	-	-	4	7	-

* véase el Ejemplo de aplicación F19

- 5 Sabor de menta piperita**: consistía en 0,05% en peso de isobutiraldehído, 0,05% en peso de 3-octanol, 0,05% en peso de sulfuro de dimetilo, 0,1% en peso de trans-2-hexenal, 0,1% en peso de cis-hexenol, 0,1% en peso de 4-terpineol, 0,1% en peso de isopulegol, 0,2% en peso de piperitona, 0,3% en peso de linaol, 0,3% en peso de acetato de 8-ocimenilo, 0,7% en peso de alcohol isoamílico, 0,7% en peso de isovaleraldehído, 2,5% en peso de alfa-pineno, 2,0% en peso de beta-pineno, 3,8 % en peso de neomentol, 4,0% en peso de eucaliptol, 5,0% en peso de d-isomentona, 7,0% en peso de acetato de 1-mentilo, 21,0% en peso de 1-mentona, 3,4% en peso de 1-mentil-1-lactato, 0,8% en peso de N-2,3-trimetil-2-propan-2-ilbutanamida (WS-23) e 1-mentol (añadir hasta 100%).
- 10 Sabor picante fresco***: consistía en 5,0% en peso de eugenol, 7,0% en peso de cinamaldehído, 8,0% en peso de 1-carvona, 12,0 peso de anetol, 18% en peso de aceite de Mentha piperita, 18% en peso de aceite de Mentha arvensis, 1,2% en peso de N-etil-p-mentano-3-carboxamida (WS-3) y 1-mentol (añadir hasta 100%).

Ejemplo de aplicación F22: Polvo que contiene aislado de proteína de suero de leche y licopeno

- 15 Se disuelven 20 partes en peso de aislado de proteína de suero y 11 partes en peso de extracto de soja (que comprende 33% de isoflavonas) en 550 partes en peso de agua desmineralizada y la mezcla se agita durante seis horas a 25°C. Por separado, 1,0 parte en peso de oleoresina de licopeno de tomate natural (que comprende 8% de licopeno), se mezclan con 580 partes en peso de acetona con agitación. Ambas disoluciones se mezclan a continuación y se agitan durante una hora a 30°C. La mezcla resultante se calienta moderadamente y la acetona y la mayor parte del agua se retiran a presión reducida. Finalmente, se obtienen aproximadamente 150 partes en peso
- 20 de una mezcla acuosa de aislado de proteína de suero de leche, extracto de soja y oleoresina de licopeno de tomate. Separadamente, se combinan 12 partes en peso de almidón modificado, 10 partes en peso del extracto seco del Ejemplo 7, 15 partes de maltodextrina (DE 12) y 1 parte de goma arábica con 120 partes de una mezcla de etanol y agua. La mezcla resultante se combina con las 150 partes en peso de la mezcla acuosa antes mencionada y subsecuentemente se seca por pulverización para dar un polvo.

- 25 Ejemplo de aplicación F23: Comprimidos prensados

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso	E en % en peso
Glucosa	-	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	-	22,00
Ludiflash®*	Añadir hasta 100	-	25,00	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Estearato de magnesio	-	0,90	0,80	0,60	0,80
Estearilfumarato de sodio	0,90	-	-	0,60	0,20
Ácido cítrico	0,20	0,10	-	0,20	-
Ácido ascórbico	-	0,10	0,50	2,00	5,00
Mezcla de fitosteroles**	-	0,80	-	1,00	-

Sabor a miel	0,70	-	0,30	-	0,60
Sabor a naranja	-	0,85	0,40	0,80	0,50
Extracto seco del Ejemplo 6	2,55	-	-	1,50	-
Extracto seco del Ejemplo 7	-	1,80	-	-	-
Producto B del ejemplo de aplicación F1	-	-	13,50	6,00	-
Polvo del ejemplo de aplicación F22	-	-	-	-	30,00

Ludiflash®* (disponible comercialmente de BASF SE): excipiente dispersable rápido basado en manitol, poli(acetato de vinilo) y crospovidona (la crospovidona es un homopolímero altamente reticulado de N-vinil-2-pirrolidona; Número E E1202)

5 Mezcla de fitosteroles**: véase el Ejemplo de aplicación F19

Los comprimidos prensados de 10 mm de borde redondo biselado plano se produjeron con una fuerza de compresión de 200 MPa.

Ejemplo de aplicación F24: Cápsulas de gelatina esféricas sin costuras llenas mononuclearmente

10 Se prepararon cápsulas núcleo-envoltura sin costuras sin revestimiento como se describe en los documentos US 2008/0317824 A1 o US 2005/0123601 A1, que tienen la siguiente composición:

Composición del núcleo	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Aceite de menta (<i>Mentha arvensis</i>)	29,8	25,8	23,8
Aceite de coco fraccionado	Añadir hasta 100	-	Añadir hasta 100
Aceite de soja*	-	Añadir hasta 100	28,00
Ácido euscáfico y ácido torméntico (7:2)	1,25	-	-
Extracto seco del Ejemplo 6	-	4,50	-
Extracto seco del ejemplo 8	-	-	6,00
Neotame	0,06	0,05	-
Sucralosa	1,1	1,0	1,14
Limoneno	2,0	2,5	2,5
L-acetato de mentilo	3,50	1,00	4,00
L-Mentil-1-lactato	2,3	1,3	-
WS-3	1,4	2,4	3,1
Tartrato de dietilo	1,0	-	2,0
Triacetina	1,0	2,2	-
Etanol	0,5	0,5	0,6
Acetato de vitamina E	0,3	0,3	0,3

Aceite de soja*: véase el ejemplo de aplicación F20

Composición de la envoltura	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Agua	2,9	3,0	2,8
Glicerol	10,3	20,5	5,0
Sorbitol	10,0	-	15,0
Gelatina de pescado 0 Bloom	-	-	17,5
Gelatina de cerdo 260 Bloom	Añadir hasta 100	-	Añadir hasta 100
Gelatina de pollo 250 Bloom	-	Añadir hasta 100	-
Sucralosa	0,6	-	0,4
Acesulfamo K	-	0,4	-
Aspartamo	-	0,35	0,3
Rojo Allura	-	0,05	0,1
FD & C Azul No. 5	0,1	0,05	-

Una cápsula sin costuras A sin revestimiento tenía las siguientes propiedades: 5 mm de diámetro; 11% de envoltura, 89% de núcleo líquido. Una cápsula sin costuras B sin revestimiento tenía las siguientes propiedades: diámetro de 3,5 mm; 18% de envoltura, 82% de núcleo líquido. Una cápsula sin costuras C sin revestimiento tenía las siguientes propiedades: 8 mm de diámetro; 6% de envoltura, 94% de núcleo líquido.

Revestimiento de las cápsulas esféricas de gelatina sin revestimiento A:

Todas las etapas de revestimiento se llevaron a cabo en una máquina de revestimiento. Para mejorar la adherencia del revestimiento de alcohol de azúcar que se va a aplicar en la siguiente etapa, se aplicaron dos capas de goma arábiga (50% en agua) a las cápsulas libres de revestimiento. Estas cápsulas se colocaron a continuación sobre bandejas y se secaron en una cámara de secado a entre 35 y 45°C.

En una primera etapa de revestimiento, se usó una disolución acuosa al 70% de isomalta como mezcla de revestimiento y se aplicaron 10 capas a las cápsulas encapsuladas de goma arábiga secas. En la siguiente etapa de revestimiento, estas cápsulas se revistieron a continuación con 12 capas usando la siguiente mezcla de revestimiento: 68% de isomalta, 5% de dióxido de titanio y 27% de agua. Las cápsulas ahora tienen una apariencia blanca brillante. En una etapa adicional, las cápsulas obtenidas se revistieron a continuación con 8 capas usando la siguiente mezcla de revestimiento: isomalta al 65% y 35% de agua. Las cápsulas ahora tienen una superficie más lisa. En una etapa adicional, las cápsulas obtenidas se revistieron a continuación con alrededor de 10 capas usando la siguiente mezcla de revestimiento: isomalta al 65%, disolución acuosa al 5% de una mezcla de FD & C Blue # 1 y D & C Red # 33 y 30% de agua. Las cápsulas ahora tienen una superficie más lisa y un color púrpura. Las cápsulas resultantes se colocan a continuación en bandejas y se secan durante 12 horas en una cámara de secado a 32°C. Finalmente, se añadió una capa brillante de cera de carnauba a las cápsulas revestidas.

El revestimiento de las cápsulas esféricas de gelatina B sin revestimiento se realizó como se describe para las cápsulas esféricas de gelatina A libres de revestimiento, con la única diferencia de que la isomalta se reemplazó en todas las etapas por xilitol. El revestimiento de las cápsulas esféricas de gelatina C sin revestimiento se realizó como se describe para las cápsulas esféricas de gelatina A libres de revestimiento, con la única diferencia de que la isomalta se reemplazó en todas las etapas por dextrosa.

Ejemplo de aplicación F25: Mezclas de polvo y comprimidos efervescentes

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso	E en % en peso
Creatina monohidrato	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Glucosa	1,00	6,50	-	4,00	-

ES 2 688 879 T3

Acesulfamo K	0,50	-	0,50	0,15	0,50
Aspartamo	0,50	-	0,50	0,15	0,50
Gamma-ciclodextrina	-	3,00	-	3,50	5,00
Carbonato de sodio	5,5	5,0	6,0	5,0	5,0
Bicarbonato de sodio	12,00	15,00	13,00	15,00	14,00
Hidróxido de magnesio	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Ácido alfa-lipoico	0,20	-	0,25	-	0,20
Complejo de ácido alfa-lipoico (ALA) / alfa-ciclodextrina (20% de ALA)	-	1,25	1,00	1,00	-
Ácido cítrico	18,00	17,50	18,00	16,50	18,00
Ácido ascórbico	-	2,50	0,50	-	0,50
Ácido málico	-	-	0,50	2,50	0,50
Sabor a limón y pomelo, secado por pulverización	3,70	-	2,60	-	4,75
Sabor a manzana y rosa mosqueta, secado por pulverización	-	4,90	2,40	4,75	-
Extracto seco del Ejemplo 6	6,55	-	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 8	-	7,60	-	-	-
Producto C del ejemplo de aplicación F1	-	-	19,50	-	-
Ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico (13:5:1) (peso/peso/peso)	-	-	-	3,25	-
Polvo del ejemplo de aplicación F22	-	-	-	-	35,00

Ejemplo de aplicación F26: Producto lácteo fermentado probiótico

Ingrediente	A	B	C	D	E
	en partes en peso				
Yakult®*	65	-	65	-	65
Yakult® ligero**	-	65	-	65	-
Mezcla de fitosteroles***	-	-	0,60	0,40	-
Beta-glucano de avena	0,50	-	-	-	1,00
Glucomanano	-	-	0,50	0,50	-
Extracto acuoso de cáscaras de semilla de Psyllium	-	1,00	1,00	1,00	1,00
Extracto seco del Ejemplo 6	1,00	-	0,90	-	-
Extracto seco del Ejemplo 7	-	1,50	-	-	-
Ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico (14:5:1) (peso/peso/peso)	-	-	-	0,45	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	0,45	-	4,30

Yakult®*: el producto Yakult® (65 g por porción) se compró en un supermercado local. El producto contenía un total de 1,3% en peso de proteínas, <0,1% en peso de grasa y 17,9% en peso de carbohidratos (que incluyen 15,7% de sacarosa, 0,4% de glucosa, 1,8% de lactosa), 0,0156% en peso de sodio, leche en polvo desnatada, sabores, cepa Shirota de *Lactobacillus casei* (un total de 6,5 billones de bacterias, que corresponden a 100 millones de bacterias por gramo de Yakult®), y agua añadida.

Yakult® light**: el Yakult® light (65 g por porción) se compró en un supermercado local. El producto contenía un total de 1,3% en peso de proteínas, <0,1% en peso de grasa y 13,8% en peso de carbohidratos (que incluyen 8,7% de sacarosa, 0,4% de glucosa, 1,8% de lactosa, y 2,6% de fibra dietética (polidextrosa, E1200)), 0,0156% en peso de sodio, sucralosa (número E E955), leche desnatada en polvo, sabores, cepa Shirota de *Lactobacillus casei* (un total de 6,5 billones de bacterias, que corresponden a 100 millones de bacterias por gramo de Yakult®) light, y agua añadida.

Mezcla de fitoesteroles***: consistía en beta-sitosterol (40,1%), campesterol (20,0%), estigmasterol (15,0%) y un total de 25% de brassicasterol, estigmastanol y campestanol.

Ejemplo de aplicación F27: Composiciones en polvo

Ingrediente	A	B	C	D	E
	en mg				
Hidrogenocarbonato de sodio	400	-	-	450	100
Carbonato de calcio	-	500	380	-	100
Sorbitol	100	420	-	-	150
Manitol	250	-	380	400	150
Almidón de maíz pregelatinizado	20	20	-	25	-
Almidón de patata	13	-	13	-	-
Talco	36	40	-	35	15
Estearato de magnesio	11	14	-	10	20
Parafina líquida ligera	-	5	-	5	-
Aceite de menta verde	10	-	20	-	-
Sabor a limón, secado por pulverización	-	-	10	10	10
Sabor a mentol y cereza, secado por pulverización	-	10	-	-	10
Sacarina de sodio	1	-	1	2	2
Extracto seco del Ejemplo 6	150	-	125	-	-
Extracto seco del Ejemplo 2	-	290	-	-	-
Ácido euscáico, ácido torméntico y ácido miriántico (14:5:1) (peso/peso/peso)	-	-	-	100	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	-	-	493
Peso total en mg:	996	1294	929	1037	1050

Las composiciones en polvo A y E se prensaron cada una por separado en forma de comprimidos individuales, y subsecuentemente se revistieron con una mezcla de isomalt/xilitol saborizada con menta (similar al método descrito en el Ejemplo de aplicación F24).

La composición en polvo B se envasó en una bolsita sellada contra la luz y el aire.

Las composiciones en polvo C y D se incluyeron totalmente por separado en una cápsula de gelatina dura de dos piezas.

Ejemplo de aplicación F28: Bebida láctea con fitoesteroles

Ingrediente	A	B	C	D	E
	en partes en peso				
Danacol* (clásico)	100	-	100	100	-
Danacol* (con sabor a fresa)	-	100	-	-	100
Extracto acuoso de cáscaras de semillas de Psyllium	-	0,60	-	1,00	-
Extracto seco del Ejemplo 6	1,80	-	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 7	-	2,50	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 8	-	-	3,25	-	-
Ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico (16:5:2) (peso/peso/peso)	-	-	-	0,75	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	-	-	5,00

- 5 Danacol*: la bebida láctea de Danone GmbH (100 g por porción) se compró en un supermercado local. El producto contenía un total de 3,3% en peso de proteínas, 1,1% en peso de grasa (que incluye 0,1% de grasas saturadas) y 4,4% en peso de carbohidratos (que incluyen 4,2% de azúcares), 0,04% en peso % de sodio, 0,123% de calcio, 0,7% en peso de fibras dietéticas y un total de 1,6 g de fitoesteroles vegetales.

Ejemplo de aplicación F29: Aderezos para ensalada

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Aceite de girasol y oliva (1:1)	26,50	35,00	21,00
Aceite de soja*	11,00	-	15,00
Vinagre de vino blanco (9% de contenido de ácido)	11,00	12,00	12,70
Sacarosa	6,00	7,00	8,00
Yema de huevo	1,70	2,00	1,80
Cloruro de sodio	0,50	0,70	0,70
Glutamato de monosodio	0,50	0,40	0,40
Espesante	0,25	0,22	0,05
Cebolla y ajo en polvo	0,60	0,70	0,55
Zumo de limón	0,40	0,50	0,60
Aceite de limón	0,007	0,01	-
Mostaza	1,60	1,25	1,80
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	1,95
Extracto seco del Ejemplo 6	1,45	-	-
Ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico (16: 5:1) (peso/peso/peso)	-	0,65	-
Agua potable	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100

- 10 Aceite de soja* .véase el Ejemplo de aplicación F20

Ejemplo de aplicación F30: Mezcla de piña colada

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en
Parte A			
Estabilizante/espesante	0,15	0,10	0,10
Benzoato de sodio	0,10	0,12	0,14
Sorbato de potasio	0,10	0,12	0,16
Emulsionante	0,10	0,10	0,10
Hexametáfosfato de sodio	0,10	-	-
Agente nebulizante (TiO ₂)	0,07-	-	0,05
Agua potable	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Parte B			
Crema de coco	18,50	21,00	21,00
Concentrado de zumo de piña, 45° Brix	12,00	14,00	13,50
Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (HFCS-42)*	9,50	10,20	10,60
Ácido cítrico, anhidro	0,32	0,38	0,35
Sabor de coco	0,10	0,13	0,13
Extracto seco del Ejemplo 2	2,40	-	-
Extracto seco del Ejemplo 6	-	1,80	-
Ácido euscálico, ácido torméntico y ácido miriántico (16: 5:2) (peso/peso/peso)	-	-	0,75

Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (HFCS-42)*: véase el Ejemplo de aplicación F12

- 5 Los ingredientes de la Parte A se mezclaron a 35°C. A continuación, se añaden con agitación los ingredientes de la Parte B, siguiendo con la homogeneización a 60°C y 3.500 psi y el llenado en botellas.

Ejemplo de aplicación F31: Condimentos para chips

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Maltodextrina	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Cloruro de sodio	20,00	13,00	18,00
Glutamato de sodio	5,00	6,00	6,00
Extracto de levadura	4,00	3,00	4,00
Pimienta blanca	0,02	0,01	0,02
Pimienta negra	0,01	0,03	0,01
Cebolla en polvo	1,50	1,70	1,50
Ajo en polvo	1,00	1,10	1,00
Queso en polvo	8,00	-	10,00
Suero en polvo	8,00	15,00	-

Pimentón en polvo	8,00	2,00	1,00
Tomate en polvo	9,00	2,00	-
Dióxido de silicio	0,03	-	0,05
Sacarosa	7,50	12,00	9,50
Dextrosa	5,00	1,00	5,00
Sabor de tipo mexicano (secado por pulverización)	-	20,00	-
Sabor de tipo queso y cebolla (secado por pulverización)	9,00	3,00	21,00
Extracto seco del Ejemplo 2	2,15	-	-
Extracto seco del Ejemplo 6	-	1,35	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	7,00

Se rociaron 6 g de mezcla de especias A sobre 94 g de chips de patatas fritas recién fritas.

Se aplicaron uniformemente 7 g de mezcla B de especias sobre 93 g de chips de maíz de taco muy fritos recientemente.

- 5 Se aplicaron uniformemente 8 g de mezcla C de especias sobre 92 g de maíz muy frito recientemente y chips de avena integral.

Ejemplo de aplicación F32: Yogures líquidos con beneficios para la salud

- 10 Cinco yogures líquidos estándar de sabores comercialmente disponibles (150 g cada uno, tres con sabor a fresa y dos con sabor a melocotón) se compraron en el supermercado local. Cada uno de dichos yogures líquidos contenía 2,8% de proteínas, 11,5% de carbohidratos y 0,9% de grasas.

Al primer yogur líquido con sabor a fresa se añadieron con agitación 2,5 g del extracto seco del Ejemplo 2, 0,35 g de ácido alfa-linolénico y 0,001 g de vitamina E.

- 15 Al segundo yogurt líquido con sabor a fresa se añadieron con agitación 4,5 g del extracto seco del Ejemplo 2, 0,42 g de ácido alfa-linolénico, 0,002 g de vitamina E y 0,70 g de la mezcla de fitosterol descrita en el Ejemplo de aplicación F19.

Al tercer yogur líquido con sabor a fresa se añadieron con agitación 3,5 g del extracto seco del Ejemplo 6, 0,50 g de ácido alfa-linolénico, 0,002 g de vitamina E y 0,85 g de la mezcla de fitosterol descrita en el Ejemplo de aplicación F20.

- 20 Al primer yogur líquido con sabor a melocotón se añadieron con agitación 1,2 g de una mezcla que consistía en ácido euscáico, ácido torméntico y ácido miriántico (16:5:1) (peso/peso/peso), 0,38 g de ácido alfa-linolénico, 0,002 g de vitamina E y 0,95 g de ésteres de estanol de canola descritos en el Ejemplo de aplicación F19.

Al otro yogurt líquido con sabor a melocotón se añadieron con agitación 2,75 g del extracto seco del Ejemplo 7, 0,40 g de ácido alfa-linolénico, 0,001 g de vitamina E y 1,05 g de la mezcla de fitosterol descrita en el Ejemplo de aplicación F20.

- 25 Ejemplo de aplicación F33: Caramelos blandos (caramelo de mascar)

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Agua	7,00	7,50	7,00
Sacarosa	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Jarabe de glucosa ("glucosa líquida", DE 40)	36,40	36,60	36,60
Aceite (grasa) vegetal hidrogenado (p.f. 32-36°C)	6,50	6,50	6,50

Lecitina de soja	0,30	0,30	0,30
Gelatina	0,80	0,80	0,80
Fondant	4,80	4,80	4,80
Sabor a naranja	-	0,60	-
Café – crema - sabor a caramelo	-	0,40	-
Sabor a vainilla y fresa	0,40	-	-
Colorante	0,02	0,02	0,01
Extracto seco del Ejemplo 6	1,25	-	-
Extracto seco del Ejemplo 8	-	4,75	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	7,60

Procedimiento de fabricación:

- a) Permitir que la gelatina se hinche con agua (1,8 veces la cantidad de gelatina) a 70°C durante 1 hora,
- b) Calentar el azúcar, el jarabe de glucosa, el agua restante, la grasa y la lecitina a 123°C,
- 5 c) Mezclar lentamente la disolución de gelatina a) y la mezcla hervida b),
- d) Agitar el extracto seco del Ejemplo 6 u 8, o el producto D del Ejemplo de Aplicación F1, respectivamente, a continuación añadir el sabor y el colorante respectivos,
- e) Controlar la temperatura de la masa resultante a alrededor de 70°C en un banco de enfriamiento, a continuación añadir el fondant y airear en una máquina de estirar durante aproximadamente 3 minutos,
- 10 f) Cortar y empaquetar la masa de caramelo blando obtenida.

Ejemplo de aplicación F34: Galletas (calidad industrial)

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Harina de trigo	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Almidón de patata	-	6,00	11,00
Grasa blanda vegetal	19,00	18,00	18,00
Sacarosa en polvo	19,00	20,00	19,00
Cloruro de sodio	0,30	0,40	0,40
Bicarbonato de amonio	0,40	0,45	0,40
Leche desnatada en polvo	1,50	2,20	1,25
Jarabe de maltosa (DE 60)	1,25	1,20	1,20
Agua	5,60	7,00	6,50
Aceite de sabor a limón	0,30	-	0,25
Sabor a chocolate (secado por pulverización)	-	2,00	-
Cacao en polvo (14% en peso de grasa)	-	2,00	-
Mezcla de fitosteroles*	-	1,10	-

Extracto seco del Ejemplo 6	1,65	-	-
Extracto seco del Ejemplo 8	-	2,35	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	5,50

Mezcla de fitosteroles*: véase el Ejemplo de aplicación F19

Procedimiento de fabricación:

- 5 a) Dejar que la sacarosa en polvo, el jarabe de maltosa, la leche desnatada en polvo y la grasa blanda vegetal se suavicen en una amasadora de laboratorio Hobart.
- b) Disolver el bicarbonato de amonio con algo del agua y añadir el agua restante a a) y mezclar brevemente,
- c) Añadir el extracto seco del Ejemplo 6 u 8, o el producto D del Ejemplo de Aplicación F1, respectivamente, y a continuación añadir los ingredientes restantes y trabajar hasta obtener una masa homogénea,
- 10 d) Estirar la masa hasta un grosor de 2,8 mm con una máquina de laminación, si se desea aplicar un patrón con una barra de relieve, y cortar en la forma deseada. Finalmente hornear a una temperatura del horno: 200°C.

Ejemplo de aplicación F35: Pastel sencillo

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Harina de trigo (normal, tipo 405)	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Almidón de trigo	4,90	9,90	-
Harina de patata	7,09	-	9,00
Grasa de mantequilla	14,90	15,00	14,90
Sacarosa en polvo	20,20	19,50	20,00
Polvo de hornear (levadura química)	0,75	0,75	0,75
Cloruro de sodio	0,15	0,15	0,15
Yema de huevo en polvo	1,80	1,80	1,80
Huevos	17,00	17,00	16,00
Emulsionante (mono- y di-glicéridos)	1,40	1,40	1,40
Mezcla de fitosteroles*	-	0,80	-
Betacaroteno (disolución al 0,5% en aceite de girasol)	1,40	-	0,50
Agua	13,50	13,00	13,50
Aceite de sabor a limón	0,30	-	0,60
Sabor a vainilla A (secado por pulverización)	0,50	2,00	0,10
Extracto seco del Ejemplo 6	1,95	-	-
Extracto seco del Ejemplo 8	-	2,85	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	6,50

Mezcla de fitosteroles*: véase el Ejemplo de aplicación F26

Producir una masa según un procedimiento conocido para la fabricación de masas para pasteles. Introducir la masa

en un molde para hornear y hornear a 180°C durante alrededor de 55 minutos.

Ejemplo de aplicación F36: Pasta para untar ligera de tipo margarina

Ingrediente	A	B	C	D	E
	en partes en peso				
Pasta para untar ligera*	100	100	100	100	100
Extracto acuoso de cáscaras de semillas de Psyllium	-	0,60	-	-	1,00
Ésteres de estanol de canola*	-	-	-	6,00	-
Mezcla de fitosteroles**	-	5,00	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 6	3,90	-	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 7	-	5,35	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 8	-	-	6,25	-	-
Ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico (17:5:1) (peso/peso/peso)	-	-	-	2,85	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	-	-	13,40

- 5 Pasta para untar ligera*: se usó una pasta para untar ligera de tipo margarina disponible comercialmente que contenía (por 100 g) un total de 38,7% en peso de grasas y ácidos grasos (que incluyen 4,8% en peso de grasas saturadas, 18,9% en peso de grasas monoinsaturadas, 11,9% en peso de grasas poliinsaturadas, un total de 2.187 mg de ácidos grasos omega-3, un total de 9.763 mg de ácidos grasos omega-6), 5,7% en peso de carbohidratos, 53,7% peso de agua, 670 mg de sodio, 4,0 mg de potasio, 4,0 mg de fósforo, 4,0 mg de calcio, 1,0 mg de magnesio, 37,2 mg de alfa-tocoferol, 13,8 mg de gamma-tocoferol, 2,6 mg de delta-tocoferol, 1.370 µg de retinol y 56,5 µg de vitamina K.

Ésteres de estanol de canola*: véase el Ejemplo de aplicación F19

Mezcla de fitoesterol**: véase el Ejemplo de aplicación F26

Ejemplo de aplicación F37: Zumo de naranja

Ingrediente	A	B	C	D	E
	en partes en peso				
Zumo de naranja*	100	100	100	100	100
Extracto acuoso de cáscaras de semillas de Psyllium	0,60	-	-	-	1,00
Mezcla de fitosteroles**	-	0,40	-	0,30	0,25
Extracto seco del Ejemplo 6	3,90	-	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 7	-	5,35	-	-	-
Extracto seco del Ejemplo 8	-	-	6,25	-	-
Ácido euscáfico, ácido torméntico, ácido miriántico (10:3:1) (peso/peso/peso)	-	-	-	2,85	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	-	-	13,40

- 15 Zumo de naranja*: se usó un zumo (de concentrado) de naranja listo para beber disponible comercialmente que contenía (por 100 g) un total de 10,8% en peso de carbohidratos (que incluyen 8,4% en peso de azúcares y 0,2% en peso de fibras dietéticas), un total de 0,1% en peso de grasas y ácidos grasos (que incluyen un total de 3,0 mg de ácidos grasos omega-3, un total de 9,0 mg de ácidos grasos omega-6), un total de 0,7% en peso de proteínas, 88,1% en peso de agua, 1,0 mg de sodio, 0,1 µg de selenio, 0,1 mg de zinc, 0,1 mg de hierro, 190,0 mg de potasio, 16,0 mg de fósforo, 9,0 mg de calcio, 10,0 mg de magnesio, 58,2 µg de fluoruro, 5,6 mg de colina, 0,2 mg de ácido

20

pantoténico, 44 µg de folato (vitamina B9), 0,2 mg de niacina, 0,1 mg de tiamina, 0,2 mg de alfa-tocoferol, 38,9 mg de vitamina C, 32,1 µg de retinol y 0,1 µg de vitamina K.

Mezcla de fitoesteres**: véase el Ejemplo de aplicación F26

Ejemplo de aplicación F38: Pastas para untar

- 5 Se compró una pasta para untar comercialmente disponible que contiene un total de 55% en peso de aceites vegetales (aceite de canola líquido, aceite de soja parcialmente hidrogenado, aceite de soja y aceite de soja hidrogenado), agua, ésteres de estanol vegetal, sal, emulsionante (mono- y di-glicéridos vegetales, lecitina de soja, ésteres de ácidos grasos y poliglicerol), sorbato de potasio, ácido cítrico, EDTA de disodio y calcio, sabor natural y artificial, acetato de dl-tocoferilo, palmitato de vitamina A, vitamina B6, vitamina B12, betacaroteno. Dicha pasta para untar contenía un total de 57,1% en peso de grasas y ácidos grasos (que incluyen 7,1% de grasas saturadas, 14,3% de grasas poliinsaturadas y 28,6% de grasas monoinsaturadas), un total de 2,85% en peso de ésteres de estanol de plantas, 785,0 mg de sodio, sin proteínas y sin carbohidratos.

A 100 g de dicha pasta para untar se añadieron, con agitación, 2,25 g del extracto seco del Ejemplo 6 y 0,42 g de ácido alfa-linolénico.

- 15 A 100 g de la pasta para untar mencionada anteriormente se añadieron con agitación 2,80 g del extracto seco del Ejemplo 7.

A 100 g de la pasta para untar mencionada anteriormente se añadieron, con agitación, 3,50 g del extracto seco del Ejemplo 8 y 0,30 g de ácido alfa-linolénico.

- 20 A 100 g de la pasta para untar anteriormente mencionada se añadieron con agitación 1,25 g de una mezcla que consistía en ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico (10:3:1) (peso/peso/peso).

Ejemplo de aplicación F39: Pastas para untar del tipo de margarina

Ingrediente	A	B	C	D	E
	en % en peso				
Aceite de colza	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Aceite de soja parcialmente hidrogenado	35,00	32,00	30,00	30,00	30,00
Aceite de coco	5,00	5,00	3,00	-	-
Ésteres de estanol de canola*	-	-	5,00	8,00	12,00
Extracto seco del Ejemplo 6	4,90	-	1,60	-	-
Ácido euscáfico, ácido torméntico, ácido miriántico (10:3:1) (peso/peso/peso)	-	3,60	1,50	3,85	2,50

Ésteres de estanol de canola*: véase el Ejemplo de aplicación F19

Ejemplo de aplicación F40: Mayonesa

Ingrediente	A	B	C	D	E
	en % en peso				
Aceite de colza	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Aceite de soja parcialmente hidrogenado	35,00	32,00	30,00	30,00	25,00
Aceite de coco	5,00	5,00	3,00	-	-
Ésteres de estanol de canola*	-	-	5,00	8,00	12,00
Extracto seco del Ejemplo 6	4,90	-	1,60	-	-

Ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico (10:3:1) (peso/peso/peso)	-	3,60	1,50	3,85	2,50
--	---	------	------	------	------

Ésteres de estanol de canola*: véase el Ejemplo de aplicación F19

Los ingredientes indicados anteriormente se mezclaron en consecuencia para dar cinco mezclas diferentes A-E. A continuación, se produjeron cinco margarinas diferentes según un método convencional, conteniendo cada margarina 67% en peso de las mezclas A-E indicadas anteriormente.

5

Ejemplo de aplicación F41: Pastas para untar bajas en grasa de tipo margarina

Ingrediente	A	B	C	D	E
	en % en peso				
Agua	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Crema (36% de grasa de mantequilla)	10,20	8,00	9,00	7,50	8,15
Queso cottage de cuajada seca	37,00	40,00	38,00	39,00	40,00
Leche en polvo sin grasa	4,50	-	5,00	-	-
Lactosa	-	2,50	-	2,50	2,60
Maltodextrina Paselli™ SA 2	3,00	4,00	1,50	3,50	2,00
Aislado de proteína de leche	3,00	3,20	-	3,50	-
Gelatina	0,75	0,73	0,75	0,73	0,75
Cloruro de sodio	1,00	0,90	0,90	0,90	1,00
Carboximetilcelulosa	0,30	0,29	0,30	0,31	0,30
Goma guar	0,15	0,14	0,15	0,14	0,15
Goma de algarroba	0,036	0,03	0,036	0,03	0,036
Betacaroteno (disolución al 1%)	0,05	0,04	0,06	0,06	0,05
Sabor a mantequilla	0,02	0,02	-	0,02	0,02
Ésteres de estanol de canola*	-	-	5,00	1,00	4,00
Extracto seco del Ejemplo 6	4,50	-	1,60	2,00	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	-	-	6,00
Ácido euscáfico, ácido torméntico y ácido miriántico (10:3:1) (peso/peso/peso)	-	3,60	1,50	3,85	-

Ésteres de estanol de canola*: véase el Ejemplo de aplicación F19

Las pastas para untar resultantes contenían cada una menos de 5% en peso de grasas El valor del pH de las pastas para untar resultantes estaba en el intervalo de 5,1-5,4.

10

Ejemplo de aplicación F42: Pastas para untar de mantequilla reducidas en grasa

Ingrediente	A	B	C	D	E
	en % en peso				
Agua	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	-	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Mantequilla fresca de mantequería*	46,59	49,60	49,60	48,95	44,70
Leche desnatada	-	-	Añadir hasta 100	-	10,00
Gelatina	0,90	1,25	1,55	1,55	1,85
Lecitina de soja (nativa)	0,15	0,20	-	0,20	0,25
Mono- y di-glicéridos	0,30	0,30	-	-	0,18
Ácido láctico	0,13	0,13	#	0,13	0,13
Benzoato de sodio	0,13	0,10	0,10	0,09	0,13
Sorbato de potasio	0,13	0,14	0,13	0,09	0,10
Cloruro de sodio	0,40	0,58	0,20	0,75	1,00
Betacaroteno (disolución al 1% en aceite vegetal)	0,05	0,04	0,06	0,06	0,05
Ésteres de estanol de canola**	-	-	4,00	-	2,40
Extracto seco del Ejemplo 6	4,40	-	1,20	3,00	-
Producto D del Ejemplo de aplicación F1	-	-	1,45	-	7,10
Ácido euscáico y ácido torméntico (13:4) (peso/peso)	-	3,90	1,20	1,85	-

Mantequilla fresca de mantequería*: contenía un total de 1,75% en peso de cloruro de sodio

Ésteres de estanol de canola**: véase el Ejemplo de aplicación F19

- 5 #: Se añade ácido láctico hasta que se llega a un valor de pH de 4,0

El valor del pH de las pastas para untar A, B, D y E resultantes era de alrededor de 4,2.

Ejemplo de aplicación F43: Margarinas untables

Ingrediente	A	B	C	D	E
	en % en peso				
Aceite de girasol	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100	Añadir hasta 100
Aceite de maíz	-	5,00	-	10,87	-
Aceite de oliva	-	-	5,00	-	6,00
Grasa dura micronizada en polvo (que comprende 47% en peso de fitosteroles)*	6,10	5,60	-	5,45	4,90
Grasa dura micronizada en polvo (que comprende 54% en peso de ésteres de estanol)**	3,30	-	-	-	2,25

Lecitina de soja nativa	0,33	0,33	0,30	-	-
Mono- y di-glicérido saturado destilado (>90% de monoglicérido)	0,20	0,35	0,33	-	-
Betacaroteno (disolución al 0,4% en aceite de girasol)	0,15	0,10	0,13	0,15	0,16
Extracto seco del Ejemplo 6	4,90	-	1,60	-	3,80
Extracto seco del Ejemplo 8	-	3,00	-	-	-
Ácido euscálico, ácido torméntico y ácido miriántico (10:3:1) (peso/peso/peso)	-	-	1,50	2,65	-
Agua	29,65	63,60	60,00	58,00	57,00
Almidón de maíz ceroso modificado (fosfato de dialmidón, número E E1412)	-	-	-	1,00	1,10
Sorbato de potasio	0,08	0,11	0,07	0,05	0,08
Benzoato de sodio	-	-	0,06	0,05	-
Cloruro de sodio	0,30	0,28	0,30	0,50	0,45

Polvo de grasa micronizado (que comprende 47% en peso de fitoesteres)*: La materia grasa dura preparada como se describe en el ejemplo 1 del documento EP 0 089 082 se micronizó. El polvo resultante se mezcló con una cantidad apropiada de la mezcla de fitosterol descrita en el Ejemplo de aplicación F26.

- 5 Materia grasa dura en polvo micronizada (que comprende 54% en peso de ésteres de estanol)**: La materia grasa preparada como se describe en el ejemplo 1 del documento EP 0 089 082 se micronizó. El polvo resultante se mezcló con una cantidad apropiada de los ésteres de estanol de canola descritos en el Ejemplo de aplicación F19.

REIVINDICACIONES

1. Una composición o extracto de plantas que comprende
 - de 1 a 50% en peso de ácido euscáfico,
 - de 0,5 a 15% en peso de ácido torméntico,
- 5 - de 0,5 a 10% en peso de ácido miriántico, y
 - una cantidad total de 0 a 10% en peso de disolventes orgánicos que tienen un peso molecular de 110 mg/mol o inferior,en cada caso basado en el peso total de la composición o extracto de plantas, en la que la relación en peso de ácido euscáfico a ácido torméntico es mayor de 1:1.
- 10 2. Una composición o extracto de plantas según la reivindicación 1 que comprende
 - de 1 a 35% en peso, más preferentemente de 3 a 25% en peso de ácido euscáfico,
 - de 1 a 10% en peso de ácido torméntico, y
 - de 0,5 a 8% en peso de ácido miriántico.
- 15 3. Una composición o extracto de plantas según la reivindicación 1 o 2, en la que la relación en peso de ácido euscáfico a ácido torméntico es igual o mayor de 2:1, más preferentemente igual o mayor de 5:2.
4. Una composición o extracto de plantas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente uno o más inhibidores de la HMG-CoA reductasa diferentes seleccionados de monoglucósidos de quercetina, que comprenden preferentemente o consisten en quercetin-3-O-beta-D-galactopiranosido.
- 20 5. Una composición o extracto de plantas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente uno o más inhibidores de la oxidación de LDL que comprenden quercetina.
6. Una composición o extracto de plantas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende
 - uno, dos, tres o cuatro ácidos mono-O-cafeoilquínicos diferentes, y
 - ácido corosólico, ácido oleanólico y/o ácido ursólico.
7. Una formulación farmacéutica o nutracéutica que comprende
- 25 (i) una composición o extracto de plantas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en una cantidad efectiva,
y
(ii) uno o más ingredientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en
- 30 - sustancias que inhiben la captación de colesterol, sustancias reguladoras de la circulación de ácido biliar y/o sustancias reguladoras de la excreción de ácido biliar, seleccionadas preferentemente del grupo que consiste en fitoesteroles y ésteres de ácido graso de C₂₂-C₂₂ de fitoesteroles, betaglucanos, quitosano, galactomanano, glucomanano, arabinosilano, goma guar, pectinas, ácido alginico y sus sales fisiológicamente aceptables, fibra de avena, salvado de avena, semilla de lino, fibra de semilla de lino, fibra de cebada, fibra de Psyllium, cáscaras de semilla de Psyllium, y extractos acuosos de cáscaras de semillas de Psyllium,
- 35 y/o
 - ácidos di-O-cafeoilquínicos, ácidos tri-O-cafeoilquínicos, y ácidos tetra-O-cafeoilquínicos, más preferentemente ácidos di-O-cafeoilquínicos,y/o
 - procianidinas,
- 40 y/o
 - carotenoides, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en betacaroteno, licopeno, fitoeno, y fitoflueno, más preferentemente licopeno,

y/o

- uno o más, preferentemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más agentes saborizantes,

y/o

- materiales vehiculares, diluyentes o excipientes comestibles farmacéuticamente o nutracéuticamente aceptables.

- 5 8. Una composición o extracto de plantas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una formulación según la reivindicación 7 para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de un trastorno de colesterol, preferentemente una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, arterioesclerosis, aterosclerosis, hiperlipemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y/o para incrementar la relación HDL/LDL.