



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 312**

51 Int. Cl.:

A23L 1/30 (2006.01)

A23L 1/221 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01272624 .6**

86 Fecha de presentación : **10.10.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1345501**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

54 Título: **Preparaciones nutricionales y terapéuticas que tienen actividad antioxidante.**

30 Prioridad: **29.12.2000 IT MI00A2854**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73 Titular/es: **Hunza di Pistolesi Elvira E C. S.A.S.**
Via Gavirate, 7
20148 Milan, IT

72 Inventor/es: **Pistolesi, Elvira**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 280 312 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

Preparaciones nutricionales y terapéuticas que tienen actividad antioxidante.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y dietéticas, así como a productos alimenticios funcionales útiles como coadyuvantes tanto para prevenir como tratar los procesos de envejecimiento y estados relacionados: aterosclerosis, hipertensión, diabetes, tumores, obesidad y sobrepeso, hipertrigliceridemia, envejecimiento de la piel, alopecia, paniculitis (celulitis), osteoporosis, envejecimiento cerebral (Alzheimer, Parkinson, demencia senil, etc.) y pérdida de memoria, estrés, depresión, síndromes de la menopausia, hipertrofia de la próstata benigna y similares. Una píldora antienvejecimiento que comprende ácidos grasos omega-3 extraídos de pescado, vitamina E natural, ácido lipoico, una mezcla de monoterpenos y policosanoles, se describe por A. Maschitto (SALVE, septiembre de 2000, páginas 25-26).

La composición según la presente invención comprende:

- a) a mezcla lipídica rica en ácidos grasos poliinsaturados, preferiblemente ácido docosahexanoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácidos linoleicos conjugados (CLA) y ácido γ -linolénico, y vitaminas antioxidantes, en combinación con:
- b) uno o más terpenos, seleccionados de monoterpenos y/o sesquiterpenos, triterpenos, terpenos lactónicos, pero preferiblemente monoterpenos o sesquiterpenos,
- c) 1-piperoilpiperidina (en forma pura y/o fracciones o extractos purificados que la contienen enriquecida en pimienta negra) y/o capsaicina y análogos de las mismas, preferiblemente 1-piperoilpiperidina, y opcionalmente
- d) uno o más policosanoles y/o ácidos policosanólicos.

La mezcla lipídica puede contener los ácidos grasos poliinsaturados en forma de tri, di y monoglicéridos, ésteres fosfolipídicos, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos o ácidos libres, sales con aminoácidos (arginina, lisina, metionina, cisteína y similares) o sales con bases nitrogenadas tales como etanolamina, mono y dimetiletanolamina, colina y similares, o como ésteres etílicos. Las fuentes preferidas de estos ácidos insaturados son aceites de animales marinos (de bacalao, caballa, atún, foca, etc) y/o aceites de diferentes tipos de semillas (maíz, soja, girasol, colza, germen de trigo, borraja, "onagra", grosella roja, linaza, perilla, etc.), aceites de oliva, de algas, de pimienta, de hongos (por ejemplo *Mucor javanicus*), lecitinas y fosfolípidos de diferente naturaleza, etc. con diversos grados de pureza.

Las vitaminas antioxidantes de la mezcla lipídica pueden seleccionarse de uno o más de los siguientes compuestos:

vitamina E, ácido lipoico, vitamina C como tal y/o como derivado de acilo, vitamina B6 como tal y/o como derivado de acilo, ácido fólico, vitamina B12, etc.; vitaminas solubles en agua (vitamina B6, ácido fólico, vitamina B12, etc.) se añaden preferiblemente en forma de complejos con lecitinas que promueven su dispersión en la mezcla lipídica.

Ejemplos de monoterpenos incluyen d-limoneno, β -cariofileno, sabineno, borneol, carveol, carvona, eugenol, acetato de eugenol, geraniol, mentol, mirtanol, pineno, β -pineno, timol, y similares.

Ejemplos de sesquiterpenos incluyen ácido abscísico, β -ionona, rodinal, y similares.

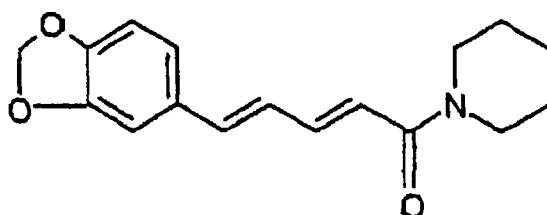
Ejemplos de terpenos lactónicos incluyen ginkgólidos, bilobalidas y similares.

Ejemplos de triterpenos incluyen ácido madecásico, ácido asiático, asiaticósido, etc.

Las fuentes preferidas de estos terpenos son fracciones purificadas de manera adecuada de:

- A) aceites esenciales de especias o vegetales o frutas ricos en limoneno, timol, mentol, etc., y
- B) aceites esenciales de hierbas medicinales (tales como *Ginkgo biloba*, *Centella asiatica*, etc.) ricos en triterpenos y terpenos lactónicos.

1-Piperoilpiperidina, de fórmula:



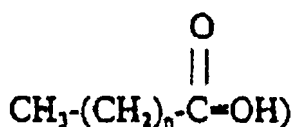
puede estar presente como compuesto puro o puede estar contenido en extractos de pimienta (*piper nigrum*).

Ejemplos de extractos de vegetales que contienen 1-piperoilpiperidina son extractos en disolventes apolares de frutos de pimienta negra que, tras la evaporación del disolvente, o bien pueden usarse crudos o bien pueden purificarse adicionalmente mediante cromatografía en columna u otras técnicas convencionales para obtener fracciones altamente puras de 1-piperoilpiperidina (por encima del 95%).

Capsaicina y sus análogos pueden estar presentes como compuestos puros o contenidos en extractos de pimienta roja (*capsicum annuum* L.), guindilla, pimentón dulce, etc..

Ejemplos de policosanoles (alcoholes alifáticos de cadena larga: C > 24) incluyen octacosanol, triacosanol, tetra-
cosanol y hexacosanol. Las fuentes preferidas de estos policosanoles son fracciones cerosas purificadas de manera adecuada de maíz, trigo, arroz, frutos cítricos, caña de azúcar y similares.

Ejemplos de ácidos policosanólicos (ácidos grados de cadena larga saturados: C ≥ 24,



son ácido octacosanólico (ácido montánico), ácidos triacosanólico, tetracosanólico, hexacosanólico y similares. Las fuentes preferidas de estos ácidos policosanólicos son fracciones cerosas purificadas de manera adecuada de maíz, trigo, frutos cítricos, caña de azúcar, grasas de animales marinos y similares. Alternativamente, estos ácidos poli-
cosanólicos grasos pueden obtenerse fácilmente mediante oxidación química del grupo alcohol de los policosanoles correspondientes según los procedimientos de oxidación convencionales.

A continuación se informa, a modo de ejemplo, de la preparación de ácido octacosanólico a partir del octacosanol (o una mezcla de policosanoles que lo contienen) correspondiente.

Se disolvió octacosanol en 200 ml de ácido acético, tratado con 75 g de ácido crómico en ácido acético, y se dejó durante 2 horas a 0°C y 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla ácido clorhídrico y benceno y se evaporó el extracto a presión reducida. Se dividió el aceite residual entre el benceno y una disolución de hidróxido de sodio al 5% en agua-metanol 2:1. Se recuperaron 30 g de material neutro de la fase de benceno. Se acidificó un aceite que se separó a partir de la fase acuosa con ácido clorhídrico y se trató con benceno, que se evaporó para dar 40 g de ácido octacosanólico. Se purificó el éster metílico del último, mediante análisis de CGL. Se destiló el producto a 170°C / 0,01 mm. Este procedimiento es una modificación parcial del procedimiento de Steinberg para la preparación de ácido fitánico a partir del fitol correspondiente (Daniel Steinberg *et al.*, (1966), J. Lipid Res., vol. 7, páginas 684 - 690; Effects of dietary phytol and phytanic acid in animals).

Los ácidos grasos poliinsaturados (que son preferiblemente ácido ruménico y ácidos linoleicos conjugados (CLA, “conjugated linoleic acids”): los isómeros de posición de CLA incluyen los ácidos octadecadienoicos conjugados Δ-7, Δ-9; Δ-8, Δ-10; Δ-9, Δ-11; Δ-10, Δ-12; Δ-11, Δ-13, y Δ-12, Δ-14. Cada uno de los isómeros de dieno conjugados de posición mencionados anteriormente pueden producirse en las siguientes configuraciones geométricas: *cis*, *trans*; *trans*, *cis*; *cis*, *cis* y *trans*, *trans*. Ácido ruménico es el nombre común propuesto del isómero predominante de CLA: *cis*-9, *trans*-11); ácido γ-linolénico; ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico) están presentes en las composiciones de la invención en cantidades que oscilan desde 0,01 hasta 500 mg, preferiblemente desde 5 hasta 50 mg por kg de peso corporal del sujeto tratado.

En las composiciones de la invención las vitaminas están presentes en cantidades que corresponden a sus intervalos de dosificaciones diarias usados en seres humanos. Los intervalos particularmente preferidos son los siguientes:

- 1) vitamina E: de 0,01 a 20 mg, preferiblemente de 0,2 a 0,8 mg por kg de peso corporal;
- 2) ácido lipoico: de 0,01 a 10 mg, preferiblemente de 0,2 a 0,8 mg por kg de peso corporal;
- 3) vitamina C: de 0,1 a 50 mg, preferiblemente de 0,5 a 3,0 mg por kg de peso corporal;
- 4) vitamina B6: de 1 a 300 μg, preferiblemente de 5 a 50 μg por kg de peso corporal;
- 5) folatos: de 0,1 a 30 μg, preferiblemente de 2 a 6 μg por kg de peso corporal; y
- 6) vitamina B12: de 0,001 a 0,3 μg, preferiblemente de 0,02 a 0,06 μg por kg de peso corporal.

Los terpenos están presentes en cantidades que oscilan desde 0,01 hasta 100 mg, preferiblemente desde 0,5 y 10 mg por kg de peso corporal.

ES 2 280 312 T3

1-Piperoilpiperidina está presente en cantidades que oscilan desde 0,001 hasta 5 mg, preferiblemente desde 0,02 y 0,2 mg por kg de peso corporal.

5 Capsaicina está presente en cantidades que oscilan desde 0,01 hasta 100 mg, preferiblemente desde 0,1 y 7,5 mg por kg de peso corporal.

Policosanoles y/o ácidos policosanólicos están presentes en cantidades que oscilan desde 0,01 hasta 50 mg, preferiblemente desde 0,1 hasta 2 mg por kg de peso corporal.

10 Las composiciones de la invención pueden contener además otros componentes convencionales, tales como oligoelementos, sales minerales, bioflavonas extractos de hierbas medicinales, fitosteroles, aminoácidos, péptidos, etc.

15 La presente invención se refiere también a los procedimientos para la preparación de mezclas de uno o más principios activos o bien en forma de disoluciones aceitosas (véanse los ejemplos 1-3), polvos de lipoproteínas que pueden dispersarse en agua (véanse los ejemplos 4 y 5) o bien de polvos, polvos de liposacáridos que pueden dispersarse en agua (véase el ejemplo 6), así como a las diversas formulaciones orales y productos alimenticios funcionales que contienen los principios activos mencionados anteriormente. Las disoluciones aceitosas pueden usarse tanto para la preparación de productos alimenticios funcionales adecuados (aceites de aliño y derivados alimenticios aceitosos tales como margarina, mantequilla, mayonesa, salsas, cremas, chocolate, etc.) como para formulaciones galénicas constituidas por cápsulas de gelatina dura o blanda que las contiene.

20 Los polvos de lipoproteínas que pueden dispersarse en agua se preparan complejando principios activos lipófilos con excipientes proteicos solubles en agua adecuados tales como albúminas, albúminas deslipidadas, proteínas de soja, proteínas de trigo, caseínas, proteínas del suero de la leche, gelatinas y similares. Los polvos de liposacáridos que pueden dispersarse en agua se preparan complejando los principios activos lipófilos con excipientes sacáridos adecuados tales como lactosa, almidones, celulosa, miel o fracciones de los mismos, quitinas y quitosanos, pectinas, inulinas, fibras naturales, ciclodextrinas y similares.

25 Ambos polvos pueden usarse para la preparación de una variedad de productos alimenticios funcionales, por ejemplo:

- 30 a) mezclando con harinas para la preparación de pan, pasta, galletas saladas, galletas u otros productos de panadería;
- 35 b) mediante adición a zumos de fruta, refrescos u otras bebidas;
- c) mediante adición a leche y derivados de la misma (yogur, pudín, ricota, queso, etc.).

40 Además, dichos polvos pueden usarse para obtener formulaciones galénicas, tales como comprimidos, píldoras recubiertas de azúcar, sobres, comprimidos efervescentes, gomas de mascar, etc.

A continuación se informa de algunos ejemplos de procedimientos para la preparación de tanto las mezclas aceitosas como los polvos de principios activos, así como de las diferentes posibles formulaciones de la invención.

45 Ejemplo 1

Disolución aceitosa de:

- 50 a) 18,3 g de una mezcla constituida por el 60% de aceite de pescado (que contiene el 28% de EPA y el 18% de DHA),
el 20% aceite de borraja (que contiene el 18% de ácido γ -linolénico)
y el 20% de aceite de maíz enriquecido en CLA (40%), a la que se añade vitamina E (200 mg), palmitato de vitamina C (400 mg),
55 ácido lipoico (100 mg) 19 g
+
- 60 b) fracciones de terpenos de aceites esenciales de limón (70%),
tomillo (25%), clavo (2,5%), y nuez moscada (2,5%),
que contienen preferiblemente d-limoneno, sabineno,
65 α -pineno, β -pineno, eugenol, timol, β -cariofileno 0,475 g
+

ES 2 280 312 T3

c) 1-piperoilpiperidina 100 mg

+

d) policosanoles (80%) y ácidos policosanólicos (20%)

a partir de arroz ceroso 0,425 g.

Se calienta la mezcla a) a 45° - 50°C con agitación suave, entonces se añade lentamente los componentes b), c) y d) que se disuelven de manera homogénea en pocos minutos. Luego se enfría a temperatura ambiente la disolución aceitosa homogénea resultante y se almacena para usos alimentarios o galénicos adicionales.

Ejemplo 2

Disolución aceitosa de:

a) 18,3 g de aceite de bacalao que contiene el 18% de EPA

y el 12% de DHA, a la que se añade vitamina E

(200 mg), palmitato de vitamina C (400 mg),

ácido lipoico (100 mg) 19 g

+

b) fracciones de terpenos de aceites esenciales de limón (70%),

nuez moscada (10%), tomillo (20%) que contiene

d-limoneno, sabineno, α -pineno, β -pineno, eugenol,

timol y β -cariofileno 0,475 g

+

c) 1-piperoilpiperidina 25 mg

+

d) policosanoles y/o ácidos policosanólicos a partir de cera de arroz 0,5 g.

Se prepara la mezcla aceitosa de los diversos principios activos tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

Disolución aceitosa de:

a) 95,9 g de éster etílico de EPA (50%) + éster etílico de DHA (30%)

+ éster etílico del ácido γ -linolénico (20%), a la que se añade vitamina E (600 mg), palmitato de vitamina C (1,2 g) y

ácido lipoico (300 mg) 98 g

+

b) fracciones de terpenos de aceites esenciales tales como en el ejemplo 1 1 g

+

c) 1-piperoilpiperidina tal como en el ejemplo 1 50 mg

d) policosanoles y/o ácidos policosanólicos a partir de cera de caña de azúcar 0,9 g.

Se prepara la mezcla aceitosa de los diversos principios activos tal como se describe en el ejemplo 1.

ES 2 280 312 T3

Ejemplo 4

Polvos de lipoproteínas que pueden dispersarse en agua de:

- a) albúmina de huevo deslipidada o caseínas de la leche o proteínas de soja o una mezcla de las mismas 500 g
- +
- b) fracciones de terpenos de aceites esenciales tales como en el ejemplo 1 5 g
- +
- c) 1-piperoilpiperidina 0,05 g
- +
- d) policosanoles y/o ácidos policosanólicos a partir de cera de cítricos 5 g
- +
- e) mezcla vitaminada de aceite de pescado, aceite de borraja y CLA tal como en el ejemplo 1 30 g.

Se disuelven todos los componentes con agitación en 2,5 litros de agua y se mezclan durante 2/4 minutos en un homegeinizador de paletas mecánico a 20°-25°C, posteriormente se seca por pulverización la disolución hasta obtener un polvo, que es el complejo de lipoproteínas que puede dispersarse en agua de los principios activos lipófilos y vitamínicos y pueden usarse como tal para la preparación de formulaciones tanto farmacéuticas como dietéticas y diversos productos alimenticios funcionales.

Ejemplo 5

Polvos de lipoproteínas que pueden dispersarse en agua de

- a) proteínas de soja 250 g
- +
- b) 246,95 g de lecitina de soja (rica en ácidos linoleico y linolénico), a la que se añade vitamina E (1 g), vitamina C (2 g), vitamina B6 (50 mg), ácido fólico (100 µg) y vitamina B12 (100) 250 g
- +
- c) policosanoles y/o ácidos policosanólicos a partir de cera de arroz 2,5 g
- +
- d) fracciones de terpenos de aceites esenciales tal como en el ejemplo 1 5 g
- +
- e) 1-piperoilpiperidina 0,05 g.

Se preparan los polvos tal como se describe en el ejemplo 5.

Ejemplo 6

Polvos de liposacáridos que pueden dispersarse en agua:

- a) almidón de trigo o β -ciclodextrinas o pectinas o celulosa y fibras de vegetales de otras especies 200 g
- +

ES 2 280 312 T3

b) policosanoles y ácidos policosanólicos a partir de ceras de trigo 1,0 g

+

c) fracciones de terpenos de aceites esenciales tales como en el ejemplo 1 1,0 g

+

d) 1-piperoilpiperidina 10 mg

+

e) 49,150 g de una mezcla de aceite de linaza (50%) y

aceite de borraja (50%) a la que se añade vitamina E (100 mg)

palmitato de vitamina C (200 mg), ácido lipoico (50 mg) y

vitamina B6 (5 mg) 20 g.

Se obtiene la mezcla de los diferentes principios activos tal como se describe en el ejemplo 4.

Pruebas farmacológicas y/o dietéticas

Se sometieron a prueba de manera experimental las características farmacológicas y/o dietéticas de las composiciones de la presente invención en ratas y se sometieron a prueba clínicamente en seres humanos.

Las ratas recibieron una dieta hipercalórica, hipertrigliceridémica e hipercolesterolémica. Tras veinte días de tratamiento, se evaluó el efecto de las composiciones para determinar los siguientes parámetros:

1) niveles de lipoperóxidos en plasma, hígado, cerebro y corazón;

2) peso corporal;

3) fluidez de las membranas de fantasmas de eritrocitos y plaquetas del plasma;

4) niveles en plasma del colesterol total y del colesterol HDL;

5) niveles en plasma de triglicéridos totales.

Se usaron 80 ratas macho, cada una de 150-200 g de peso. Se subdividieron los animales en 8 grupos de 10 animales cada uno:

1^{er} grupo: control (C); 10 animales (control en tiempo 0) no recibieron ningún tratamiento, 10 animales recibieron durante 20 días una dieta hipercalórica, hiperlipidémica e hipercolesterolémica convencional constituida por:

20% de caseína; 3,5% de mezcla de oligoelementos y sales minerales; 0,1% de mezcla de vitaminas; 0,2% de ditartrato de colina; 2% de celulosa; 0,5% de colesterol; 0,25% de colato de sodio; 58,44% de sacarosa; 10,0% de manteca y 4,9% de aceite de oliva.

2^o grupo: tratado con aceite de pescado vitaminado (OP); los animales recibieron durante 20 días la misma dieta que los controles, excepto que 1,9 g de aceite de pescado vitaminado indicados en el ejemplo 2 sustituyeron en parte a una cantidad similar de aceite de oliva (aceite de oliva usado: 3,0%).

3^{er} grupo A: se trataron los animales con una mezcla de policosanoles (octacosanol = 50%) de cera de arroz (PLC), los animales recibieron durante 20 días la misma dieta que los controles, excepto que 0,5 g de policosanoles de cera de arroz sustituyeron en parte a una cantidad similar de aceite de oliva (aceite de oliva usado: 4,4%).

3^{er} grupo B: se trataron los animales con una mezcla de ácidos policosanólicos (PLC ac.) (montánico $\cong$ 50%) obtenidos mediante oxidación de la mezcla de policosanoles de cera de arroz del 3^{er} grupo A; los animales recibieron durante 20 días la misma dieta que los controles, excepto que 0,5 g de ácidos policosanólicos de cera de arroz sustituyeron en parte a una cantidad similar de aceite de oliva (aceite de oliva usado: 4,4%).

ES 2 280 312 T3

4º grupo: se trataron los animales con una mezcla de terpenos (TRP); los animales recibieron durante 20 días la misma dieta que los controles, excepto que 0,475 g de una mezcla de terpenos indicada en el ejemplo 1 substituyó en parte a una cantidad similar de aceite de oliva (aceite de oliva usado: 4,425%).

5º grupo: tratado con 1-piperoilpiperidina (P); los animales recibieron durante 20 días la misma dieta que los controles, excepto que 0,025 g de 1-piperoilpiperidina substituyeron una cantidad similar de aceite de oliva (aceite de oliva usado: 4,875%).

6º grupo: tratado con una mezcla de terpenos + 1-piperoilpiperidina + aceite de pescado vitaminado (TRP + P + OP); los animales recibieron durante 20 días la misma dieta que los controles, excepto que 1,9 g de aceite de pescado vitaminado + 0,475 g de una mezcla de terpenos + 0,025 g de 1-piperoilpiperidina substituyeron a una cantidad similar de aceite de oliva (aceite de oliva usado: 2,5%).

7º grupo: tratado con aceite de pescado vitaminado + una mezcla de terpenos + 1-piperoilpiperidina + una mezcla de policosanoles (50%) y ácidos policosanólicos (50%) (OP + TRP + P + PCL); los animales recibieron durante 20 días la misma dieta que los controles, excepto que 1,9 g de aceite de pescado vitaminado, 0,475 g de una mezcla de terpenos, 0,025 g de 1-piperoilpiperidina y 0,5 g de policosanoles y ácidos policosanólicos substituyeron a 2,9 g de aceite de oliva (aceite de oliva usado: 2,0 g).

Los resultados se recogen en las siguientes tablas I, II y III.

TABLA I

Cambios en porcentaje de la fluidez de la membrana de fantasmas de eritrocitos y plaquetas en plasma (expresado en % en comparación con los valores de los controles en tiempo 0) de las ratas antes y después del tratamiento dietético de 20 días

	Fluidez de membrana (fantasmas de eritrocitos)	Fluidez de membrana (plaquetas en plasma)
1º A ratas control en tiempo 0	100%	100%
1º B ratas control tras 20 días de dieta	72%	69%
2º ratas tratadas (OP)	76%	74%
3º A ratas tratadas (PCL)	74%	71%
3º B ratas tratadas (Ac. PLC)	82%	81%
4º ratas tratadas (TRP)	76%	71%
5º ratas tratadas (P)	73%	70%
6º ratas tratadas (OP+TRP+P)	90%	91%
7º ratas tratadas (OP+TRP+P+PLC)	96%	96%

ES 2 280 312 T3

TABLA II

Niveles de lipoperóxidos [expresados como nmoles de malonildialdehído (MDA) por gramo de tejido o por ml de plasma] en plasma, hígado, cerebro y corazón de las ratas antes y después del tratamiento dietético de 20 días

	MDA EN PLASMA	Cambio en porcentaje frente a los controles	MDA EN HÍGADO	Cambio en porcentaje frente a los controles	MDA EN CEREBRO	Cambio en porcentaje frente a los controles	MDA EN CORAZÓN	Cambio en porcentaje frente a los controles
1° A ratas control en tiempo 0	2,5 ± 0,5	//	25,5 ± 5,9	//	55 ± 4	//	24 ± 5	//
1° B ratas control tras 20 días de dieta	5,1 ± 0,6	100%	44,2 ± 8,2	100%	108 ± 6	100%	45 ± 6	100%
2° ratas tratadas (OP)	5,0 ± 0,6	-1,9%	45,1 ± 8,2	2%	106 ± 7	-1,8%	44 ± 9	-2,2%
3° A ratas tratadas (PLC)	4,8 ± 0,5	-5,8%	43,1 ± 6,5	-2,4%	105 ± 9	-2,8%	42 ± 7	-6,6%
3° B ratas tratadas (Ac. PLC)	3,9 ± 0,5	-22,0%	36,2 ± 6,1	-22,1%	95 ± 7	-12,0%	39 ± 7	-13,3%
4° ratas tratadas (TRP)	4,7 ± 0,4	-7,8%	41,8 ± 8,2	-5,4%	108 ± 7	-0,0%	44 ± 9	-2,2%
5° ratas tratadas (P)	5,0 ± 0,3	-1,9%	43,5 ± 7,8	-1,5%	107 ± 5	-0,9%	44 ± 7	-2,2%
6° ratas tratadas (OP+TRP+P)	3,6 ± 0,4	-29,4%	34,7 ± 6,8	-21,4%	81 ± 8	-25,0%	36 ± 8	-20%
7° ratas tratadas ((OP+TRP+P+PLC)	2,9 ± 0,4	-43,1%	29,9 ± 7,1	-32,3%	76 ± 10	-29,6%	32 ± 8	-28,8%

TABLA III

Cambio del peso corporal y niveles en plasma de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos en las ratas antes y después de 20 días de tratamientos de dieta

	Colesterol total (mg dl ⁻¹)	Colesterol HDL (mg dl ⁻¹)	Triglicéridos totales (mg dl ⁻¹)	Peso corporal (g)
1° A) ratas control en tiempo 0	35,6 ± 1,8	26,2 ± 1,4	50,2 ± 7,7	180 ± 12
1° B) ratas control tras la dieta de 20 días	126,2 ± 13,5 (100%)	29,4 ± 1,6	82,5 ± 9,5 (100%)	224 ± 19 (100%)
2° ratas tratadas (OP)	120,4 ± 12,7 (-4,5%)	28,9 ± 2,8	80,5 ± 6,8 (-2,4%)	221 ± 16 (-1,3%)
3° A) ratas tratadas (PLC)	114,3 ± 10,1 (-12,5%)	31,6 ± 3,9	81,4 ± 8,7 (-1,3%)	219 ± 18 (-2,2%)
3° B) ratas tratadas (Ac. PLC)	89,2 ± 8,1 (-29,3%)	32,0 ± 4,1	75,2 ± 8,5 (-8,8%)	208 ± 16 (-7,1%)
4° ratas tratadas (TRP)	113,9 ± 12,4 (-9,7%)	29,9 ± 2,0	80,4 ± 10,5 (-2,5%)	219 ± 14 (-2,2%)
5° ratas tratadas (P)	125,2 ± 12,5 (-0,7%)	29,3 ± 1,5	81,9 ± 8,7 (-0,7%)	223 ± 16 (-0,4%)
6° ratas tratadas (OP+TRP+P)	71,7 ± 8,9 (-43,1%)	32,1 ± 3,8	72,5 ± 7,9 (-12,1%)	20) ± 20 (-10,7%)
7° ratas tratadas ((OP+TRP+P+PLC)	54,8 ± 3,9 (-56,5%)	32,4 ± 4,1	68,7 ± 5,4 (-16,7%)	186 ± 15 (-16,9%)

Se midió la fluidez de membrana de los fantasmas de eritrocitos y plaquetas en plasma usando TMA-DPH como sonda de fluorescencia, según el procedimiento de Caimi F. *et al.*, 1999, *Thromb. Haemost.*, 82 página 149.

Se evaluó el malonildialdehído según el procedimiento de K. Yagi *et al.*, 1982, en "Lipid Peroxides in Biology and Medicine", Academic Press, Nueva York, páginas 324-340.

Los datos recogidos en las tablas I, II y III demuestran que las composiciones de la invención pueden promover, en ratas que reciben durante 20 días una dieta hipercalórica y enriquecida en grasas animales saturadas y colesterol, un efecto sinérgico sorprendente en:

- restablecer la fluidez de membrana de fantasmas y plaquetas;
- mejorar las defensas antioxidantes del plasma, hígado, cerebro y corazón;
- reducir el aumento excesivo del peso corporal;
- limitar el aumento excesivo de los niveles de triglicéridos y colesterol en plasma.

Dichos efectos terapéuticos y beneficiosos son siempre significativamente superiores que la suma de los efectos beneficiosos obtenibles administrando por separado los componentes individuales de la mezcla.

ES 2 280 312 T3

Los datos recogidos en las tablas I, II y III muestran que las muestras de ácidos policosanólicos administradas solas promueven siempre, en ratas que reciben durante 20 días una dieta hipercalórica enriquecida en grasas animales saturadas y colesterol, un efecto sorprendentemente superior que el obtenido con las mezclas de policosanoles correspondientes en:

- restablecer la fluidez de membrana de fantasmas y plaquetas;
- mejorar las defensas antioxidantes del plasma, hígado, cerebro y corazón;
- reducir el aumento excesivo del peso corporal;
- limitar el aumento excesivo de los niveles de triglicéridos y colesterol en plasma.

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en diferentes grupos de pacientes tanto sanos como que padecían uno o más de los muchos trastornos dismetabólicos relacionados con el envejecimiento (aterosclerosis; obesidad y sobrepeso; hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia; hipertensión; diabetes; enfermedades cerebrales degenerativas tales como Alzheimer, Parkinson, demencia senil, pérdida de memoria y similares; estrés y/o depresión; síndromes de la menopausia; hipertrofia de la próstata; osteoporosis; envejecimiento de la piel; paniculopatías (celulitis); alopecia). Se sometió a los pacientes a tratamiento de dietoterapia con las mezclas recogidas en el ejemplo 1 o en el ejemplo 2. Las dosis y tiempos variaron dependiendo de los grupos tratados.

En todos los ensayos clínicos, los efectos terapéuticos beneficiosos obtenibles con la administración de las mezclas recogidas en el ejemplo 1 o en el ejemplo 2 fueron siempre significativamente altas, en la prevención de síntomas de envejecimiento biológico (mejor fluidez de membrana, mejora de las defensas antioxidantes, limitación de excesos de peso) y en la mejora de algunos de los parámetros clínicos sometidos a prueba; por tanto, dichas composiciones pueden utilizarse de manera útil tanto en la prevención del envejecimiento como como coadyuvantes y agentes sinérgicos para mejorar la acción terapéutica de fármacos que se usan ya normalmente en el tratamiento de las enfermedades citadas anteriormente.

Además, dichos aspectos beneficiosos fueron siempre muy superiores que la suma de los efectos obtenibles mediante la administración de los principios activos individuales de las diferentes mezclas.

Por último, estos ensayos clínicos en seres humanos mostraron que la administración de una mezcla de ácidos policosanólicos solos era sorprendentemente más eficaz para prevenir los síntomas bioquímicos del envejecimiento (mejor fluidez de membrana, mejora de las defensas antioxidantes, limitación de excesos de peso, reducción de triglicéridos y colesterol en plasma, etc.) que la administración de la mezcla de los policosanoles correspondientes solos.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas, dietéticas o alimentarias que contienen:

- a) una mezcla lipídica rica en ácidos poliinsaturados y vitaminas, en combinación con;
- b) uno o más terpenos seleccionados de monoterpenos y/o sesquiterpenos;
- c) 1-piperoilpiperidina en forma pura y/o extractos o fracciones purificadas enriquecidas de pimienta negra que la contiene y opcionalmente
- d) uno o más policosanoles y/o ácidos policosanólicos.

2. Composiciones según la reivindicación 1, en las que los monoterpenos se seleccionan de d-limoneno, β -cariofileno, sabineno, borneol, carveol, carvona, eugenol, acetato de eugenol, geraniol, mentol, mirtanol, pineno, β -pineno, timol.

3. Composiciones según la reivindicación 1, en las que los sesquiterpenos se seleccionan de β -ionona, rodinal, ácido abscísico.

4. Composiciones según la reivindicación 1, en las que los policosanoles se seleccionan de octacosanol, triacosanol, tetracosanol, hexacosanol.

5. Composiciones según la reivindicación 1, en las que el ácido policosanólico es ácido montánico.

6. Composiciones según la reivindicación 1, en las que la mezcla lipídica rica en ácidos insaturados se constituye por un aceite seleccionado de aceites de pescado, maíz, soja, girasol, germen de trigo, borraja, grosella roja, onagra, oliva.

7. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene además sales minerales, oligoelementos, aminoácidos, fitosteroles, bioflavonas, extractos vegetales.

8. Composiciones según las reivindicaciones 1-7 como agentes que pueden limitar el aumento del peso corporal y la rigidez de membrana, teniendo actividades hipocolesterolémicas, hipogliceridémicas y antioxidantes.

9. Polvos de lipoproteína que pueden dispersarse en agua constituidos por los componentes a), b), c) y d) según la reivindicación 1 y una proteína soluble en agua.

10. Polvos de lipoproteína según la reivindicación 9, en los que la proteína soluble en agua se selecciona de albúmina, albúmina de huevo, albúmina deslipidada, proteínas de soja, caseínas, gelatinas.

11. Un procedimiento para la preparación de polvos de lipoproteína según las reivindicaciones 9 y 10, que comprende someter a secado por pulverización a una disolución de componentes a), b), c) y d) y una proteína soluble en agua.

12. Polvos de liposacárido que pueden dispersarse en agua constituidos por los componentes a), b), c) y d) según la reivindicación 1 y por un di o polisacárido.

13. Polvos de polisacárido según la reivindicación 12, en los que el di o polisacárido se selecciona de sacarosa, lactosa, almidones, celulosa, quitinas, quitosanos, pectinas, insulina, fibras de celulosa, ciclodextrinas, miel o fracciones de los mismos.

14. Un procedimiento para la preparación de polvos de liposacárido según las reivindicaciones 12 y 13, que comprende someter a secado por pulverización una disolución acuosa de componentes a), b), c) y d) y di o polisacárido.

15. El uso de los polvos de lipoproteína según las reivindicaciones 9 y 10 y de los polvos de liposacárido según las reivindicaciones 12 y 13 para la preparación de productos alimenticios y formulaciones galénicas.

16. Productos alimenticios funcionales que contienen los polvos que pueden dispersarse en agua según las reivindicaciones 9-10 y 12-13.