

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 967 899**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 36/63 (2006.01)

A23L 33/135 (2006.01)

C12Q 1/6809 (2008.01)

A61K 35/741 (2015.01)

C12Q 1/689 (2008.01)

A61K 31/7042 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2018** **PCT/EP2018/080547**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2019** **WO19092068**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2018** **E 18803591 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023** **EP 3706761**

54 Título: **Bioconversión de oleuropeína**

30 Prioridad:

08.11.2017 EP 17200589

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.05.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HORCAJADA, MARIE, NOËLLE;
DUBOUX, STÉPHANE y
POQUET, LAURE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 967 899 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

Bioconversión de oleuropeína

5 Antecedentes

La presente divulgación se refiere en general a composiciones para el mantenimiento o la mejora de la salud de huesos y/o cartílagos. Las composiciones pueden además o alternativamente prevenir, aliviar y/o tratar trastornos del hueso y/o del cartílago. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a la coadministración de oleuropeína y un probiótico o enzima que realiza la bioconversión de la oleuropeína.

La masa ósea evoluciona a lo largo de la vida y está regulada por mecanismos genéticos, mecánicos y hormonales. La adquisición de mineral óseo se produce durante la infancia, y el pico de masa ósea se alcanza en torno a los veinte años. Durante este periodo, la formación ósea supera a la resorción ósea. Más adelante en la vida, y sobre todo en torno a la menopausia o en la población anciana, la masa y la calidad óseas se deterioran debido a un mayor recambio óseo, con una resorción ósea excesiva que conduce a una pérdida gradual de masa, microarquitectura, estructura y resistencia óseas.

El restablecimiento del equilibrio entre la formación y la resorción ósea es importante para mantener el hueso. Este proceso de remodelación ósea está regulado a nivel celular del hueso, lo que implica una estrecha interacción entre las células formadoras de hueso (osteoblastos) y las células que lo reabsorben (osteoclastos). En un adulto sano (hombre o animal), la acción coordinada de los osteoblastos y los osteoclastos mantiene la masa ósea a lo largo del tiempo y garantiza simultáneamente la remodelación del tejido óseo mediante la resorción y la síntesis de hueso de novo.

En un adulto sano, el ritmo de formación de los osteoclastos y los osteoblastos consigue un equilibrio entre la formación y la resorción ósea. Sin embargo, en los individuos osteoporóticos se produce un desequilibrio en el proceso de remodelación ósea que culmina en una pérdida de hueso más rápida que la tasa de formación. Este desequilibrio existe en cierta medida en la mayoría de los individuos a medida que envejecen, pero es mucho más grave y se produce a una edad más temprana en los individuos osteoporóticos. Así, en el hombre y en otros mamíferos, una gran variedad de trastornos está relacionada con un metabolismo anormal de la resorción y la formación óseas, que conduce a un desequilibrio del metabolismo o remodelación ósea.

Además, tanto en el hombre como en los animales, existen muchas afecciones caracterizadas por la necesidad de aumentar la formación ósea. Por ejemplo, las fracturas óseas requieren un crecimiento óseo estimulado para acelerar la reparación completa del hueso. Esta necesidad también está presente en las enfermedades periodontales, las enfermedades metastásicas del hueso, las enfermedades osteolíticas y las condiciones en las que se requiere la reparación del tejido conjuntivo, por ejemplo para la cicatrización o regeneración de defectos o traumatismos del cartílago. La estimulación del crecimiento óseo también es necesaria en el caso del hiperparatiroidismo primario y secundario, así como en la osteoporosis asociada a la diabetes y en la osteoporosis asociada a los glucocorticoides.

Los tratamientos actuales para estimular la formación ósea y/o inhibir la resorción ósea tienen un éxito limitado.

Otro trastorno articular es la artrosis, que es una de las primeras causas de discapacidad en las personas mayores. La artrosis es una enfermedad degenerativa del cartílago articular de la articulación y es la forma más común de artritis, afectando al 10 % de la población adulta. Las principales características de la artrosis son la degradación y pérdida progresivas del cartílago articular, acompañadas de cambios en otras estructuras articulares como la proliferación de la membrana sinovial, la esclerosis y el grosor del hueso subcondral, la formación de osteofitos en el margen articular, la laxitud de los ligamentos y la atrofia muscular, todo lo cual contribuye a los síntomas clínicos de la artrosis. Estos síntomas incluyen dolor intenso, rigidez, pérdida de movilidad articular e incapacidad.

En la actualidad, no existe cura para la artrosis, y el tratamiento es sólo paliativo, con el objetivo de mejorar los síntomas. Por ejemplo, el dolor y la inflamación se tratan con analgésicos (como el paracetamol) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Además, el uso de estos fármacos suele asociarse a efectos secundarios como riesgos gastrointestinales o cardiovasculares.

El documento US2016263139A1 se refiere a fitonutrientes para su uso en el tratamiento o la prevención de la sinovitis.

60 Síntesis

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

La oleuropeína es un polifenol que se encuentra en el fruto, las raíces, el tronco y más particularmente en las hojas de las plantas pertenecientes a la familia de las Oleáceas, y especialmente de la *Olea europaea*. Los actuales

inventores observaron que los datos in vitro generados sobre el metabolismo de los condrocitos obtenían resultados positivos significativos con el metabolito de la oleuropeína hidroxitirosol, que mostraba una eficacia superior en comparación con la oleuropeína. Sin estar obligados por la teoría, basándose en la bibliografía, los presentes inventores creen que la estructura química del hidroxitirosol sugiere que el hidroxitirosol tiene una biodisponibilidad mayor que la oleuropeína. De nuevo, sin estar limitados por la teoría, los presentes inventores creen además que una parte de una dosis de oleuropeína puede absorberse como tal en el nivel superior intestinal y otra parte puede llegar al colon, donde se absorbería principalmente tras su bioconversión en hidroxitirosol y/o un metabolito intermedio como la aglicona de oleuropeína o el acetato de hidroxitirosol.

El aumento de la absorción de un metabolito de la oleuropeína en el colon podría incrementar la biodisponibilidad de la oleuropeína y, por lo tanto, aumentar potencialmente la eficacia de la oleuropeína. A este respecto, la coadministración de oleuropeína con uno o más probióticos que tengan una actividad glucosidasa y/o una actividad de esterasa puede aumentar la presencia de este probiótico en el colon para permitir la degradación in situ de la oleuropeína con el fin de optimizar la absorción y el consiguiente efecto de un metabolito de la misma.

Por consiguiente, en una forma de realización general, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento y prevención de una afección en un individuo, siendo la afección seleccionada del grupo que consiste en (i) pérdida de equilibrio del metabolismo óseo o cartilaginoso, (ii) pérdida de salud ósea o cartilaginosa, (iii) pérdida de movilidad, (iv) sinovitis, y (v) combinaciones de las mismas, en el que la composición comprende oleuropeína y al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glucosidasa, (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa, y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa, comprendiendo la composición una cantidad del al menos un probiótico que es eficaz para lograr un efecto. Así, la composición comprende al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa (por ejemplo una actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glucosidasa (por ejemplo, actividad de β -glucosidasa) y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glucosidasa (por ejemplo, actividad de β -glucosidasa) y un segundo probiótico con actividad de esterasa. Por ejemplo, el composicion puede ser una composición para ser co-administrado con oleuropeína, por ejemplo, una cantidad eficaz de oleuropeína. El al menos un probiótico forma un metabolito de oleuropeína seleccionado del grupo que consiste en aglicona de oleuropeína, acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol, ácido elenólico y mezclas de los mismos, y la oleuropeína y el metabolito de oleuropeína proporcionan el efecto terapéutico y/o el efecto profiláctico durante una duración mayor que la que se obtendría mediante la administración del metabolito de oleuropeína por sí solo.

Por ejemplo, la invención puede proporcionar una composición para su uso en el tratamiento y prevención de una afección en un individuo, siendo la afección seleccionada del grupo que consiste en (i) pérdida del equilibrio del metabolismo óseo o cartilaginoso, (ii) pérdida de la salud ósea o cartilaginosa, (iii) pérdida de movilidad, (iv) sinovitis, y(v) combinaciones de las mismas, en donde la composición comprende una combinación de oleuropeína y al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene tanto actividad de β -glucosidasa como actividad de esterasa, y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, comprendiendo la composición una cantidad de la combinación que es eficaz para lograr un efecto.

En una forma de realización, la composición es para uso en el tratamiento o la prevención de la pérdida de movilidad, donde el individuo es un adulto mayor con una condición seleccionada del grupo que consiste en fragilidad, prefragilidad, sarcopenia, recuperación de sarcopenia, osteoporosis, osteoartritis, desnutrición, riesgo de desnutrición, en rehabilitación, rehabilitación programada para el próximo año, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el adulto mayor puede ser una persona de edad avanzada.

En una forma de realización, la composición se utiliza en el tratamiento o la prevención de la pérdida del equilibrio del metabolismo óseo, cuando el individuo padece una afección seleccionada del grupo que consiste en osteoporosis, enfermedad de Paget, osteólisis adyacente a una prótesis, enfermedad ósea metastásica, hipertiroidismo, hipercalcemia debida a un cáncer, mielomas múltiples, enfermedad periodontal, osteoartritis, osteopenia, déficit óseo resultante de una fractura, curación de fracturas y combinaciones de las mismas.

En una forma de realización, la composición es para uso en el tratamiento de la sinovitis en un individuo que la necesita, o la degradación del cartílago articular subsiguiente a la sinovitis en un individuo que tiene o se está recuperando de una sinovitis, en donde la sinovitis está asociada con una afección seleccionada del grupo que consiste en lupus, gota, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de osteocondritis, osteoartrosis y combinaciones de las mismas.

El al menos un probiótico en la composición de la invención forma un metabolito de oleuropeína seleccionado del grupo que consiste en aglicona de oleuropeína, acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol, ácido elenólico y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el al menos un probiótico de la composición puede formar un metabolito de oleuropeína seleccionado del grupo que consiste en aglicona de oleuropeína, ácido elenólico y mezclas de los

mismos.

En otra forma de realización, la divulgación proporciona una composición que no define la invención reivindicada, para la potenciación de un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico de la oleuropeína en un individuo, la composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o enzima seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa o una β -glucosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico que tenga tanto actividad de β -glucosidasa como actividad de esterasa o una enzima que tenga tanto actividad de β -glucosidasa como actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tenga actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tenga actividad de esterasa (v) un probiótico con actividad de β -glucosidasa y una esterasa, (vi) una β -glucosidasa y un probiótico con actividad de esterasa y (vii) una β -glucosidasa y una esterasa, comprendiendo la composición una cantidad del al menos un probiótico o enzima que sea eficaz para lograr un efecto en el individuo. Por ejemplo, la composición para potenciar un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico de la oleuropeína en un individuo puede comprender al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glucosidasa, (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa. El al menos un probiótico de la composición de la divulgación puede formar un metabolito de oleuropeína seleccionado del grupo que consiste en aglicona de oleuropeína, acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol, ácido elenólico y mezclas de los mismos. La oleuropeína y el metabolito de oleuropeína pueden proporcionar el efecto terapéutico y/o el efecto profiláctico durante un período más largo que el que se obtendría mediante la administración del metabolito de oleuropeína por sí solo.

Las personas sanas disfrutan de los beneficios dietéticos de los polifenoles de las aceitunas. Las aceitunas gozan de gran aceptación entre los consumidores como alimento saludable. La generación de metabolitos de polifenoles de aceituna en alimentos y bebidas es beneficiosa para las personas sanas, por ejemplo cuando los metabolitos proporcionan una mayor biodisponibilidad y eficacia de los polifenoles de aceituna. En otra forma de realización, la divulgación proporciona, pero no como parte de la invención reivindicada, el uso no terapéutico de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o enzima seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa o una β -glucosidasa, (ii) un probiótico que tenga actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico que tenga tanto actividad de β -glucosidasa como actividad de esterasa o una enzima que tenga tanto actividad de β -glucosidasa como actividad de esterasa (iv) un primer probiótico con actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa, (v) un probiótico con actividad de β -glucosidasa y una esterasa, (vi) una β -glucosidasa y un probiótico con actividad de esterasa y (vii) una β -glucosidasa y una esterasa, comprendiendo la composición una cantidad de al menos un probiótico o enzima eficaz para lograr un efecto. Por ejemplo, la divulgación puede proporcionar el uso no terapéutico de una composición que comprende al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene tanto actividad de β -glucosidasa como actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa.

En una forma de realización, la composición debe coadministrarse con oleuropeína, por ejemplo una cantidad eficaz de oleuropeína.

En una forma de realización, la composición comprende oleuropeína, por ejemplo en una cantidad eficaz.

En una forma de realización, el probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa tiene actividad de β -glucosidasa.

En una forma de realización, la enzima β -glucosidasa es una β -glucosidasa.

En una forma de realización, la composición de la invención es para administración oral. La composición puede comprender además un excipiente o un portador farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización, la al menos enzima en la composición de la divulgación comprende una β -glucosidasa. Por ejemplo, la al menos una enzima puede seleccionarse del grupo que consiste en una enzima sin actividad de esterasa, una enzima con actividad de esterasa y una mezcla de las mismas.

En una forma de realización, el al menos un probiótico en la composición de la invención comprende un probiótico con actividad de β -glucosidasa. Por ejemplo, el al menos un probiótico con actividad de β -glucosidasa puede seleccionarse del grupo que consiste en un probiótico sin actividad de esterasa, un probiótico con actividad de esterasa y una mezcla de los mismos.

En una forma de realización, la composición de la invención es un producto alimenticio o bebida.

En una forma de realización, la composición es un suplemento nutricional.

En una forma de realización, la composición de la invención comprende además un componente seleccionado del grupo que consiste en proteínas, hidratos de carbono, grasas y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, la composición de la invención comprende además un aditivo alimentario seleccionado del grupo que consiste en acidulantes, espesantes, tampones o agentes para el ajuste del pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, agentes saborizantes, minerales, agentes osmóticos, conservantes, estabilizantes, azúcares, edulcorantes, texturizantes, vitaminas, minerales y combinaciones de los mismos.

La presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir el deterioro de la movilidad en un adulto mayor. El método comprende administrar oralmente al adulto mayor una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o enzima seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa o una β -glicosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa o una enzima con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa, (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa, (v) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico con actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el método puede comprender administrar por vía oral al adulto mayor una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o enzima seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa o una β -glicosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa, (v) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico con actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el método puede comprender administrar por vía oral al adulto mayor una cantidad eficaz de una composición que comprenda al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tenga actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tenga actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tenga tanto actividad de β -glicosidasa como actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tenga actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tenga actividad de esterasa. Por ejemplo, el método puede comprender la administración oral al adulto mayor de una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa.

Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos 1, 30, 35, 37, 39, 40, 41, 45, 48, 50, 53, 80–82, 95–97 de esta descripción, deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

En una forma de realización, el adulto mayor es una persona de edad avanzada.

En una forma de realización, el adulto mayor tiene una condición seleccionada del grupo que consiste en fragilidad, prefragilidad, sarcopenia, recuperándose de sarcopenia, osteoporosis, osteoartritis, desnutrición, en riesgo de desnutrición, en rehabilitación, programado para someterse a rehabilitación en el próximo año, y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, la composición se administra diariamente durante al menos un mes.

En una forma de realización, el al menos un probiótico forma un metabolito de oleuropeína seleccionado del grupo que consiste en aglicona de oleuropeína, acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol, ácido elenólico y mezclas de los mismos.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método para estimular la formación ósea y/o inhibir la resorción ósea en un individuo que tiene una afección que comprende un desequilibrio entre la formación ósea y la resorción ósea. El método comprende administrar oralmente al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un probiótico o enzima seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa o una β -glicosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa o una enzima con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa, (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa, (v) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico con actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el método puede comprender administrar oralmente al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o enzima seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa o una β -glicosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa o una enzima con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa, (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa, (v) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico con actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el método puede comprender la administración oral al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos

un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa. Por ejemplo, el método puede comprender la administración oral al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa.

En una forma de realización, la afección se selecciona del grupo que consiste en osteoporosis, enfermedad de Paget, osteólisis adyacente a una prótesis, una enfermedad ósea metastásica, hipertiroidismo, hipercalcemia debida a un cáncer, mielomas múltiples, una enfermedad periodontal, osteoartritis, osteopenia, un déficit óseo resultante de una fractura, curación de una fractura y combinaciones de las mismas.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la sinovitis en un individuo que la necesita, de prevención de la sinovitis en un individuo con riesgo de padecerla, o de tratamiento o prevención de la degradación del cartílago articular subsiguiente a la sinovitis en un individuo que padece sinovitis o que se está recuperando de la misma. El método comprende administrar oralmente al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un probiótico o enzima seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa o una β -glicosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa o una enzima con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa, (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa, (v) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico con actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el método puede comprender la administración oral al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o enzima seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glicosidasa o una β -glicosidasa, (ii) un probiótico con actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa o una enzima con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa, (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa, (v) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico con actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el método puede comprender la administración oral al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa. Por ejemplo, el método puede comprender la administración oral al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glicosidasa, (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa.

En una forma de realización, la sinovitis está asociada con una afección seleccionada del grupo que consiste en lupus, gota, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de osteocondritis, osteoartritis y combinaciones de las mismas.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o tratar la degradación del cartílago en un individuo. El método comprende administrar oralmente al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un probiótico o enzima seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa o una β -glicosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa o una enzima con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa, (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa, (v) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico con actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el método puede comprender administrar oralmente al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o enzima seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa o una β -glicosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa o una enzima con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa, (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa, (v) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico con actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa. El método puede comprender la administración oral al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprenda al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa. Por ejemplo, el método puede comprender la administración oral al individuo de una cantidad eficaz de

una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona una composición para ser coadministrada con oleuropeína, la composición que comprende al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad tanto de β -glicosidasa como de esterasa y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa. La composición comprende una cantidad del al menos un probiótico que es eficaz para lograr un efecto seleccionado del grupo que consiste en (i) mantener o restaurar el equilibrio del metabolismo óseo o cartilaginoso, (ii) mantener o mejorar la salud ósea o cartilaginosa, (iii) mantener o mejorar la movilidad en un adulto mayor, (iv) tratar o prevenir la sinovitis, y (v) combinaciones de los mismos.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende una combinación de oleuropeína y al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico con actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico con actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico con actividad de esterasa. La composición comprende una cantidad de la combinación que es eficaz para lograr un efecto seleccionado del grupo que consiste en mantener o restablecer el equilibrio del metabolismo óseo o cartilaginoso, (ii) mantener o mejorar la salud ósea o cartilaginosa, (iii) mantener o mejorar la movilidad en un adulto mayor, (iv) tratar o prevenir la sinovitis, y (v) combinaciones de los mismos.

Se divulga, pero no forma parte de la invención reivindicada, un método de elaboración de una composición para lograr un efecto seleccionado del grupo que consiste en (i) mantener o restaurar el equilibrio del metabolismo óseo o cartilaginoso, (ii) mantener o mejorar la salud ósea o cartilaginosa, (iii) mantener o mejorar la movilidad en un adulto mayor, (iv) tratar o prevenir la sinovitis, y (v) combinaciones de los mismos. El método comprende añadir una cantidad eficaz de una combinación de oleuropeína y al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tenga actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tenga actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tenga tanto actividad de β -glicosidasa como actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tenga actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tenga actividad de esterasa, a al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en proteínas, hidratos de carbono y grasas.

Se divulga, pero no forma parte de la invención reivindicada, un método de elaboración de una composición para conseguir un efecto seleccionado del grupo que consiste en (i) mantener o restablecer el equilibrio del metabolismo óseo o cartilaginoso, (ii) mantener o mejorar la salud ósea o cartilaginosa, (iii) mantener o mejorar la movilidad en un adulto mayor, (iv) tratar o prevenir la sinovitis, y (v) combinaciones de los mismos, en el que la composición se va a coadministrar con oleuropeína. El método comprende añadir una cantidad eficaz de al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tenga actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tenga actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tenga tanto actividad de β -glicosidasa como actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tenga actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tenga actividad de esterasa, a al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en proteínas, hidratos de carbono y grasas.

En una forma de realización, el método comprende además añadir al menos un ingrediente un aditivo alimentario seleccionado del grupo que consiste en acidulantes, espesantes, tampones o agentes para el ajuste del pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, excipientes, agentes de sabor, minerales, agentes osmóticos, un soporte farmacéuticamente aceptable, conservantes, estabilizantes, azúcares, edulcorantes, texturizantes, vitaminas, minerales y combinaciones de los mismos.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método para potenciar un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico de la oleuropeína en un individuo. El método comprende administrar oralmente al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene tanto actividad de β -glicosidasa como actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa al individuo. El al menos un probiótico se administra al individuo en la misma composición que la oleuropeína, de modo que el al menos un probiótico y la oleuropeína se administran simultáneamente. El al menos un probiótico puede administrarse al individuo en una composición separada de la oleuropeína.

El al menos un probiótico forma un metabolito de oleuropeína seleccionado del grupo que consiste en aglicona de oleuropeína, acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol, ácido elenólico y mezclas de los mismos; y la oleuropeína y el metabolito de oleuropeína proporcionan el efecto terapéutico y/o el efecto profiláctico durante una duración mayor que la que se obtendría mediante la administración del metabolito de oleuropeína por sí solo.

Una ventaja de una o más formas de realización proporcionadas por la presente divulgación es la movilidad en individuos envejecidos, frágiles o prefrágiles, por ejemplo tales individuos que se están recuperando de rehabilitación o en riesgo de sarcopenia, y particularmente beneficios óseos y articulares en tales individuos.

5 Otra ventaja de una o más formas de realización proporcionadas por la presente divulgación es tratar o prevenir la osteopenia (pérdida leve de masa ósea), promover el crecimiento óseo en individuos jóvenes, y/o tratar o prevenir trastornos relacionados con una relación desequilibrada entre la formación ósea y la resorción ósea.

10 Otra ventaja de una o más formas de realización proporcionadas por la presente divulgación es estimular la formación ósea o inhibir la resorción ósea en un sujeto que padece osteoporosis, osteólisis adyacente a una prótesis, enfermedad periodontal, osteoartritis y/u osteopenia.

15 Otra ventaja de una o más formas de realización proporcionadas por la presente divulgación es mejorar la formación ósea y/o el anabolismo del cartílago; prevenir o tratar la degradación del cartílago; y/o limitar la sinovitis y la subsiguiente degradación del cartílago articular (osteoartritis) durante el envejecimiento.

20 Una ventaja adicional de una o más formas de realización proporcionadas por la presente divulgación es aumentar la eficacia potencial de la oleuropeína tras su ingesta oral, aumentando su biodisponibilidad mediante la mejora de su absorción en el colon y proporcionando así eficacia de al menos dos sitios de absorción y al menos dos compuestos circulantes, a saber, el compuesto original y uno o más metabolitos (por ejemplo, eficacia dual). Esto conduce a un mayor efecto protector.

25 Otra ventaja de una o más formas de realización proporcionadas por la presente divulgación es llevar a cabo la bioconversión en la porción de oleuropeína que llega al colon después de la absorción parcial de oleuropeína en el intestino delgado; se espera una mayor absorción de ácido 3,4-dihidroxifenoletanol-elenólico (también conocido como aglicona de oleuropeína y 3,4-DHPEA-EA) y/o hidroxitirosol y/o acetato de hidroxitirosol y/o ácido elenólico en el colon.

30 Otra ventaja de una o más formas de realización proporcionadas por la presente divulgación es proporcionar una mayor duración del efecto terapéutico de una dosis de oleuropeína, posiblemente proporcionando una absorción prolongada en el tiempo en donde la oleuropeína o un metabolito de la misma se absorbe en dos niveles diferentes: intestino delgado y colon. Dado que los metabolitos se generan más rápidamente debido a la administración conjunta de oleuropeína y probióticos o enzimas, el inicio de su biodisponibilidad puede ser más rápido, lo que
35 conduce a un período global de absorción más prolongado.

Otra ventaja de una o más formas de realización proporcionadas por la presente divulgación es potenciar la microflora de un individuo anciano.

40 Una ventaja adicional de una o más formas de realización proporcionadas por la presente divulgación es disminuir la dosis de ingesta de oleuropeína logrando la misma eficacia.

En el presente documento se describen características y ventajas adicionales que se desprenderán de las siguientes Figuras y de la Descripción Detallada.

45 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra la estructura química de la oleuropeína.

50 La FIG. 2 muestra la bioconversión de la oleuropeína por la microflora.

Descripción detallada

Definiciones

55 A continuación se ofrecen algunas definiciones. No obstante, las definiciones pueden encontrarse en la sección "Formas de realización" que figura a continuación, y el encabezamiento "Definiciones" no significa que lo expuesto en la sección "Formas de realización" no sean definiciones.

60 Los probióticos son microorganismos que, administrados en cantidades adecuadas, aportan beneficios para la salud del huésped.

65 Todos los porcentajes expresados aquí son en peso del peso total de la composición a menos que se exprese lo contrario. Tal como se utiliza en el presente documento, se entiende que "aproximadamente", "aproximadamente" y "sustancialmente" se refieren a números en un intervalo de numerales, por ejemplo el intervalo de -10 % a + 10 % del número de referencia, preferentemente -5 % a +5 % del número de referencia, más preferentemente -1 % a +1

% del número de referencia, más preferentemente -0,1 % a +0,1 % del número de referencia. Debe entenderse que todos los intervalos numéricos aquí incluidos incluyen todos los números enteros, enteros o fracciones, dentro del intervalo. Además, estos intervalos numéricos deben interpretarse como soporte de una reivindicación dirigida a cualquier número o subconjunto de números dentro de ese intervalo. Por ejemplo, una divulgación de 1 a 10 debe interpretarse como soporte de un rango de 1 a 8, de 3 a 7, de 1 a 9, de 3,6 a 4,6, de 3,5 a 9,9, y así sucesivamente.

Tal como se utilizan en la presente divulgación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un componente” o “el componente” incluye dos o más componentes.

Las palabras “comprende”, “comprende” y “que comprende” deben interpretarse de forma inclusiva y no exclusiva. Del mismo modo, los términos “incluir”, “incluyendo” y “o” deben interpretarse como inclusivos, a menos que dicha interpretación esté claramente prohibida por el contexto. No obstante, las composiciones divulgadas en el presente documento pueden carecer de cualquier elemento que no se divulgue específicamente en el presente documento. Por lo tanto, la divulgación de una forma de realización utilizando el término “que comprende” incluye la divulgación de formas de realización “que consisten esencialmente en” y “que consisten en los componentes identificados”. Una composición “que consiste esencialmente en” contiene al menos el 50 % en peso de los componentes referenciados, preferentemente al menos el 75 % en peso de los componentes referenciados, más preferentemente al menos el 85 % en peso de los componentes referenciados, más preferentemente al menos el 95 % en peso de los componentes referenciados.

El término “y/o” utilizado en el contexto de “X y/o Y” debe interpretarse como “X”, o “Y”, o “X e Y”. Cuando se utilicen en el presente documento, los términos “ejemplo” y “como”, en particular cuando vayan seguidos de una enumeración de términos, son meramente ejemplificativos e ilustrativos y no deben considerarse exclusivos ni exhaustivos. Tal como se utilizan en el presente documento, “asociado con” y “vinculado a” significan que ocurren simultáneamente, preferentemente significa causado por la misma afección subyacente, y más preferentemente significa que una de las afecciones identificadas está causada por la otra afección identificada.

En el contexto de la presente divulgación, el término individuos no se limita a los seres humanos. Puede tratarse, por ejemplo, de personas, ganado o animales de compañía.

Los términos “alimento”, “producto alimenticio” y “composición alimenticia” se refieren a un producto o composición destinado a ser ingerido por un individuo, como un ser humano, y que le proporciona al menos un nutriente. Las composiciones de la presente divulgación, incluidas las numerosas formas de realización descritas en el presente documento, pueden comprender, consistir o consistir esencialmente en los elementos descritos en el presente documento, así como en cualquier ingrediente, componente o elemento adicional u opcional descrito en el presente documento o útil de otro modo en una dieta.

“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 ralentiza el desarrollo de una afección o trastorno patológico específico) como el tratamiento curativo, terapéutico o modificador de la enfermedad, incluidas las medidas terapéuticas que curan, ralentizan, atenúan 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 con sospecha de haber contraído una enfermedad, así como de pacientes enfermos o a los que se les ha diagnosticado una enfermedad o trastorno médico. El término no implica necesariamente que un sujeto sea tratado hasta su total recuperación. 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 se refieren a la potenciación o mejora de una o más medidas profilácticas o terapéuticas primarias. Los términos “tratamiento”, “tratar” y “aliviar” también incluyen el tratamiento dietético de una enfermedad o afección o el tratamiento dietético para la profilaxis o prevención de una enfermedad o afección. Un tratamiento puede estar relacionado con el paciente o con el médico.

Las referencias a métodos de tratamiento en el párr. 68 de esta descripción, deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

El término “anciano” en el contexto de un ser humano significa una edad desde el nacimiento de al menos 60 años, preferentemente por encima de 63 años, más preferentemente por encima de 65 años, y más preferentemente por encima de 70 años. El término “adulto mayor” en el contexto de un ser humano significa una edad desde el nacimiento de al menos 45 años, preferentemente por encima de 50 años, más preferentemente por encima de 55 años, e incluye a las personas de edad avanzada.

La “sarcopenia” se define como la pérdida de masa muscular y funcionalidad asociada a la edad (incluida la fuerza muscular y la velocidad de la marcha).

Tal como se utiliza en el presente, la “fragilidad” se define como un estado clínicamente reconocible de mayor

vulnerabilidad resultante de la disminución asociada al envejecimiento de la reserva y la función a través de múltiples sistemas fisiológicos de tal manera que la capacidad para hacer frente a factores estresantes cotidianos o agudos se ve comprometida. En ausencia de un estándar cuantitativo establecido, la fragilidad ha sido definida operacionalmente por Fried et al. como el cumplimiento de tres de los cinco criterios fenotípicos que indican un compromiso energético: (1) debilidad (fuerza de agarre en el 20 % más bajo de la población al inicio del estudio, ajustado por sexo e índice de masa corporal), (2) poca resistencia y energía (agotamiento autodeclarado asociado a V02 máx), (3) lentitud (20 % más bajo de la población al inicio del estudio, basado en el tiempo para caminar 15 pies, ajustado por sexo y altura de pie), (4) baja actividad física (puntuación ponderada de kilocalorías gastadas por semana al inicio del estudio, quintil más bajo de actividad física identificado para cada sexo; por ejemplo, menos de 383 kcal/semana para los hombres y menos de 270 kcal/semana para las mujeres), y/o pérdida de peso involuntaria (10 libras en el último año). Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al., "Frailty in older adults: evidence for a phenotype." J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 56(3):M146-M156 (2001). Un estadio de prefragilidad, en el que uno o dos de estos criterios están presentes, identifica un alto riesgo de progresar a la fragilidad.

Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad eficaz" 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", "potenciado" y similares se refieren a los efectos de la composición aquí descrita, a saber, una composición que comprende oleuropeína y un probiótico capaz de bioconvertir la oleuropeína, en relación con una composición que carece del probiótico pero que es idéntica en todo lo demás.

Formas de realización

La FIG. 1 muestra la estructura química de la oleuropeína. La oleuropeína es un éster heterosídico de 3,4-dihidroxifeniletanol (también conocido como hidroxitirosol, etiquetado como "A" en la FIG. 1) y ácido elenólico (etiquetado como "B" en la FIG. 1) que contiene una molécula de glucosa (etiquetada como "C" en la FIG. 1). El mecanismo de absorción de la oleuropeína no está claro. No obstante, la oleuropeína resiste la degradación en el tracto gastrointestinal superior y en el intestino delgado, por lo que al menos una parte de una dosis de oleuropeína llegará al colon. La microflora del colon puede entonces realizar la bioconversión de esta oleuropeína.

Como se muestra en la FIG. 2, la deglicosilación convierte la oleuropeína en aglicona de oleuropeína (también conocida como ácido 3,4-dihidroxifeniletanol-elenólico o "3,4-DH-PEA-EA"). A continuación, la hidrólisis (por ejemplo, por una esterasa) puede formar acetato de hidroxitirosol y/o ácido elenólico, y la hidrólisis posterior puede formar hidroxitirosol a partir del acetato de hidroxitirosol.

Según la bibliografía, la oleuropeína aglicona se absorbe 2,2 veces menos que el hidroxitirosol, pero 13,5 veces más que la oleuropeína. La oleuropeína aglicona se elimina más lentamente del plasma que el hidroxitirosol y la oleuropeína. Además, la oleuropeína aglicona tiene una actividad antioxidante comparable a la del ácido cafeico, la oleuropeína y el hidroxitirosol.

La absorción del hidroxitirosol es mayor que la de la oleuropeína y la aglicona de oleuropeína, y la absorción del acetato de hidroxitirosol es incluso mayor que la del hidroxitirosol. A este respecto, el acetato de hidroxitirosol es más soluble en las fases lipofílicas que el hidroxitirosol debido a la presencia del grupo éster en el acetato de hidroxitirosol. Los presentes inventores creen que esta mayor lipofilia sugiere que el acetato de hidroxitirosol se absorbe mejor a través de las monocapas de células epiteliales intestinales que el hidroxitirosol libre.

La oleuropeína puede absorberse como tal en el tracto gastrointestinal superior o puede llegar al colon, donde se absorbería principalmente tras su bioconversión en aglicona de oleuropeína, acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol y/o ácido elenólico. Sin embargo, no está bien definida la proporción de oleuropeína que no se absorbe en el tracto gastrointestinal superior y que, por tanto, llega al colon para su posterior metabolismo tras la bioconversión. Por lo tanto, sin estar limitados por la teoría, los presentes inventores creen que aumentar la absorción de oleuropeína o un derivado de la misma en el colon puede aumentar la eficacia potencial de la oleuropeína tras la ingesta oral y, por lo tanto, aumentar su biodisponibilidad. De hecho, la absorción mejorada de oleuropeína o un derivado de la misma en el colon podría proporcionar eficacia de al menos dos sitios de absorción y de al menos dos compuestos circulantes, a saber, el compuesto original y uno o más metabolitos (por ejemplo, eficacia dual).

Específicamente, la coadministración de oleuropeína con uno o más probióticos que tengan actividad de β -glucosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa) y/o actividad de esterasa, puede aumentar la presencia de probióticos en el colon y permitir así la degradación in situ de la oleuropeína a fin de optimizar la absorción y el consiguiente efecto de la oleuropeína. Por ejemplo, un probiótico que tenga actividad de β -glucosidasa, preferentemente actividad de β -glucosidasa (y preferentemente no actividad de esterasa) puede convertir la oleuropeína en aglicona de oleuropeína en el colon. Un probiótico con actividad de β -glucosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa) y actividad de esterasa puede convertir la oleuropeína en acetato de hidroxitirosol y/o hidroxitirosol y/o ácido elenólico en el colon. Establecer y/o aumentar la presencia de tales microorganismos en el colon puede potenciar el efecto de la administración de oleuropeína, proporcionando así una absorción prolongada en el tiempo con oleuropeína (por ejemplo, absorción a dos niveles diferentes: intestino delgado, colon), por ejemplo

absorción que se prolonga en relación con el hidroxitirosol por sí mismo que proporciona un pico de absorción más agudo.

Por consiguiente, un aspecto de la presente divulgación es un método para mantener o restaurar el equilibrio del metabolismo óseo estimulando la formación ósea y/o previniendo la resorción ósea. Otro aspecto de la presente divulgación es un método para tratar o prevenir un trastorno relacionado con la renovación del cartílago mediante la estimulación del anabolismo del cartílago a través de la inhibición o disminución de la degradación del cartílago. Otro aspecto de la presente divulgación es un método de prevención o tratamiento de un trastorno óseo (por ejemplo, un trastorno asociado con una relación desequilibrada entre formación ósea y resorción ósea, como la osteoporosis) o para mantener la salud ósea. Otros aspectos de la presente divulgación incluyen un método para estimular la formación ósea y/o el anabolismo del cartílago durante un periodo de crecimiento de un individuo joven, estimular la formación ósea y/o el anabolismo del cartílago en adultos con el fin de aumentar la masa ósea máxima (por ejemplo, en mujeres perimenopáusicas, adultos sanos, adultos sanos que envejecen y adultos que son preosteoartríticos), un método para tratar o prevenir la pérdida ósea que se produce con el envejecimiento (osteopenia), un método para tratar una deficiencia ósea resultante de una fractura y un método para tratar o prevenir la sinovitis (por ejemplo, sinovitis asociada con lupus, gota o artritis como una o más de las siguientes: artritis reumatoide, osteoartritis, osteocondritis y osteoartrosis).

En algunas formas de realización, la composición se administra para tratar o prevenir el deterioro de la movilidad en un adulto mayor, por ejemplo, manteniendo o mejorando la funcionalidad articular (por ejemplo, la funcionalidad ósea y/o la funcionalidad del cartílago). El adulto mayor puede tener una afección seleccionada del grupo que consiste en fragilidad, prefragilidad, sarcopenia, recuperación de sarcopenia, osteoporosis, osteoartritis, malnutrición, riesgo de malnutrición, rehabilitación en curso, rehabilitación programada (por ejemplo, en el próximo año, preferentemente en los próximos seis meses, más preferentemente en el próximo mes), y combinaciones de las mismas.

Los métodos comprenden administrar por vía oral una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa) con actividad de esterasa o sin actividad de esterasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa con actividad de β -glicosidasa o sin actividad de β -glicosidasa, (iii) un probiótico que tenga tanto actividad de β -glicosidasa como actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tenga actividad de β -glicosidasa con actividad de esterasa o sin actividad de esterasa y un segundo probiótico que tenga actividad de esterasa con actividad de β -glicosidasa o sin actividad de β -glicosidasa a un individuo, preferentemente un humano. Opcionalmente, la composición puede contener probióticos adicionales que no tengan actividad de β -glicosidasa o actividad de esterasa.

El individuo puede estar en riesgo de padecer el trastorno o la afección, en cuyo caso la cantidad eficaz de la composición es una dosis profilácticamente eficaz; o el individuo puede padecer el trastorno o la afección, en cuyo caso la cantidad eficaz de la composición es una dosis terapéuticamente eficaz. En algunas formas de realización, los métodos comprenden la identificación del individuo como portador de la enfermedad o en riesgo de padecerla antes de la administración.

Por ejemplo, el al menos un probiótico puede pertenecer al género *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Lactococcus* o *Streptococcus*, por ejemplo *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* (por ejemplo *L. paracasei* LMG 9192), *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus plantarum* por ejemplo *L. plantarum* LMG 6907), *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* o sus mezclas. Por ejemplo, el probiótico puede seleccionarse del grupo formado por *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* o sus mezclas. Ejemplos no limitativos de cepas adecuadas incluyen *B. longum* ATCC BAA-999, *B. longum* CNCM 1-2618, *B. animalis* CNCM 1-3446, *S. thermophilus* CNCM 1-3915, *Lactobacillus paracasei* CNCM 1-2116, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Lactobacillus johnsonii* CNCM 1-1225 y *Lactococcus lactis* CNCM 1-4154.

B. longum ATCC BAA-999 está disponible públicamente en ATCC.

B. longum CNCM 1-2618, también llamado NCC 2705, fue depositado en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM), Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F-75724 PARIS Cedex 15, Francia, el 29 de enero de 2001 y recibió el número de depósito 1-2618.

B. animalis CNCM 1-3446, también denominado NCC 2818, fue depositado en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM), Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F-75724 PARIS Cedex 15, Francia, el 7 de

junio de 2005 y recibió el número de depósito 1–3446.

S. thermophilus CNCM 1–3915, también denominado NCC 2496, fue depositado en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM), Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F–75724 PARIS Cedex 15, Francia, el 5 de febrero de 2008 y recibió el número de depósito 1–3915.

Lactobacillus paracasei CNCM 1–2116, también denominado NCC 2461, fue depositado en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM), Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F–75724 PARIS Cedex 15, Francia, el 12 de enero de 1999 y se le asignó el número de depósito 1–2116.

El Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724, también denominado NCC 4007, fue depositado en el Centro General de Colecciones de Cultivos Microbiológicos de China, en Pekín, en octubre de 2004 y recibió el número de depósito 1.3724.

Lactobacillus johnsonii CNCM 1–1225, también denominada La1, fue depositada en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM), Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F–75724 PARIS Cedex 15, Francia, el 30 de junio de 1992 y se le asignó el número de depósito 1–1225.

Lactococcus lactis CNCM 1–4154, también denominado NCC 2287, fue depositado en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM), Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F–75724 PARIS Cedex 15, Francia, el 24 de abril de 2009 y recibió el número de depósito 1–4154.

La presente divulgación no se limita a una forma de realización específica del al menos un probiótico, y el probiótico puede ser cualquier microorganismo no nocivo que tenga actividad de β -glicosidasa y/o actividad de esterasa. Dichos microorganismos pueden identificarse mediante uno o más de los siguientes procedimientos: identificación de la cepa probiótica mediante análisis genómico in silico en una pluralidad de cepas, evaluación de la bioconversión in vitro de la oleuropeína por la cepa probiótica (deglicosilación y/o hidrólisis microbiana), determinar si la cepa probiótica mejora la biodisponibilidad de la oleuropeína (opcionalmente, determinar el efecto de la matriz portadora), evaluar la eficacia in vitro utilizando cultivos primarios de condrocitos y osteoblastos, y/o utilizar un ensayo clínico para investigar el efecto de la oleuropeína y la cepa probiótica en la salud ósea y articular.

El al menos un probiótico forma un metabolito de oleuropeína seleccionado del grupo que consiste en aglicona de oleuropeína, acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol, ácido elenólico y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el al menos un probiótico comprende primero y segundo probióticos que forman diferentes metabolitos de oleuropeína entre sí y/o diferentes cantidades de uno o más de los metabolitos de oleuropeína entre sí.

En una forma de realización, la composición se administra al individuo durante un período de tiempo de al menos un mes; preferentemente al menos dos meses, más preferentemente al menos tres, cuatro, cinco o seis meses; lo más preferentemente durante al menos un año. Durante el periodo de tiempo, la composición puede administrarse al individuo al menos un día a la semana; preferentemente al menos dos días a la semana, más preferentemente al menos tres, cuatro, cinco o seis días a la semana; lo más preferentemente siete días a la semana. La composición puede administrarse en una dosis única al día o en múltiples dosis separadas al día.

En una forma de realización alternativa, la oleuropeína y el probiótico pueden administrarse secuencialmente en composiciones separadas. El término “secuencialmente” significa que la oleuropeína y el probiótico se administran de forma sucesiva, de manera que la oleuropeína se administra en un primer momento sin el probiótico, y el probiótico se administra en un segundo momento posterior al primero sin la oleuropeína. El tiempo entre las administraciones secuenciales puede ser, por ejemplo, uno o varios segundos, minutos u horas en el mismo día; uno o varios días o semanas en el mismo mes; o uno o varios meses en el mismo año. El orden de administración secuencial puede invertirse.

Además, a este respecto, “coadministración” de oleuropeína y al menos un probiótico o enzima significa que el al menos un probiótico o enzima se administra a un individuo que ha consumido oleuropeína y/o consumirá oleuropeína y no significa necesariamente que se administren al mismo tiempo en la misma composición. Aunque se prefiere la administración simultánea, la presente divulgación no se limita a esta forma de realización. Si la oleuropeína y el probiótico o la enzima están incluidos en la misma composición, la oleuropeína puede aislarse del probiótico o la enzima para evitar la fermentación de la oleuropeína durante el almacenamiento. Por ejemplo, el probiótico o la enzima pueden encapsularse por separado de la oleuropeína. Preferentemente, el probiótico o la enzima sólo reaccionan con la oleuropeína tras su administración, por ejemplo en el tracto digestivo del individuo.

En algunas formas de realización, la composición se utiliza en uno de los métodos descritos en las publicaciones de solicitudes de patentes U.S. Nros. 2016/0045519 y 2016/0120891 y la publicación internacional de solicitud de patente N.º WO 2015/055468.

La cantidad eficaz de la composición varía con la composición particular, la edad y la condición del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando. No obstante, en una forma de realización general, la

composición puede administrarse al individuo en una cantidad que proporcione de 0,01 mg a 2 g de oleuropeína al día, preferentemente de 0,1 mg a 1 g de oleuropeína al día, y más preferentemente de 1 mg a 200 mg de oleuropeína al día; y la composición puede administrarse al individuo en una cantidad que proporcione de 10^5 a 10^{12} unidades formadoras de colonias (ufc) del probiótico al día, preferentemente de 10^7 a 10^{11} ufc del probiótico al día.

5 Algunos individuos pueden tener una flora bacteriana que contenga probióticos que ya tendrán actividad de β -glicosidasa y/o actividad de esterasa. Por lo tanto, en algunos casos, la administración de la composición potencia el efecto terapéutico y/o profiláctico de estos probióticos al proporcionar una mayor cantidad de bacterias.

10 En una forma de realización, al menos una porción de la oleuropeína se obtiene por extracción, por ejemplo, por extracción a partir de una planta de la familia de las oleáceas, preferentemente uno o varios tallos, hojas, frutos o huesos de una planta de la familia de las oleáceas, como *Olea europaea* (olivo), una planta del género *Ligustrum*, una planta del género *Syringa*, una planta del género *Fraxinus*, una planta del género *Jasminum* y una planta del género *Osmanthus*. Adicional o alternativamente, al menos una parte de la oleuropeína puede obtenerse por síntesis química.

15 Se divulga, pero no se reivindica, un método de elaboración de una composición para lograr un efecto seleccionado del grupo que consiste en (i) mantener o restablecer el equilibrio del metabolismo óseo o cartilaginoso, (ii) mantener o mejorar la salud ósea o cartilaginosa, (iii) mantener o mejorar la movilidad en un adulto mayor, (iv) tratar o prevenir la sinovitis, y (v) combinaciones de los mismos. Las composiciones y métodos pueden adicional o alternativamente prevenir, aliviar y/o tratar trastornos óseos y/o cartilaginosos. La composición es preferentemente un producto alimenticio.

20 El método comprende la adición de oleuropeína y un probiótico capaz de bioconvertir la oleuropeína a un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en una proteína, un carbohidrato, un lípido y combinaciones de los mismos. La composición (p. ej., producto alimenticio) puede elaborarse antes de la administración (p. ej., la composición se elabora, se envasa y luego se compra por un consumidor que se administra la composición a sí mismo o a otro individuo) o puede elaborarse sustancialmente simultáneamente a la administración (la composición se elabora menos de 30 minutos antes de la administración, preferentemente menos de 15 minutos antes de la administración, más preferentemente menos de 10 minutos antes de la administración, más preferentemente menos de 5 minutos antes de la administración, por un individuo que se administra la composición a sí mismo o a otro individuo).

25 La composición puede comprender una cantidad eficaz de la combinación de oleuropeína y probiótico. Por ejemplo, una sola porción o dosis de la composición puede comprender la cantidad eficaz, y un envase puede contener una o más de las porciones o dosis.

30 La composición puede comprender un aditivo alimentario seleccionado del grupo que consiste en acidulantes, espesantes, tampones o agentes para el ajuste del pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, excipientes, agentes de sabor, minerales, agentes osmóticos, un portador farmacéuticamente aceptable, conservantes, estabilizantes, azúcares, edulcorantes, texturizantes, vitaminas, minerales y combinaciones de los mismos.

35 La composición puede comprender un ingrediente adicional para la calidad ósea, por ejemplo proteínas, vitamina C, vitamina D, vitamina K2, calcio, fósforo, magnesio, zinc, hesperidina (flavanona), o combinaciones de los mismos. La composición puede comprender un adicional para la calidad articular que comprenda al menos un ingrediente para la calidad articular a corto plazo, por ejemplo, glucosamina (por ejemplo, sulfato de glucosamina), condroitina (por ejemplo, sulfato de condroitina), ácido hialurónico (por ejemplo, un extracto de cresta de gallo rico en ácido hialurónico) o combinaciones de los mismos (preferentemente, al menos ácido hialurónico), y/o al menos un ingrediente para la calidad articular a largo plazo, por ejemplo, vitamina C, otro polifenol (por ejemplo, curcumina, quercetina y/o rutina), ácidos grasos omega-3, o combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitativos de otros ingredientes adicionales adecuados para la calidad articular incluyen colágeno, colágeno hidrolizado, *Boswellia serrata*, escaramujo y combinaciones de los mismos.

40 La proteína puede ser suero, por ejemplo, suero nativo, suero intacto no hidrolizado, concentrado de proteína de suero, aislado de proteína de suero, suero ácido, suero dulce, suero dulce modificado (suero dulce del que se ha eliminado el caseino-glicomacropéptido), una fracción de proteína de suero, o hidrolizado de proteína de suero; caseína; una proteína vegetal como la proteína de soja; y combinaciones de las mismas. La caseína puede suministrarse en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, sal sódica, sal cálcica o sal potásica. Aunque la proteína puede comprender proteína vegetal, en algunas formas de realización la composición no contiene gluten.

45 La proteína puede ser hidrolizado proteico extensamente hidrolizado preparado a partir de proteínas animales y vegetales tratadas con ácido o enzimas, como hidrolizado de caseína, hidrolizado de suero, hidrolizado de caseína/suero, hidrolizado de soja y mezclas de los mismos. Los hidrolizados de proteínas "ampliamente hidrolizados" significan que la proteína intacta se hidroliza en fragmentos peptídicos en los que la mayoría de los fragmentos peptídicos tienen un peso molecular inferior a 1.000 daltons, preferentemente al menos alrededor del 75 % y más preferentemente al menos alrededor del 95 % de los fragmentos peptídicos que tienen un peso molecular inferior a aproximadamente 1.000 daltons. Los aminoácidos libres y las cadenas peptídicas cortas sintéticas pueden

sustituirse o añadirse a los hidrolizados proteicos.

En una forma de realización, la proteína comprende micelas de proteína de suero como se describe en la publicación de solicitud de patente U.S. N.º 2009/0035437 y su homóloga EP1839492A1 y como se caracteriza además en C. Schmitt et al., *Soft Matter* 6:4876–4884 (2010) donde se denominan microgeles de proteína de suero (WPM). En particular, las micelas de proteína de suero son las micelas comprendidas en el concentrado de micelas de proteína de suero obtenido por el proceso divulgado en la publicación de solicitud de patente U.S. N.º 2009/0035437 y su homóloga EP1839492A1. En ella, el proceso para la producción de concentrado de micelas de proteína de suero comprende los pasos de a) ajustar el pH de una solución acuosa de proteína de suero a un valor entre 3,0 y 8,0; b) someter la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C; y c) concentrar la dispersión obtenida en el paso b). De este modo, las micelas producidas tienen una distribución de tamaños extremadamente acentuada, de modo que más del 80 % de las micelas producidas tienen un tamaño inferior a 1 micra de diámetro y, preferentemente, tienen un tamaño comprendido entre 100 nm y 900 nm. Las micelas de proteína de suero pueden presentarse en forma de concentrado líquido o en polvo. Es importante destacar que la estructura micelar básica de las proteínas de suero se conserva, ya sea en forma de concentrado líquido, en forma de polvo o reconstituídas a partir del polvo, por ejemplo en agua. Las micelas de proteína de suero son físicamente estables en dispersión, en polvo y durante el secado por pulverización o la liofilización.

Ejemplos no limitantes de carbohidratos adecuados incluyen almidón, sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, sólidos de jarabe de maíz, maltodextrina, almidón modificado, almidón de amilosa, almidón de tapioca, almidón de maíz, xilitol, sorbitol o combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos no limitativos de lípidos adecuados son las grasas vegetales (como el aceite de oliva, el aceite de maíz, el aceite de girasol, el aceite de girasol alto oleico, el aceite de colza, el aceite de canola, el aceite de avellana, el aceite de soja, el aceite de palma, el aceite de coco, el aceite de grosella negra, el aceite de borraja, las lecitinas y similares), las grasas animales (como la grasa láctea) o combinaciones de las mismas. La fuente de grasa también puede ser una versión menos refinada de estas grasas (por ejemplo, aceite de oliva por su contenido en polifenoles).

La composición puede presentarse en cualquier forma nutricional oral, por ejemplo, como bebida saludable, como bebida preparada, opcionalmente como refresco, incluyendo zumos, batido de leche, bebida de yogur, batido o bebida a base de soja; en una barra alimenticia; o dispersa en alimentos de cualquier tipo, como productos horneados, barras de cereales, barras lácteas, aperitivos, sopas, cereales de desayuno, muesli, caramelos, tabletas, galletas, bizcochos, galletas saladas (como galletas de arroz) y productos lácteos.

La composición puede presentarse en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas o líquido, por ejemplo. La composición puede contener además hidrocoloides protectores (como gomas, proteínas, almidones modificados), aglutinantes, agentes formadores de película, agentes/materiales encapsulantes, materiales de pared/carcasa, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes tensioactivos, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas o similares), adsorbentes, portadores, cargas, co-compuestos, agentes dispersantes, agentes humectantes, auxiliares tecnológicos (disolventes), agentes fluidificantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes de ponderación, agentes gelificantes y agentes formadores de gel.

Debe entenderse que varios cambios y modificaciones a las formas de realización preferidas descritas en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una combinación de oleuropeína y al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glicosidasa, (ii) un probiótico con actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tenga tanto actividad de β -glicosidasa como actividad de esterasa, y (iv) un primer probiótico que tenga actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tenga actividad de esterasa, para su uso en (i) mantener o restaurar el equilibrio del metabolismo óseo o cartilaginoso, (ii) mantener o mejorar la salud ósea o cartilaginosa, (iii) mantener o mejorar la movilidad en un adulto mayor, (iv) tratar o prevenir la sinovitis, y (v) combinaciones de los mismos, en donde el al menos un probiótico forma un metabolito de oleuropeína seleccionado del grupo que consiste en aglicona de oleuropeína, acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol, ácido elenólico y mezclas de los mismos; y la oleuropeína y el metabolito de oleuropeína proporcionan el efecto terapéutico y/o el efecto profiláctico para una duración mayor que la que se obtendría mediante la administración del metabolito de oleuropeína por sí solo.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de la pérdida de movilidad, en donde el individuo es un adulto mayor con una condición seleccionada del grupo que consiste en fragilidad, prefragilidad, sarcopenia, recuperación de sarcopenia, osteoporosis, osteoartritis, desnutrición, riesgo de desnutrición, en rehabilitación, rehabilitación programada para el próximo año, y combinaciones de los mismos.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de la pérdida de equilibrio del metabolismo óseo, en donde el individuo tiene una afección seleccionada del grupo que consiste en osteoporosis, enfermedad de Paget, osteólisis adyacente a una prótesis, una enfermedad ósea metastásica, hipertiroidismo, hipercalcemia debida a un cáncer, mielomas múltiples, una enfermedad periodontal, osteoartritis, osteopenia, un déficit óseo resultante de una fractura, curación de fracturas y combinaciones de las mismas.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la sinovitis en un individuo que la necesite, o la degradación del cartílago articular subsiguiente a la sinovitis en un individuo que padezca o se esté recuperando de una sinovitis, en donde la sinovitis está asociada con una afección seleccionada del grupo que consiste en lupus, gota, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de osteocondritis, osteoartritis y combinaciones de las mismas.
5. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición es una composición para administración oral.
6. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición debe administrarse diariamente durante al menos un mes.
7. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde al menos un probiótico comprende un probiótico con actividad de β -glucosidasa seleccionado del grupo que consiste en un probiótico sin actividad de esterasa, un probiótico con actividad de esterasa y una mezcla de los mismos.
8. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición es un producto alimenticio o una bebida.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la composición comprende, además, un componente seleccionado del grupo de proteínas, hidratos de carbono, grasas y combinaciones de los mismos.
10. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, que comprende, además, un aditivo alimentario seleccionado del grupo que consiste en acidulantes, espesantes, tampones o agentes para el ajuste del pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, agentes saborizantes, minerales, agentes osmóticos, conservantes, estabilizantes, azúcares, edulcorantes, texturizantes, vitaminas, minerales y combinaciones de los mismos.

FIG. 1

Estructura de oleuropeína

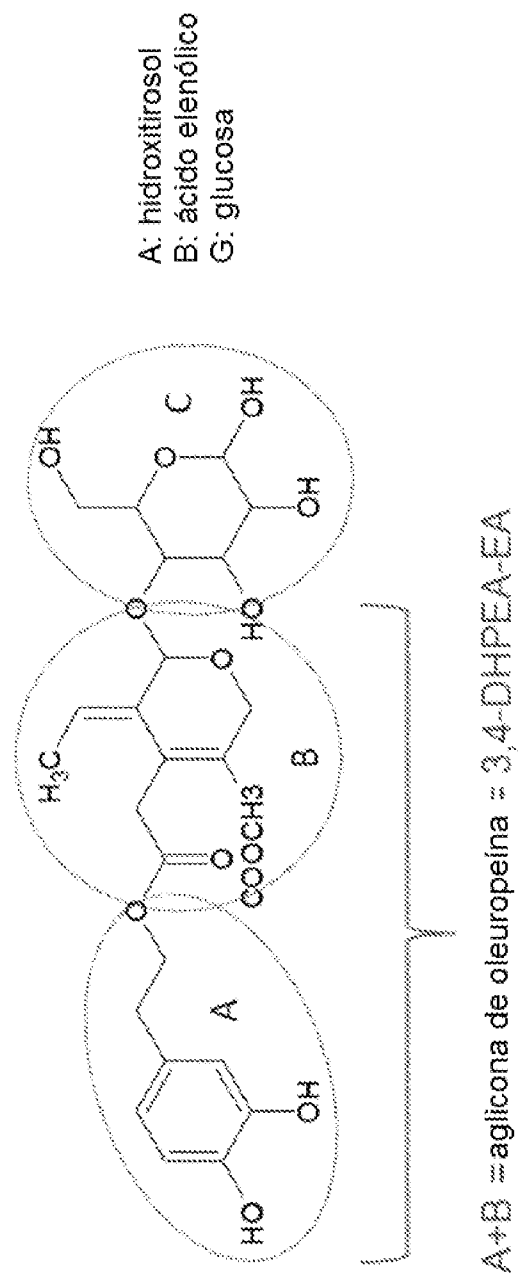


FIG. 2

