

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 955**

51 Int. Cl.:

A61K 31/11 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2016** **PCT/EP2016/061698**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016** **WO16193067**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2016** **E 16725116 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019** **EP 3302453**

54 Título: **Composiciones que comprenden cinamaldehído y zinc y métodos para utilizar tales composiciones**

30 Prioridad:

05.06.2015 US 201562171366 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2020

73 Titular/es:

SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)
Entre-deux-Villes
1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

CAMACHO, SUSANA;
MICHLIG GONZALEZ, STÉPHANIE;
ACTIS GORETTA, LUCAS;
MEYLAN MERLINI, JENNY y
LE COUTRE, JOHANNES

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 743 955 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

Composiciones que comprenden cinamaldehído y zinc y métodos para utilizar tales composiciones.

5 Antecedentes

La presente descripción generalmente se refiere a métodos y composiciones que comprenden cinamaldehído y zinc. Más específicamente, la presente descripción se refiere a la administración de una cantidad de cinamaldehído que es adecuada para el consumo oral y, en combinación con zinc, proporciona uno o más de los siguientes efectos: (i) aumento del gasto energético y oxidación de grasas; (ii) mejora la sensibilidad a la insulina, tolerancia a la glucosa, estado de ánimo, memoria y/o cognición; o (iii) un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la presión sanguínea, aumento del suministro de flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo, estimulación de la síntesis de proteínas, aumento de la liberación de factores de crecimiento, función inmune mejorada y combinaciones de los mismos.

Durante las últimas décadas, la prevalencia de obesidad ha aumentado en todo el mundo en proporciones epidémicas. Aproximadamente mil millones de personas en todo el mundo tienen sobrepeso u obesidad, condiciones que aumentan la mortalidad, la movilidad y los costos económicos. La obesidad se desarrolla cuando la ingesta de energía es mayor que el gasto de energía, el exceso de energía se almacena principalmente como grasa en el tejido adiposo. La pérdida de peso corporal y la prevención del aumento de peso se pueden lograr reduciendo la ingesta de energía o la biodisponibilidad, aumentando el gasto de energía y/o reduciendo el almacenamiento como grasa.

La investigación sobre los mecanismos moleculares subyacentes a las sensaciones punzantes reveló la existencia de dos canales catiónicos, TRPV1 (potencial receptor transitorio VI) y TRPA1 (potencial receptor transitorio A1) que se expresan en las fibras somatosensoriales que inervan la cavidad oral. TRPV1 es el receptor de las sensaciones de calor y ardor como la capsaicina, el compuesto picante de los chiles. TRPA1 responde a compuestos fríos y picantes; a concentraciones moderadas, los agonistas de TRPA1 exhiben una agradable sensación de hormigueo.

El agonista de TRPV1 capsaicina es bien conocido por aumentar el gasto de energía y la oxidación de grasas, pero las dosis eficientes son intermedias a altas (20 mg y más). Véase, por ejemplo, Ludy et al, "The effects of hedonically acceptable red pepper doses on thermogenesis and appetite", *Physiol. Behav.*, 1 de marzo, 102 (3-4): 251-8 (2011). Además, la capsaicina es un compuesto particularmente picante y tóxico. Los efectos fisiológicos asociados con la administración oral de capsaicina incluyen una sensación de ardor de calor desde la mitad de la lengua hasta la garganta, dificultad para respirar, desmayos, náuseas y vómitos espontáneos. Como resultado, solo se pueden administrar pequeñas cantidades de capsaicina sin causar molestias al individuo. Los productos alimenticios que contienen capsaicina con frecuencia no son aceptados por el consumidor porque dichos productos proporcionan una sensación en la boca muy desagradable. En particular, los efectos de ardor se consideran muy desagradables y afectan el consumo del producto alimenticio.

Hasta ahora, el único ingrediente derivado de especias que muestra un impacto en el metabolismo humano es la capsaicina. Por ejemplo, un estudio que investigó el efecto de la mostaza, el rábano picante, la pimienta negra y el jengibre sobre el equilibrio energético y la ingesta de alimentos en humanos no identificó ningún efecto de estas especias crudas. Gregersen et al., "Acute effects of mustard, horseradish, black pepper and ginger on energy expenditure, appetite, ad libitum energy intake and energy balance in human subjects", *Br. J. Nutr.*, 5: 1-8 (julio de 2012). Sin embargo, la dosis efectiva de capsaicina es demasiado intensa para ser incluida en un producto alimenticio, debido al sabor picante, o para ser ingerida, debido a la intolerancia gastrointestinal.

El compuesto derivado de la canela, el cinamaldehído, es un aldehído α , β -insaturado que activa TRPA1, pero no TRPV1 o TRPM8, con una CE_{50} de aproximadamente 10 μ M. El cinamaldehído interactúa con TRPA1 de manera covalente. El cinamaldehído tiene un sabor que es menos intenso que la capsaicina. Sin embargo, el cinamaldehído es picante en concentraciones relativamente altas y tiene un fuerte sabor a canela.

Otra condición que afecta negativamente a algunos individuos es que sus tejidos corporales no responden adecuadamente a la insulina. Los receptores de insulina en los tejidos dejan de funcionar adecuadamente y las células dependientes de glucosa no reconocen la presencia de insulina. Como resultado, el páncreas necesita secretar más insulina para ayudar a que la glucosa ingrese a estas células. El páncreas trata de mantenerse al día con esta mayor demanda de insulina produciendo más. Este fenómeno se llama resistencia a la insulina (también conocida como baja sensibilidad a la insulina). Muchas personas con resistencia a la insulina tienen altos niveles de glucosa e insulina circulando en la sangre al mismo tiempo. Finalmente, el páncreas no cumple con la necesidad de insulina del cuerpo, lo que lleva a la diabetes tipo II.

La resistencia a la insulina y la diabetes tipo II están asociadas con un mayor riesgo de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, amputación, retinopatía diabética e insuficiencia renal. Para casos extremos, la circulación de las extremidades se ve afectada, lo que potencialmente requiere amputación. La pérdida de la audición, de la vista y de la capacidad cognitiva también se han relacionado con estas afecciones.

El manejo de la resistencia a la insulina en niños y adultos se basa esencialmente en cambios en la dieta y en el estilo de vida, que incluyen hábitos alimenticios más saludables y un mayor ejercicio. Estas prácticas pueden ser muy eficientes para mejorar la sensibilidad a la insulina y retrasar la progresión de la enfermedad, pero son difíciles de aplicar y, en realidad, la mayoría de los pacientes no las siguen. La diabetes tipo II se puede tratar con medicamentos que promueven la sensibilidad a la insulina, pero su eficacia para reducir la tasa de progresión de la enfermedad es bastante baja. Se requiere tratamiento con insulina durante las fases más avanzadas de la enfermedad.

Se han propuesto productos que contienen ácidos grasos poliinsaturados n-3, fibras, oligosacáridos e incluso probióticos como soluciones nutricionales para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la resistencia a la insulina. Sin embargo, la eficacia de estas intervenciones nutricionales es bastante marginal e incluso controvertida, con estudios que muestran efectos nulos o incluso nocivos.

El agonista de TRPV1 capsaicina puede mejorar la sensibilidad a la insulina; sin embargo, como se señaló anteriormente, la capsaicina es un compuesto particularmente picante y tóxico, y la dosis efectiva de capsaicina es demasiado intensa para ser incluida en un producto alimenticio, debido al sabor picante, o para ser ingerida, debido a la intolerancia gastrointestinal.

Aún otra condición que afecta negativamente a algunos individuos es la neurotransmisión deteriorada, por ejemplo, niveles bajos de neurotransmisores tales como epinefrina. La alteración de la neurotransmisión está relacionada con trastornos del estado de ánimo, como depresión, trastornos de ansiedad y una mayor susceptibilidad al estrés, y también está relacionada con la disfunción cognitiva.

Los alimentos ricos en carbohidratos son conocidos por proporcionar un importante combustible metabólico para el rendimiento físico, pero sus efectos sobre el estado de ánimo y el rendimiento cognitivo no son muy claros. Sin embargo, la irritabilidad y la agresión están influenciadas por las diferencias individuales en la liberación de insulina, la frecuencia con que se comen las comidas y el efecto de estas comidas en los valores de glucosa en sangre. Benton, "Carbohydrate ingestion, blood glucose and mood", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26: 293-308 (2002). Además, la capacidad de controlar los niveles de glucosa en la sangre está relacionada con el estado de ánimo y la cognición. Por ejemplo, en un estudio en el que los participantes recibieron una prueba oral de tolerancia a la glucosa y pruebas cognitivas, el grupo de mayor edad mostró que aquellos con una tolerancia a la glucosa más pobre olvidaron más palabras y tuvieron tiempos de decisión más lentos; y, en aquellos participantes con poca tolerancia a la glucosa, una tendencia a que la glucosa en sangre caiga por debajo de los valores iniciales se asoció con un mejor estado de ánimo y una memoria de trabajo más rápida. Young y Benton, "The nature of the control of blood glucose in those with poorer glucose tolerance influences mood and cognition", *Metab. Brain Dis.* (26 de marzo de 2014).

Aún otra condición que afecta negativamente a algunos individuos es la presión arterial alta. La presión arterial es la fuerza de la sangre que empuja contra las paredes de las arterias cuando el corazón bombea sangre. La presión arterial alta es una afección grave que se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y puede provocar, por ejemplo, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal y otros problemas de salud.

La hipertensión es una afección causada por una presión arterial alta sostenida. La hipertensión es una condición médica crónica cardíaca en la cual la presión arterial sistémica está fuera de un rango normal. La hipertensión generalmente se refiere a una afección en la que la presión arterial sistólica es de 140 mmHg o superior o la presión arterial diastólica es de 90 mmHg o superior. La hipertensión se clasifica como primaria o secundaria. Alrededor del 90-95% de los casos de hipertensión son hipertensión primaria, que se refiere a la presión arterial alta para la cual no se ha encontrado ninguna causa médica. El 5-10% restante de los casos son hipertensión secundaria, que se refiere a la presión arterial alta causada por otras afecciones que afectan los riñones, las arterias, el corazón o el sistema endocrino.

La incidencia de hipertensión está aumentando en todo el mundo. Además, la hipertensión puede causar complicaciones fatales como accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedades de las arterias coronarias, incluso entre pacientes menores o leves que no presentan síntomas externos.

Hany M El-Bassossy et al: "Cinnamaldehyde protects from the hypertension associated with diabetes", *FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY*, PERGAMON, vol. 49, nº 11, 30 de julio de 2011 (2011-07-30), páginas 3007-3012, describe el tratamiento de la hipertensión con cinamaldehído.

Resumen

El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier otra descripción en la presente descripción, independientemente de si se indica como preferida o ejemplificada, no forma parte de la presente invención.

Los presentes inventores identificaron de forma sorprendente e inesperada una sinergia de cinamaldehído y zinc sobre la actividad farmacológica de TRPA1. Usando esta sinergia, se puede disminuir la cantidad efectiva de cinamaldehído complementando el cinamaldehído con una pequeña cantidad de zinc. La disminución en la cantidad de cinamaldehído puede reducir el impacto aromático mientras se mantiene una buena eficacia en la actividad de TRPA1. Además, la sinergia solo requiere una baja concentración de zinc ($<1 \mu\text{M}$), lo cual es ventajoso porque las personas ya pueden recibir zinc a través de su dieta, especialmente si se consumen suplementos.

Los presentes inventores identificaron una sinergia de cinamaldehído y zinc sobre la actividad farmacológica de TRPA1 expresada en un modelo celular. Para el mejor conocimiento de los inventores, esta es la primera vez que se muestra la sinergia de esta combinación. Esta sinergia es significativa porque el cinamaldehído obtiene un impacto significativamente mayor sobre el gasto energético y la actividad del sistema nervioso simpático y un efecto equivalente sobre la oxidación de las grasas en comparación con la capsaicina, a un nivel de saborizante de cinamaldehído juzgado significativamente menos intenso que la capsaicina.

Sin querer limitarse a la teoría, los presentes inventores creen que la activación sinérgica de TRPA1 por la combinación de cinamaldehído y zinc es eficaz para tratar la presión arterial alta.

En una realización, el cinamaldehído está presente en la composición en una cantidad que es segura y tolerable para ingerir y, en combinación con el zinc, eficaz para aumentar al menos una característica seleccionada del grupo que consiste en gasto de energía, actividad del sistema nervioso simpático y oxidación de grasas.

En una realización, la composición comprende extracto de aceite esencial de canela que proporciona al menos una porción del cinamaldehído.

En una realización, al menos una porción del cinamaldehído se selecciona del grupo que consiste en cinamaldehído aislado y cinamaldehído sintetizado.

En una realización, el cinamaldehído está presente en la composición en una cantidad que es segura y tolerable para ingerir y, en combinación con el zinc, eficaz para aumentar al menos una característica seleccionada del grupo que consiste en gasto energético, actividad del sistema nervioso simpático y oxidación de grasas.

En una realización, la composición es un producto alimenticio en el que el cinamaldehído está presente a una concentración de sabor desde 31,87 ppm (condimentos, aderezos) hasta 6191 ppm (goma de mascar) (Fenaroli's Handbook; Burdock, 2010).

En una realización, la composición es un producto alimenticio en el que la relación cinamaldehído: zinc es 1:0,5 a 1:0,005, preferiblemente 1:0,03 (en molaridad).

En una realización, la composición comprende además un ingrediente adicional en una cantidad terapéuticamente efectiva para promover el mantenimiento o la pérdida de peso.

En una realización, el individuo se selecciona del grupo que consiste en un bebé prematuro, un bebé que experimenta restricción de crecimiento intrauterino, una mujer embarazada que sufre diabetes gestacional, un humano que sufre resistencia a la insulina, un humano que sufre intolerancia a la glucosa, y un humano que sufre de diabetes tipo II.

En una realización, el cinamaldehído está presente en la composición en una cantidad que es segura y tolerable para ingerir y, en combinación con el zinc, eficaz para mejorar la característica seleccionada del grupo que consiste en resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa y un combinación de los mismos.

En una realización, la composición es un producto alimenticio en el que el cinamaldehído está presente en una concentración de aroma de 31,87 ppm a 6191 ppm.

En una realización, la composición comprende extracto de aceite esencial de canela que proporciona al menos una porción del cinamaldehído.

En una realización, al menos una porción del cinamaldehído se selecciona del grupo que consiste en cinamaldehído aislado y cinamaldehído sintetizado.

En una realización, la composición se administra al individuo al menos una vez al día durante al menos una semana.

En una realización, la composición es un producto alimenticio en el que el cinamaldehído está presente en una concentración aromatizante de 31,87 ppm a 6191 ppm.

En una realización, la composición es un producto alimenticio en el que la relación cinamaldehído: zinc es 1:0,5 a

1:0,005.

En una realización, la composición es un producto alimenticio que comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en proteínas, carbohidratos, grasas y combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición se administra al individuo al menos una vez al día durante al menos una semana.

También se describe un método para hacer un producto alimenticio, el método comprende agregar cinamaldehído y zinc a un componente seleccionado del grupo que consiste en proteínas, carbohidratos, grasas y combinaciones de los mismos, el cinamaldehído está presente en la composición en una cantidad que es seguro y tolerable para ingerir y, en combinación con el zinc, es efectivo para mejorar al menos una característica seleccionada del grupo que consiste en sensibilización a la insulina, tolerancia a la glucosa, rendimiento cognitivo, cognición, estado de ánimo y memoria en un individuo que consume el producto alimenticio.

En otra realización, la presente descripción proporciona un método para tratar la presión arterial alta. El método comprende administrar a un individuo que lo necesite una composición que comprende cinamaldehído y zinc. La composición puede ser un producto alimenticio en el que el cinamaldehído está presente en una concentración de sabor de 31,87 ppm a 6191 ppm. La composición puede administrarse al individuo al menos una vez al día durante al menos una semana.

En otra realización, la presente descripción proporciona un método para prevenir la presión arterial alta. El método comprende administrar a un individuo con riesgo del mismo una composición que comprende cinamaldehído y zinc. La composición puede ser un producto alimenticio en el que el cinamaldehído está presente en una concentración de sabor de 31,87 ppm a 6191 ppm. La composición puede administrarse al individuo al menos una vez al día durante al menos una semana.

En otra realización, la presente descripción proporciona un método para lograr un efecto terapéutico en un individuo, el efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la presión sanguínea, suministro aumentado de flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo, estimulación de la síntesis de proteínas, aumento de la liberación de factores de crecimiento, función inmune mejorada y combinaciones de los mismos, el método comprende administrar al individuo una composición que comprende cinamaldehído y zinc. La composición puede ser un producto alimenticio en el que el cinamaldehído está presente en una concentración de sabor de 31,87 ppm a 6191 ppm. La composición puede administrarse al individuo al menos una vez al día durante al menos una semana.

En otra realización, la presente descripción proporciona una composición que comprende cinamaldehído y zinc, el cinamaldehído está presente en la composición en una cantidad que es segura y tolerable para ingerir y, en combinación con el zinc, eficaz para lograr un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la presión sanguínea, aumento del suministro de flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo, estimulación de la síntesis de proteínas, aumento de la liberación de factores de crecimiento, función inmune mejorada y combinaciones de los mismos. La composición puede ser un producto alimenticio en el que el cinamaldehído está presente en una concentración de sabor de 31,87 ppm a 6191 ppm. La composición puede ser un producto alimenticio en el que la proporción de cinamaldehído:zinc es de 1:0.5 a 1:0,005. La composición puede ser un producto alimenticio que comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en proteínas, carbohidratos, grasas y combinaciones de los mismos.

También se describe un método para hacer un producto alimenticio. El método comprende agregar cinamaldehído y zinc a un componente seleccionado del grupo que consiste en proteínas, carbohidratos, grasas y combinaciones de los mismos, el cinamaldehído está presente en la composición en una cantidad que es segura y tolerable para ingerir y, en combinación con el zinc, eficaz para lograr un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la presión sanguínea, aumento del suministro de flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo, estimulación de la síntesis de proteínas, aumento de la liberación de factores de crecimiento, función inmune mejorada y combinaciones de los mismos.

Una ventaja de la presente descripción es aumentar el gasto de energía.

Otra ventaja de la presente descripción es aumentar la actividad del sistema nervioso simpático.

Todavía otra ventaja de la presente descripción es aumentar la oxidación de grasas.

Aún otra ventaja de la presente descripción es aumentar el gasto de energía, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de grasas con un compuesto que puede usarse de manera fácil y segura en productos alimenticios.

Una ventaja adicional de la presente descripción es aumentar el gasto de energía, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de grasas con un compuesto natural que se puede encontrar en las especias.

Otra ventaja de la presente descripción es aumentar el gasto de energía, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de grasas con efectos secundarios tolerables o sin efectos secundarios.

- 5 Todavía otra ventaja de la presente descripción es apoyar el control de peso, promover la pérdida de peso y/o tratar o prevenir la obesidad o el sobrepeso.

- 10 Todavía otra ventaja de la presente descripción es aumentar el gasto de energía, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de grasas con un compuesto que tiene una aceptabilidad aumentada, una disminución de la acidez y una tolerancia mejorada en el tracto gastrointestinal con respecto a la capsaicina.

Otra ventaja de la presente descripción es suplementar el cinamaldehído con zinc para que se requiera menos cinamaldehído para aumentar el gasto de energía.

- 15 Aún otra ventaja de la presente descripción es mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tolerancia a la glucosa.

Aún otra ventaja de la presente descripción es mejorar la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa con un compuesto que puede usarse de manera fácil y segura en productos alimenticios.

- 20 Una ventaja adicional de la presente descripción es mejorar la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa con un compuesto natural que se puede encontrar en las especias.

- 25 Otra ventaja de la presente descripción es mejorar la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa con efectos secundarios tolerables o sin efectos secundarios.

Todavía otra ventaja de la presente descripción es mejorar la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa con un compuesto que tiene una aceptabilidad aumentada, una disminución de la acidez y una tolerancia mejorada en el tracto gastrointestinal con respecto a la capsaicina.

- 30 Aún otra ventaja de la presente descripción es mejorar al menos uno de los estados de ánimo, la memoria o la cognición.

- 35 Todavía otra ventaja de la presente descripción es mejorar al menos uno de los estados de ánimo, memoria o cognición con un compuesto que puede usarse de manera fácil y segura en productos alimenticios.

Una ventaja adicional de la presente descripción es mejorar al menos uno de los estados de ánimo, memoria o cognición con un compuesto natural que se puede encontrar en las especias.

- 40 Otra ventaja de la presente descripción es mejorar al menos uno de los estados de ánimo, memoria o cognición con efectos secundarios tolerables o sin efectos secundarios.

- 45 Aún otra ventaja de la presente descripción es mejorar al menos uno de los estados de ánimo, la memoria o la cognición con un compuesto que tiene una mayor aceptabilidad, una menor acidez y una mejor tolerancia en el tracto gastrointestinal con respecto a la capsaicina.

Aún otra ventaja de la presente descripción es lograr un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la presión sanguínea, aumento del suministro de flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo, estimulación de la síntesis de proteínas, aumento de la liberación de factores de crecimiento, función inmune mejorada y combinaciones de los mismos.

- 50 Todavía otra ventaja de la presente descripción es usar un compuesto que puede usarse de manera fácil y segura en productos alimenticios para lograr un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la presión sanguínea, suministro aumentado de flujo sanguíneo a tejidos en el cuerpo, estimulación de la síntesis de proteínas, aumento de la liberación de factores de crecimiento, función inmune mejorada y combinaciones de los mismos.

- 60 Una ventaja adicional de la presente descripción es usar un compuesto natural que se puede encontrar en las especias para lograr un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la presión sanguínea, aumento del suministro de flujo sanguíneo a los tejidos en el cuerpo, estimulación de la síntesis de proteínas, aumento de la liberación de factores de crecimiento, función inmune mejorada y combinaciones de los mismos.

- 65 Otra ventaja de la presente descripción es proporcionar efectos secundarios tolerables o ningún efecto secundario mientras se logra un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la presión sanguínea, aumento del suministro de flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo, estimulación de síntesis de proteínas, aumento de la liberación de factores de crecimiento, función inmune mejorada y

combinaciones de los mismos.

Aún otra ventaja de la presente descripción es usar un compuesto que tiene una aceptabilidad incrementada, una disminución de la acidez y una tolerancia mejorada en el tracto gastrointestinal con respecto a la capsaicina para lograr un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la sangre. presión, aumento del suministro de flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo, estimulación de la síntesis de proteínas, aumento de la liberación de factores de crecimiento, función inmune mejorada y combinaciones de los mismos.

Se describen características y ventajas adicionales en este documento, y serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las Figuras.

Breve descripción de las figuras.

La figura 1 muestra la estructura química del cinamaldehído.

La figura 2 muestra un mecanismo propuesto por el cual el cinamaldehído puede aumentar el gasto energético, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de grasas.

La figura 3 muestra un gráfico del gasto de energía en función del tiempo transcurrido después de la ingestión de diversos compuestos.

La figura 4 muestra un gráfico del gasto de energía basado en AUC después de la ingestión de varios compuestos.

La figura 5 muestra un gráfico de oxidación de grasa posprandial en función del tiempo transcurrido después de la ingestión de diversos compuestos.

La figura 6 muestra un gráfico de oxidación de grasa posprandial basada en AUC después de la ingestión de diversos compuestos.

La figura 7 muestra un gráfico de los aumentos de temperatura de la nariz experimentados después de la ingestión de varios compuestos.

La figura 8 muestra un gráfico y una tabla de temperatura de la barbilla, en relación con la línea de base, en función del tiempo transcurrido después de la ingestión de diversos compuestos.

La figura 9 muestra los resultados de las pruebas de sabor comparando 4,88 ppm de capsaicina y 350 ppm de cinamaldehído.

La figura 10 muestra un gráfico de medición in vitro de la actividad de los canales TRP expresados en células CHO midiendo la concentración de calcio intracelular con un colorante fluorescente.

La figura 11 muestra un cuadro de sensibilidad a la insulina en ratones con ingestión crónica de cinamaldehído o control.

Descripción detallada

Todos los porcentajes expresados aquí son en peso del peso total de la composición a menos que se exprese lo contrario. Cuando se hace referencia al pH, los valores corresponden al pH medido a 25 ° C con equipo estándar. Como se usa en esta divulgación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Como se usa en el presente documento, se entiende que "aproximadamente" se refiere a números en un rango de números, por ejemplo, el rango de -10% a + 10% del número de referencia, preferiblemente de -5% a + 5% del número de referencia, más preferiblemente -1% a + 1% del número referenciado, lo más preferiblemente -0,1% a + 0,1% del número referenciado. Además, todos los rangos numéricos en este documento deben entenderse que incluyen todos los enteros, enteros o fracciones, dentro del rango. Las composiciones descritas en el presente documento pueden carecer de cualquier elemento que no se describa específicamente en el presente documento. Por lo tanto, una descripción de una realización que usa el término "que comprende" incluye una descripción de realizaciones "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" los componentes identificados.

La "prevención" incluye la reducción del riesgo y/o la gravedad de una afección o trastorno. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar" incluyen tanto el tratamiento profiláctico o preventivo (que previene y/o retrasa el desarrollo de una afección o trastorno patológico específico) como el tratamiento curativo, terapéutico o modificador de la enfermedad, incluidas medidas terapéuticas que curan, ralentizan, disminuyen los síntomas y/o detienen la progresión de una afección o trastorno patológico diagnosticado; y el tratamiento de pacientes con riesgo de contraer una enfermedad o de quienes se sospecha que han contraído una enfermedad, así como de pacientes que

están enfermos o que han sido diagnosticados con una enfermedad o condición médica. El término no implica necesariamente que un sujeto sea tratado hasta la recuperación total. Los términos "tratamiento" y "tratar" también se refieren al mantenimiento y/o promoción de la salud en un individuo que no padece una enfermedad pero que puede ser susceptible al desarrollo de una condición no saludable. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar" también pretenden incluir la potenciación o mejora de otra manera de una o más medidas profilácticas o terapéuticas primarias. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar" pretenden además incluir el tratamiento dietético de una enfermedad o afección o el control dietético para la profilaxis o prevención de una enfermedad o afección. Un tratamiento puede estar relacionado con el paciente o el médico.

Para los adultos, la "presión arterial alta" es una presión arterial sistólica de 140 mmHg o mayor y/o una presión arterial diastólica de 90 mmHg o mayor. La presión arterial alta incluye hipertensión primaria y secundaria. Entre los ejemplos no limitantes de personas "en riesgo" de hipertensión arterial se incluyen humanos de 60 años o más, personas con sobrepeso u obesidad, personas que fuman al menos una vez al día, personas que consumen al menos 2,4 g de sodio cada día, personas que consumen menos de 4,7 g de potasio cada día, las personas que realizan ejercicio aeróbico menos de 3 días por semana, los hombres que consumen más de 3 unidades de alcohol por día, las mujeres que consumen más de 2 unidades de alcohol por día, las personas que tienen una madre o padre con presión arterial alta, y las personas que tienen (i) una presión arterial sistólica de 120 a 139 mmHg y una presión arterial diastólica de 40 a 80 mmHg o (ii) una presión arterial sistólica de 70 a 140 mmHg y una diastólica presión arterial de 80 a 89 mmHg.

Las enfermedades cardiovasculares son enfermedades asociadas con la hipertensión arterial. Ejemplos no limitantes de enfermedades cardiovasculares incluyen enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, retinopatía hipertensiva, encefalopatía hipertensiva, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal y combinaciones de las mismas. Los ejemplos no limitantes de individuos "en riesgo" de una enfermedad cardiovascular incluyen individuos con presión arterial alta, individuos con riesgo de presión arterial alta e individuos con colesterol en sangre alto (p. ej., colesterol total de 240 mg/dL o mayor y/o LDL (lipoproteína de baja densidad) de 160 mg/dL o más), diabetes y sobrepeso u obesidad. Sobre una base poblacional, se estima que una reducción de 2 mm Hg en la presión arterial diastólica da como resultado una reducción del 15% en el riesgo de accidente cerebrovascular y una reducción del 6% en el riesgo de enfermedad coronaria (Cook NR, Cohen J, Hebert P, Taylor JO, Hennekens C H. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. Arch Intern Med. 1995; 155: 701-709).

Como se usa en el presente documento, una "cantidad efectiva" es una cantidad que previene una deficiencia, trata una enfermedad o afección médica en un individuo o, más generalmente, reduce los síntomas, controla la progresión de las enfermedades o proporciona un beneficio nutricional, fisiológico o médico al individuo. Los términos relativos "mejorado", "aumentado", "mejorado" y similares se refieren a los efectos de la composición que comprende cinamaldehído y zinc (descrita aquí) en relación con una composición que carece de cinamaldehído y zinc pero por lo demás idénticos.

"Animal" incluye, pero no se limita a, mamíferos, que incluye, pero no se limita a, roedores, mamíferos acuáticos, animales domésticos como perros y gatos, animales de granja como ovejas, cerdos, vacas y caballos, y humanos. Cuando se usa "animal", "mamífero" o una pluralidad de los mismos, estos términos también se aplican a cualquier animal que sea capaz del efecto exhibido o destinado a ser exhibido por el contexto del pasaje. Tal como se usa en el presente documento, se entiende que el término "paciente" incluye un animal, especialmente un mamífero, y más especialmente un ser humano que está recibiendo o pretende recibir tratamiento, como se define un tratamiento en este documento. Si bien los términos "individuo" y "paciente" se usan a menudo en el presente documento para referirse a un humano, la presente descripción no es tan limitada. Por consiguiente, los términos "individuo" y "paciente" se refieren a cualquier animal, mamífero o humano que pueda beneficiarse del tratamiento.

El "sobrepeso" se define para un ser humano como un IMC entre 25 y 30. "Obeso" se define para un ser humano como un IMC mayor que 30. La "pérdida de peso" es una reducción del peso corporal total. La pérdida de peso puede, por ejemplo, referirse a la pérdida de masa corporal total en un esfuerzo por mejorar el estado físico, la salud y/o la apariencia. "Control de peso" o "mantenimiento de peso" se refiere a mantener un peso corporal total. Por ejemplo, el control del peso puede estar relacionado con el mantenimiento de un IMC en el área de 18,5-25 que se considera normal.

Como se expuso anteriormente, los presentes inventores encontraron de forma sorprendente e inesperada una sinergia de cinamaldehído y zinc sobre la actividad farmacológica de TRPA1. Usando esta sinergia, la cantidad efectiva de cinamaldehído se puede disminuir al complementar el cinamaldehído con una pequeña cantidad de zinc. En consecuencia, a diferencia del cinamaldehído en ausencia de zinc, la combinación de cinamaldehído y zinc puede afectar el gasto de energía, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de grasas a concentraciones en los alimentos que son seguras y tolerables tanto en sabor/gusto como en el tracto gastrointestinal. Además, la sinergia solo requiere una baja concentración de zinc (in vitro <1 μ M). Sin estar obligados por la teoría, los inventores creen que el cinamaldehído y el zinc estimulan sinérgicamente el sistema nervioso simpático y, como resultado, la secreción de catecolaminas. El aumento de la secreción de catecolaminas mejora la termogénesis y la oxidación del sustrato por estimulación β -adrenérgica. Ver Fig.2.

Por consiguiente, la composición proporcionada por la presente descripción comprende una cantidad de cinamaldehído que es segura y tolerable por vía oral, por ejemplo, no causa una sensación desagradable en la boca y, en combinación con el zinc, también es eficaz para aumentar al menos uno de gasto de energía, actividad del sistema nervioso simpático u oxidación de grasas, en relación con una composición idéntica que carece de cinamaldehído y zinc. La composición puede administrarse a un individuo al menos una vez al día durante al menos una semana, preferiblemente durante al menos un mes.

El cinamaldehído está disponible comercialmente. El cinamaldehído en la composición puede proporcionarse en un extracto de aceite esencial de canela, por ejemplo, un extracto de la destilación al vapor del aceite de corteza de canela; se puede aislar cinamaldehído, por ejemplo aislado del aceite esencial de canela; o se puede sintetizar cinamaldehído, por ejemplo, el producto de condensación aldólica de benzaldehído y acetaldehído. La concentración de cinamaldehído en la composición es preferiblemente a una concentración de sabor desde 31,87 ppm (condimentos, aderezo) hasta 6191 ppm (goma de mascar) (Fenaroli's Handbook; Burdock, 2010). En una realización, el cinamaldehído está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 100,0 ppm o menos.

Como ejemplos no limitantes, el cinamaldehído puede estar presente en las siguientes composiciones de la siguiente manera:

bebida alcohólica: hasta 498,8 ppm, tal como aproximadamente 435,6 ppm
 producto horneado: hasta 367,4 ppm, tal como aproximadamente 273,8 ppm
 chicle: arriba hasta 6191,0 ppm, como aproximadamente 1533,0 ppm
 condimento o aderezo: hasta 31,87 ppm, como aproximadamente 17,48 ppm
 productos lácteos congelados: hasta 77,96 ppm, como aproximadamente 72,98 ppm
 frutas heladas: hasta 900,0 ppm, como 900,0 ppm
 gelatina o pudín: hasta 109,4 ppm, como aproximadamente 100,3 ppm
 salsa gravy: hasta 800,0 ppm, como aproximadamente 640,0 ppm
 caramelo duro: hasta 1003,0 ppm, como aproximadamente 792,2 ppm
 producto cárnico: hasta 39,09 ppm, como aproximadamente 6,97 ppm
 bebidas no alcohólicas: hasta 67,82 ppm, como aproximadamente 52,71 ppm
 caramelo blando: hasta 370,0 ppm, como 370,0 ppm

Las formas preferidas de zinc incluyen cloruro de zinc, sulfato de zinc, lactato de zinc y citrato de zinc. La relación cinamaldehído:zinc es preferiblemente 1:0,5 a 1:0,005, más preferiblemente 1:0,03 (en molaridad).

Como se muestra en la Fig. 11, los ratones alimentados crónicamente con una dieta alta en grasas que contenía 0,2% en peso de cinamaldehído habían mejorado la sensibilidad a la insulina en relación con los ratones alimentados con la misma dieta alta en grasas sin cinamaldehído. Por consiguiente, la composición que comprende una cantidad de cinamaldehído que es segura y tolerable por vía oral, por ejemplo, no causa una sensación desagradable en la boca y, en combinación con el zinc, también es efectiva para aumentar la actividad del sistema nervioso simpático en relación con una composición que de otro modo sería idéntica sin el cinamaldehído y el zinc, también pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa. La composición puede reducir así la glucemia. La composición puede reducir la glucemia mejorando la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa en el sujeto. La composición se puede administrar al menos una vez al día durante al menos una semana, preferiblemente al menos un mes y más preferiblemente al menos un año.

En una realización, la composición que comprende cinamaldehído y zinc se puede usar en métodos que modulan los niveles de óxido nítrico (NO). En este sentido, TRPA1 puede tener un efecto sobre los niveles de NO (ver, por ejemplo, Sinha et al., PLoS ONE 10 (4): e0122189 (1 de abril de 2015)); y como se discutió anteriormente, los inventores identificaron de manera sorprendente e inesperada una sinergia de cinamaldehído y zinc sobre la actividad farmacológica de TRPA1. El NO es importante para la relajación de los vasos sanguíneos y la entrega del flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo. Con un flujo sanguíneo mejorado, los nutrientes y otros compuestos en la sangre pueden administrarse de manera más eficiente a los tejidos del músculo esquelético. Además, el NO es una señal anabólica, así como un facilitador para la estimulación de la síntesis de proteínas y la liberación de factores de crecimiento como las poliaminas. El NO también conduce a la liberación de insulina e IGF-1, lo que lleva a una mayor absorción de sustratos anabólicos y también a la bioutilización de los sustratos. El NO también participa en la función inmune a través de la estimulación de células T.

Por consiguiente, en una realización, la composición que comprende cinamaldehído y zinc puede administrarse a un individuo tal como un humano para modular los niveles de óxido nítrico (NO) en el individuo, por ejemplo mitigando la liberación disminuida de óxido nítrico en la pared arterial debido a síntesis deteriorada y/o degradación oxidativa excesiva. Por ejemplo, la composición que comprende cinamaldehído y zinc puede administrarse a un individuo, como un mamífero, que padece o está en riesgo de padecer hipertensión arterial para tratar o prevenir la hipertensión arterial. Como otro ejemplo, la composición que comprende cinamaldehído y zinc puede administrarse a un individuo, como un mamífero, que padece o está en riesgo de padecer hipertensión arterial para tratar o prevenir

la hipertensión arterial. Como otro ejemplo más, la composición que comprende cinamaldehído y zinc puede administrarse a un individuo para un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la presión sanguínea, aumento del suministro de flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo, estimulación de la síntesis de proteínas, mayor liberación de factores de crecimiento, función inmune mejorada y combinaciones de los mismos. La composición se puede administrar al individuo al menos una vez al día durante al menos una semana, preferiblemente durante al menos un mes.

La composición que comprende cinamaldehído y zinc puede ser un medicamento, un producto alimenticio, un alimento médico, un suplemento nutricional oral, una composición nutricional, un cosmético oral o un suplemento para un producto alimenticio y se administra preferiblemente por vía oral. Un producto alimenticio médico está especialmente formulado y destinado al tratamiento dietético de enfermedades o afecciones médicas (por ejemplo, prevenir o tratar enfermedades o afecciones médicas no deseables). Un producto alimenticio médico puede proporcionar nutrición clínica, por ejemplo, satisfacer necesidades nutricionales especiales de pacientes con una condición médica u otras personas con necesidades nutricionales específicas. Un producto alimenticio médico puede tener la forma de una comida completa, parte de una comida, como un aditivo alimentario o un polvo para disolución.

Un producto alimenticio, alimento médico o composición nutricional incluye cualquier número de ingredientes adicionales opcionales, incluidos aditivos alimentarios convencionales, por ejemplo una o más proteínas, carbohidratos, grasas, acidulantes, espesantes, tampones o agentes para el ajuste del pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, excipientes, agentes aromatizantes, minerales, agentes osmóticos, un vehículo farmacéuticamente aceptable, conservantes, estabilizadores, azúcares, edulcorantes, texturizantes y/o vitaminas. Los ingredientes opcionales se pueden agregar en cualquier cantidad adecuada.

Un producto alimenticio, alimento médico o composición nutricional puede estar en cualquier forma nutricional oral, por ejemplo, como una bebida saludable, como una bebida preparada, opcionalmente como un refresco, que incluye zumos, batidos de leche, bebidas de yogurt, batidos o bebidas a base de soja, en forma de barra o dispersos en alimentos de cualquier tipo, como productos horneados, barras de cereales, barras de lácteos, tentempiés, sopas, cereales para el desayuno, muesli, caramelos, lenguas de galleta, galletas, panecillos, galletas saladas (como galletas de arroz) y productos lácteos.

Un suplemento puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas o un líquido, por ejemplo. El suplemento puede contener además hidrocoloides protectores (como gomas, proteínas, almidones modificados), aglutinantes, agentes formadores de película, agentes/materiales encapsulantes, materiales de pared/cubierta, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes tensioactivos, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas o similares), adsorbentes, vehículos, rellenos, co-compuestos, agentes dispersantes, agentes humectantes, auxiliares de procesamiento (disolventes), agentes fluyentes, agentes para enmascarar el sabor, agentes de ponderación, agentes gelificantes y agentes formadores de gel. El suplemento también puede contener aditivos y adyuvantes farmacéuticos convencionales, excipientes y diluyentes, que incluyen, entre otros, agua, gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, ligninsulfonato, talco, azúcares, almidón, goma arábiga, aceites vegetales, polialquilenglicoles, agentes saborizantes, conservantes, estabilizadores, agentes emulsionantes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, rellenos y similares.

El suplemento puede agregarse en un producto aceptable para el consumidor como soporte o vehículo ingerible. Ejemplos no limitativos de tales vehículos o soportes son un compuesto farmacéutico, una composición alimenticia y una composición alimenticia para mascotas. Ejemplos no limitantes para alimentos y composiciones para alimentos para mascotas son leches, yogures, cuajadas, quesos, leches fermentadas, productos fermentados a base de leche, productos a base de cereales fermentados, polvos a base de leche, leches humanas, fórmulas prematuras, fórmulas infantiles, suplementos orales, y alimentación por sonda.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes presentan datos científicos que desarrollan y apoyan el concepto de administrar la combinación de cinamaldehído y zinc para activar sinérgicamente TRPA1, sin impartir un sabor intolerable o efecto gastrointestinal, para proporcionar uno o más de los siguientes efectos: (i) aumento del gasto energético y oxidación de grasas; (ii) mejora de la sensibilidad a la insulina, tolerancia a la glucosa, estado de ánimo, memoria y/o cognición; o (iii) un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la presión sanguínea, aumento del suministro de flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo, estimulación de la síntesis de proteínas, aumento de la liberación de factores de crecimiento, función inmune mejorada y combinaciones de los mismos.

Ejemplo 1

A los sujetos humanos se les administró placebo, un sabor refrescante, capsaicina o cinamaldehído. El gasto de energía se midió durante los ochenta minutos después de la ingestión. La figura 3 muestra un gráfico del gasto de energía en función del tiempo transcurrido después de la ingestión de los diversos compuestos. La figura 4 muestra

un gráfico del gasto de energía basado en AUC después de la ingestión de los diversos compuestos. Las figs. 3 y 4 demuestran que el gasto de energía aumenta después de la ingestión de cinamaldehído en comparación con el placebo.

La oxidación de grasa posprandial se midió durante los 90 minutos posteriores a la ingestión de los diversos compuestos. La figura 5 muestra un gráfico de oxidación de grasa posprandial en función del tiempo transcurrido después de la ingestión de los diversos compuestos. La figura 6 muestra un gráfico de oxidación de grasa posprandial basada en AUC después de la ingestión de diversos compuestos. Las figs. 5 y 6 demuestran que la oxidación de grasa posprandial se mantiene a niveles más altos después de la ingestión de cinamaldehído en comparación con el placebo.

La temperatura de la nariz de los sujetos se analizó durante los quince minutos posteriores a la ingestión de los diversos compuestos. La figura 7 muestra un gráfico de los aumentos de temperatura de la nariz que se experimentaron después de la ingestión de los diversos compuestos. La figura 7 demuestra que la capsaicina y el cinamaldehído aumentan la temperatura de la nariz durante los quince minutos posteriores a la ingestión, lo que sugiere la estimulación de la misma vía de termorregulación autónoma.

La temperatura del mentón de los sujetos se midió durante los ochenta minutos después de la ingestión de los diversos compuestos. La figura 8 muestra un gráfico y una tabla de la temperatura del mentón, en relación con la línea de base, en función del tiempo transcurrido después de la ingestión de los diversos compuestos. La figura 8 demuestra que el cinamaldehído aumenta la temperatura de la barbilla durante un tiempo prolongado después de la ingestión, lo que indica un aumento del flujo sanguíneo, probablemente reflejando una actividad autónoma simpática.

Estos resultados indican que la capsaicina y el cinamaldehído podrían inducir la misma respuesta de termorregulación autónoma a corto plazo al inducir un reflejo vasodilatador en el capilar de la nariz. El aumento de la actividad simpática identificada al medir la temperatura facial (aumento del flujo sanguíneo en la barbilla) podría explicar el aumento del gasto energético medido por calorimetría indirecta.

Ejemplo 2

A los sujetos humanos se les administró una composición que comprende 4,8 ppm de capsaicina o 350 ppm de cinamaldehído. La figura 9 muestra un gráfico de los resultados comparativos de las pruebas de sabor. El 87,9% de los participantes juzgó que la capsaicina era intensa a muy intensa, en comparación con solo el 20,5% para el cinamaldehído. Para lograr un efecto similar en la oxidación de grasas de la capsaicina y el cinamaldehído, la dosis de capsaicina es aproximadamente 1,5 veces menor que el máximo que se puede usar como sabor (7 ppm según el Manual de Fenaroli; Burdock, 2010), y la dosis de cinamaldehído es aproximadamente 17,5 veces menor que el máximo que se puede usar como sabor (6191,0 ppm de acuerdo con el Manual de Fenaroli; Burdock, 2010).

Ejemplo 3

La actividad in vitro de hTRPA1 expresada en células CHO se midió para cinamaldehído 10 μ M y zinc 0,3 μ M individualmente, así como la combinación. Los resultados se muestran en la Fig. 10 y muestran un efecto sinérgico cuando se combinan cinamaldehído y zinc (Cin + Zinc). C+ representa el control positivo experimental para esta prueba y es el cinamaldehído a 50 mM, el que proporciona una eficacia máxima de acuerdo con una curva de dosis-respuesta.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende cinamaldehído y zinc para usar en el tratamiento de la presión arterial alta en un individuo que lo necesita.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición es un producto alimenticio en el que el cinamaldehído está presente en una concentración de sabor de 31,87 ppm a 6191 ppm.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se administra al individuo al menos una vez al día durante al menos una semana.
4. Una composición que comprende cinamaldehído y zinc para su uso en la prevención de la hipertensión arterial en un individuo en riesgo de sufrirla.
- 15 5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la composición es un producto alimenticio en el que el cinamaldehído está presente en una concentración de sabor de 31,87 ppm a 6191 ppm.
- 20 6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la composición se administra al individuo al menos una vez al día durante al menos una semana.

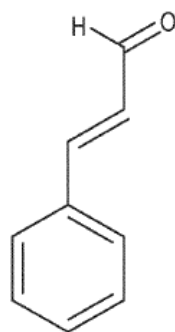
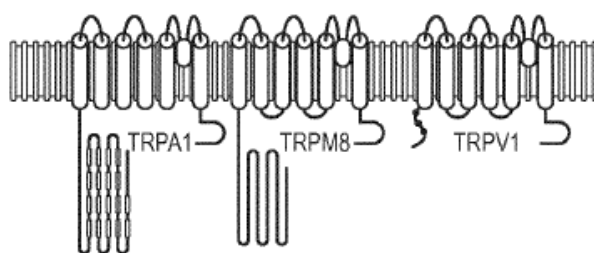


FIG. 1



Estimulación del sistema
nervioso simpático

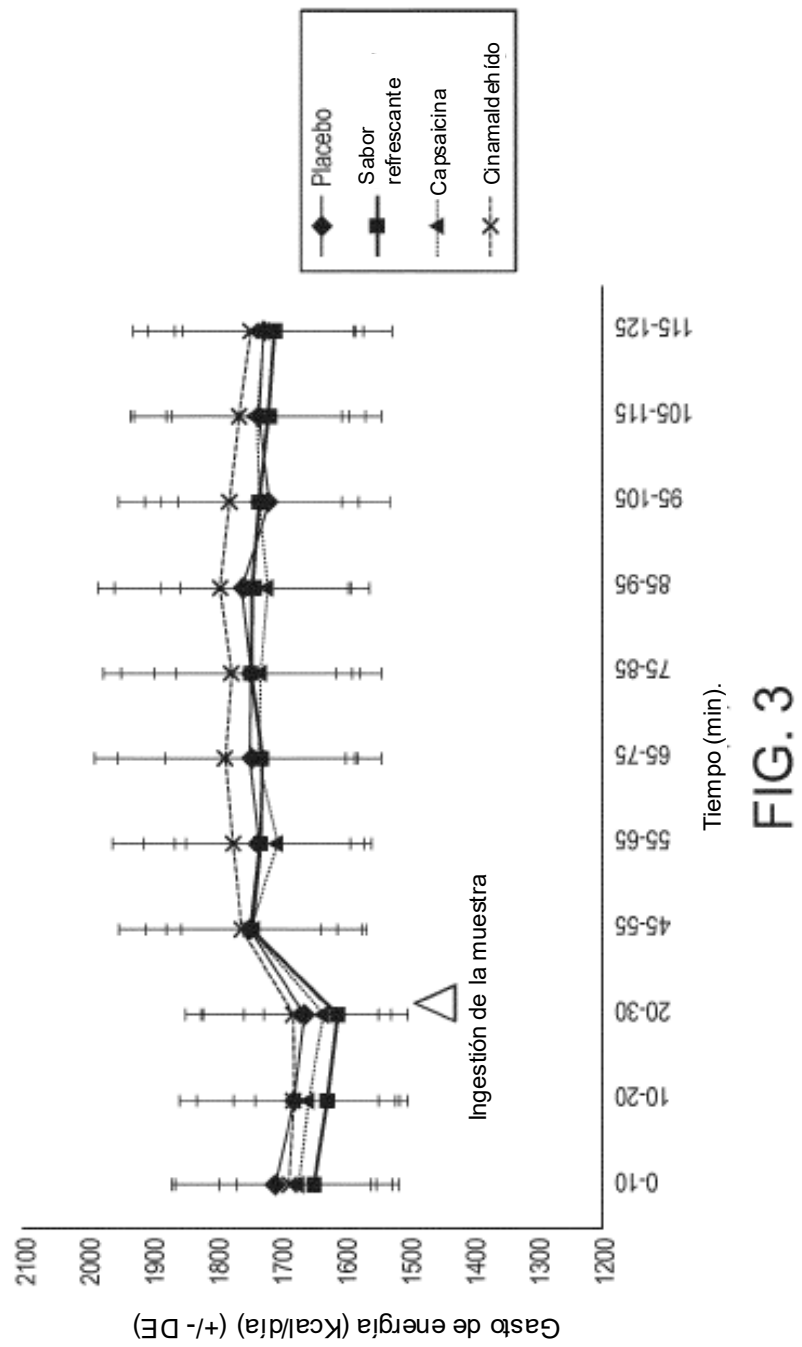


Secreción de catecolamina



Aumento de la termogénesis
y oxidación de sustrato (vía
estimulación β -adrenérgica)

FIG. 2



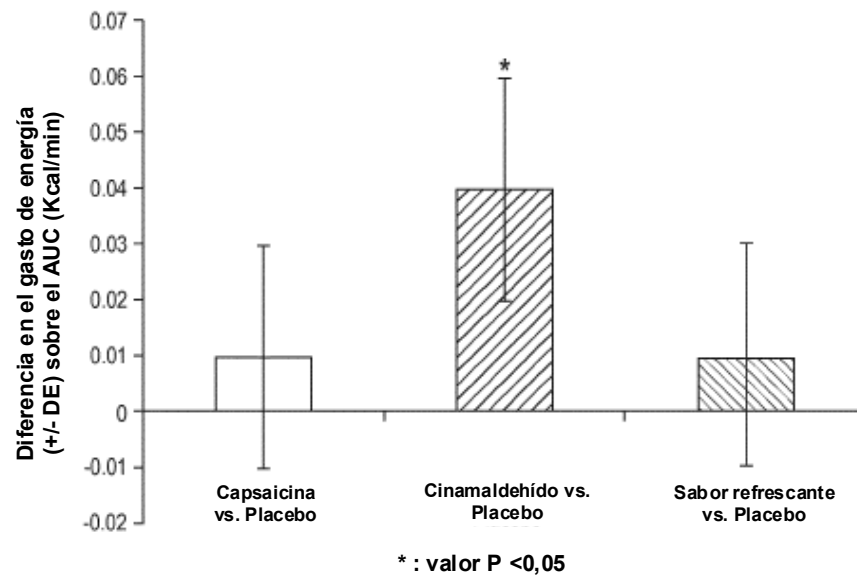


FIG. 4

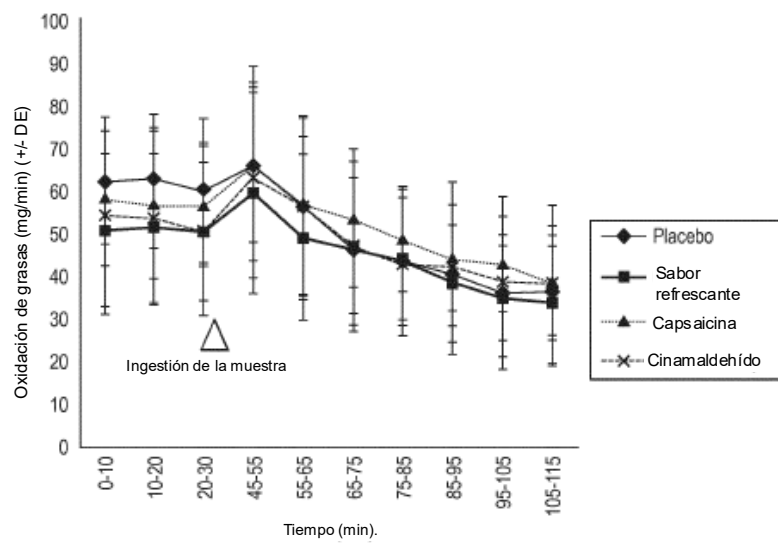


FIG. 5

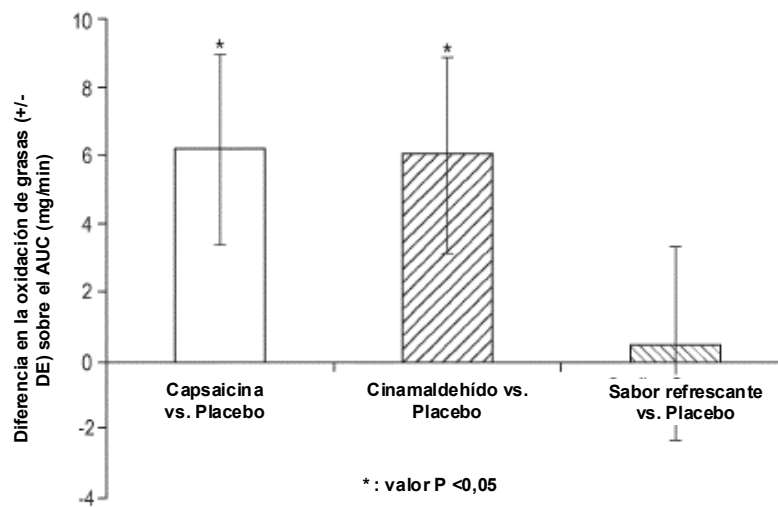


FIG. 6

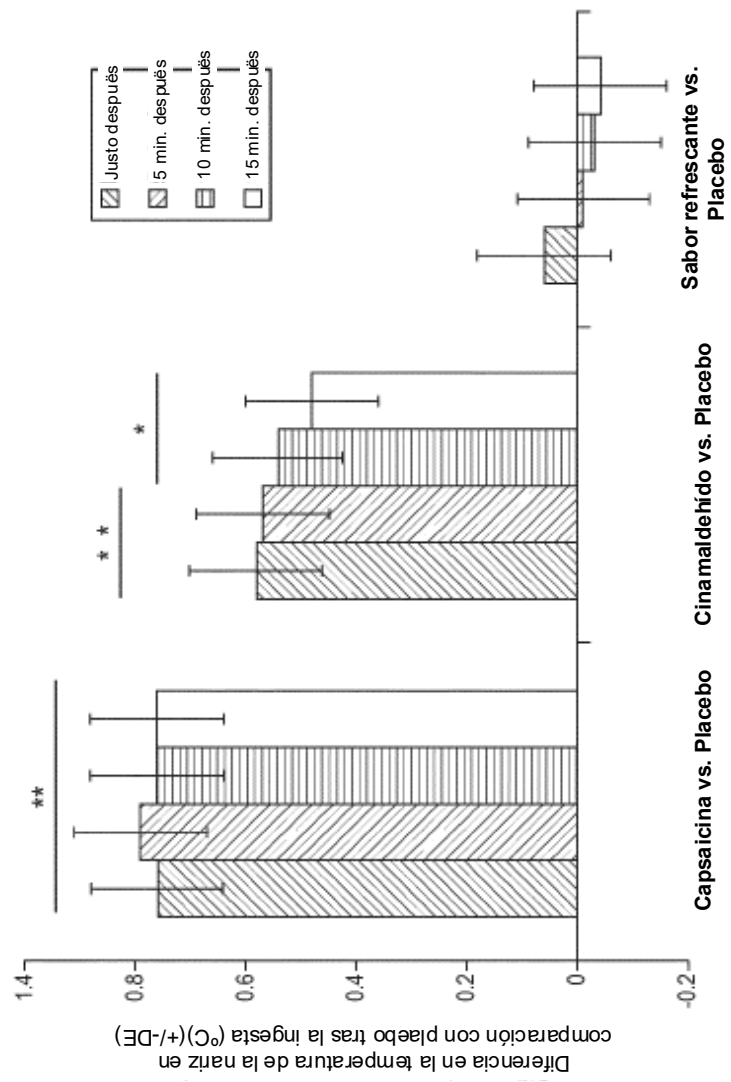


FIG. 7

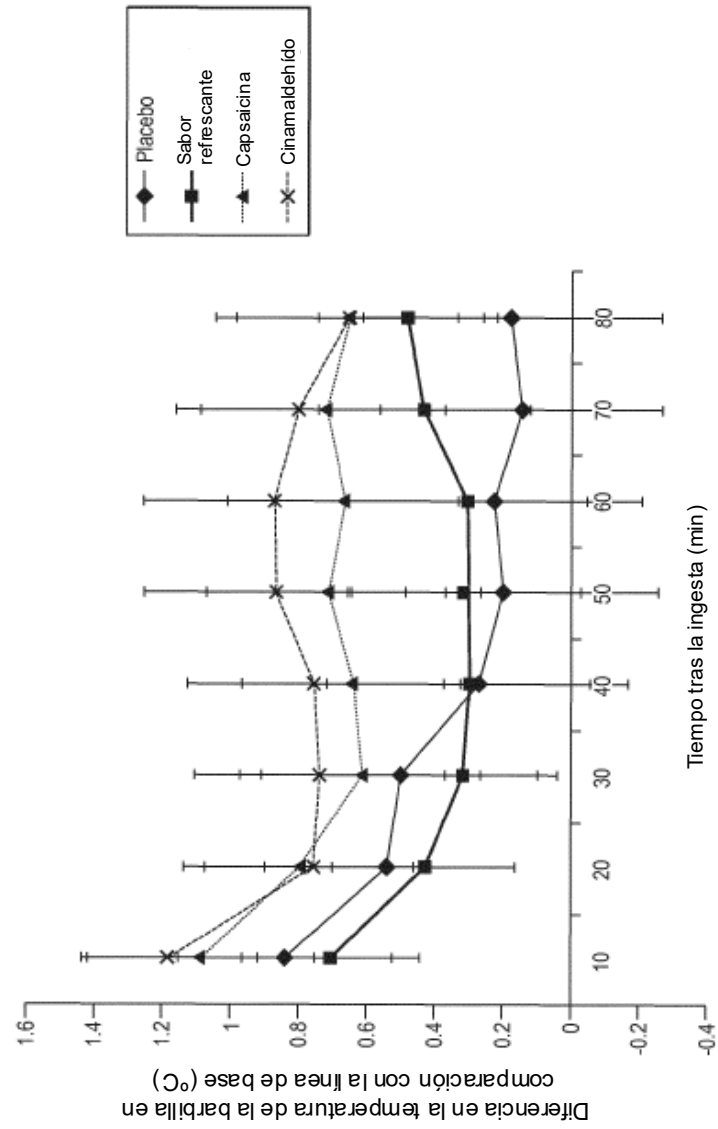


FIG. 8

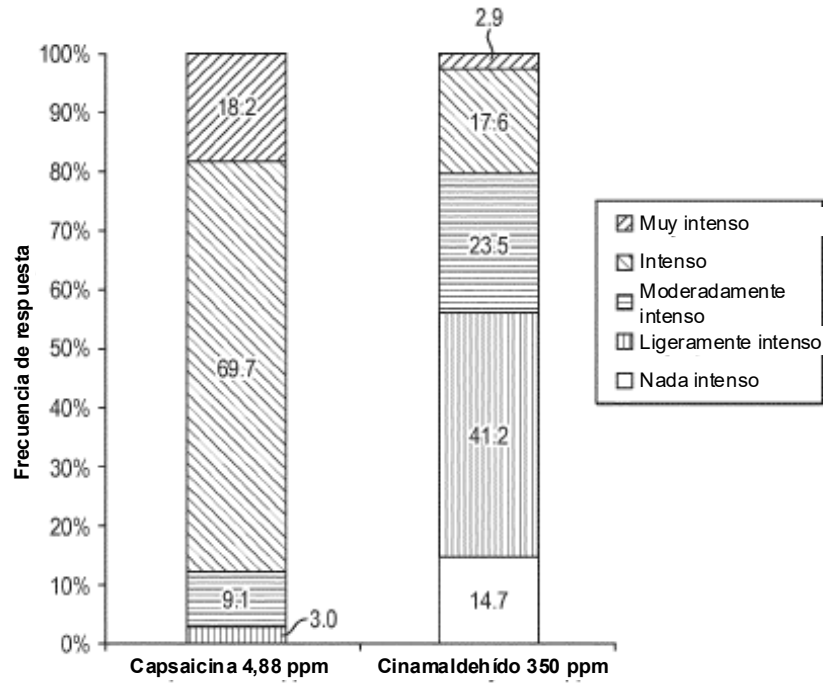


FIG. 9

Cinamaldehído + SnSO₄ / Sinergia

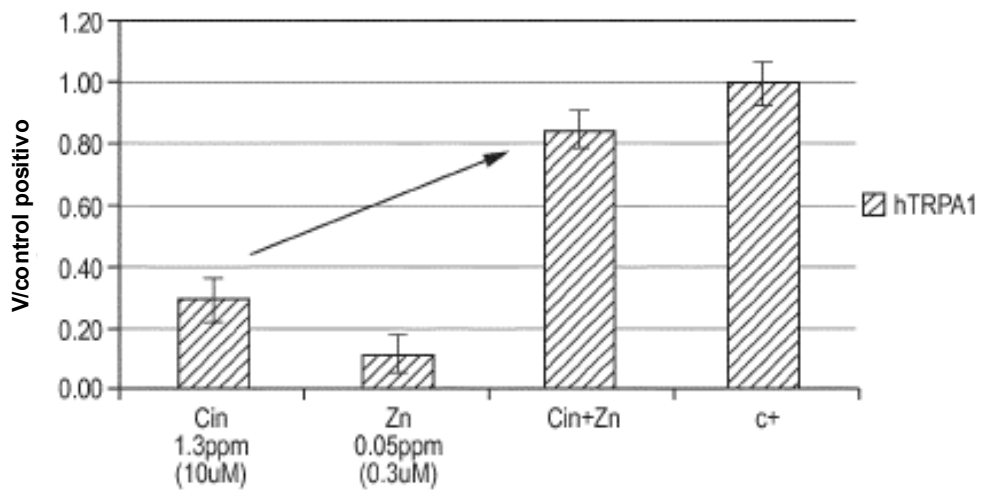


FIG. 10

