

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 925 635**

51 Int. Cl.:

A61K 36/63 (2006.01)

A23L 33/135 (2006.01)

A61K 35/741 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2018** **PCT/EP2018/080543**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2019** **WO19092065**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2018** **E 18800123 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2022** **EP 3706758**

54 Título: **Bioconversión de oleuropeína**

30 Prioridad:

08.11.2017 EP 17200582

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.10.2022

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 2 925 635 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 generalmente a composiciones para el mantenimiento o la mejora de la salud de los huesos y/o cartílagos. Las composiciones pueden adicional o alternativamente prevenir, aliviar y/o tratar trastornos de los huesos y/o cartílagos. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a la
10 coadministración de oleuropeína y un probiótico 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 los minerales óseos se produce durante la infancia y el pico de masa ósea se alcanza alrededor de los veinte años de edad. Durante este período, la formación ósea supera la resorción ósea. Más tarde en la vida,
15 y particularmente alrededor de la menopausia o en la población de edad avanzada, 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 ósea, microarquitectura, estructura y fuerza.

La restauración del equilibrio entre la formación ósea y la resorción ósea es importante para mantener el hueso. Este procedimiento 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 de resorción ósea (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 simultáneamente asegura la remodelación del tejido óseo por resorción y síntesis *de novo* del hueso.
20

En un adulto sano, la velocidad de formación de los osteoclastos y los osteoblastos logra un equilibrio entre la formación ósea y la resorción ósea. Sin embargo, en individuos con osteoporosis se produce un desequilibrio en el procedimiento de remodelado óseo que culmina en una pérdida de hueso que avanza más rápidamente que la velocidad de formación. Este desequilibrio existe hasta cierto punto en la mayoría de los individuos a medida que envejecen, pero es mucho más grave y se produce a una edad más joven en las personas con osteoporosis. Así, en el hombre y otros mamíferos, una gran variedad de trastornos están relacionados con el metabolismo anormal de la resorción ósea y la formación ósea, lo que conduce a un desequilibrio en el metabolismo o la remodelación ósea.
25

Además, en el hombre y los animales, existen muchas condiciones que se caracterizan por la necesidad de aumentar la formación ósea. Por ejemplo, las fracturas óseas necesitan estimular un crecimiento óseo 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 conectivo, por ejemplo, para la cicatrización o regeneración de defectos o traumatismos del cartílago. La estimulación del crecimiento óseo también se requiere en el caso de hiperparatiroidismo primario y secundario, así como también en la osteoporosis asociada con la diabetes y en la osteoporosis asociada con glucocorticoides.
30

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

Otro trastorno articular es la osteoartritis, que es la primera causa de discapacidad en las personas de edad avanzada. La osteoartritis es una enfermedad degenerativa del cartílago articular de la articulación y es la forma más común de artritis, que afecta al 10 % de la población adulta. Las principales características de la osteoartritis son la degradación progresiva y la pérdida del cartílago articular, acompañadas de cambios en otras estructuras articulares, tales como la proliferación de la membrana sinovial, la esclerosis y el grosor del hueso subcondral, la formación de osteofitos en el margen de la articulación, la laxitud de los ligamentos y la atrofia muscular, todo lo cual contribuyen a los síntomas clínicos de la osteoartritis. Estos síntomas incluyen dolor intenso, rigidez, pérdida de movimiento articular y discapacidad.
35

Actualmente, no existe cura para la osteoartritis y la terapia es solo paliativa, con el objetivo de mejorar los síntomas. Por ejemplo, el dolor y la inflamación se tratan mediante el uso de analgésicos (como el paracetamol) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Además, el uso de estos fármacos suele asociarse con efectos secundarios como riesgos gastrointestinales o cardiovasculares.
40

El documento US2016263139 se refiere a fitonutrientes antiinflamatorios para su uso en el tratamiento o prevención de la sinovitis.
45

Sumario

La presente invención se define en las reivindicaciones anexas. Otras divulgaciones no son parte de la invención.
50

La oleuropeína es un polifenol que se encuentra en los frutos, las raíces, el tronco y más particularmente en las hojas de las plantas pertenecientes a la familia de las *oleáceas*, y especialmente la *Olea europaea*. Los presentes inventores observaron que los datos *in vitro* generados a partir del metabolismo de los condrocitos obtuvieron resultados positivos significativos con el hidroxitirosol metabolito de la oleuropeína, que mostró una mayor eficacia en comparación con la oleuropeína. Sin estar ligado a la teoría, en base a la bibliografía, los presentes inventores creen que la estructura química del hidroxitirosol sugiere que el hidroxitirosol tiene una mayor biodisponibilidad que la oleuropeína. Nuevamente, sin estar ligado a la teoría, los presentes inventores creen además que una porción de una dosis de oleuropeína puede absorberse como tal en el nivel superior intestinal y otra porción puede llegar al colon donde se absorbería principalmente después de la bioconversión en hidroxitirosol y/o un metabolito intermedio tal como la aglicona de oleuropeína o el acetato de hidroxitirosol.

La absorción mejorada de un metabolito de la oleuropeína en el colon podría aumentar la biodisponibilidad de la oleuropeína y, por lo tanto, aumentar potencialmente la eficacia de la oleuropeína. En este sentido, la coadministración de oleuropeína con uno o más probióticos con actividad de glicosidasa y/o 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 consecuente efecto de un metabolito de la misma.

Por consiguiente, en una realización general, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento y la prevención de una afección en un individuo, la afección se selecciona del grupo que consiste en (i) pérdida del equilibrio del metabolismo óseo o del cartílago, (ii) pérdida de la salud ósea o del cartílago, (iii) pérdida de movilidad, (iv) sinovitis, y (v) combinaciones de los mismos, en el que la composición comprende una combinación de oleuropeína y al menos un probiótico o una enzima seleccionados del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa (por ejemplo, actividad de β -glucosidasa) o una β -glicosidasa (por ejemplo, una β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico que tiene tanto actividad de β -glicosidasa y esterasa (por ejemplo, tanto actividad de β -glucosidasa como actividad de esterasa) o una enzima que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa (por ejemplo, actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa), (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa (por ejemplo actividad de β -glucosidasa) y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa (por ejemplo actividad de β -glucosidasa) y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa (por ejemplo una β -glucosidasa) y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa (por ejemplo, una β -glucosidasa) y una esterasa, comprendiendo la composición una cantidad del al menos un probiótico o una enzima que es eficaz para lograr un efecto. Por ejemplo, la composición puede comprender una combinación de oleuropeína y al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa (por ejemplo, una actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene tanto actividad de β -glicosidasa (por ejemplo, actividad de β -glucosidasa) y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa (por ejemplo, actividad de β -glucosidasa) y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa. Por ejemplo, la composición puede ser una composición para ser coadministrada con oleuropeína, por ejemplo, una cantidad eficaz de oleuropeína.

Por ejemplo, la invención puede proporcionar una composición para su uso en el tratamiento y la prevención de una afección en un individuo, la afección se selecciona del grupo que consiste en (i) pérdida del equilibrio del metabolismo óseo o del cartílago, (ii) pérdida de la salud ósea o del cartílago, (iii) pérdida de movilidad, (iv) sinovitis y (v) combinaciones de los mismos, en el que la composición comprende una combinación de oleuropeína y al menos un probiótico o una enzima seleccionados del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa o una β -glucosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa o una enzima que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) un β -glicosidasa y una esterasa, comprendiendo la composición una cantidad de la combinación que es eficaz para conseguir un efecto. Por ejemplo, la composición puede comprender al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa.

La invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento y la prevención de una afección en un individuo en el que el individuo absorbe poco o no absorbe oleuropeína. Por ejemplo, el individuo puede tener una microbiota intestinal carente o baja en bacterias que tienen actividad de β -glicosidasa y/o carente o baja en bacterias que tienen actividad de esterasa.

En una realización, la composición es para su uso en el tratamiento o prevención de la pérdida de movilidad, en el que el individuo es un adulto mayor que tiene una afección seleccionada del grupo que consiste en fragilidad, prefragilidad, sarcopenia, recuperación de sarcopenia, osteoporosis, osteoartritis, desnutrición, estar en riesgo de desnutrición, en rehabilitación, programado para someterse a rehabilitación dentro del próximo año, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el adulto mayor puede ser un individuo de edad avanzada.

En una realización, la composición es para su uso en el tratamiento o la prevención de la pérdida del equilibrio del metabolismo óseo en el que 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 los mismos.

En una realización, la composición es para su uso en el tratamiento de la sinovitis en un individuo que lo necesita, o la degradación del cartílago articular posterior a la sinovitis en un individuo que tiene o se está recuperando de sinovitis, en el que 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 una realización, 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, al menos un probiótico en la composición de la invención puede formar un metabolito de oleuropeína seleccionado del grupo que consiste en aglicona de oleuropeína, ácido elenólico y mezclas de los mismos.

Se describe, pero no forma parte de la invención, una composición para la potenciación de un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico de la oleuropeína en un individuo, comprendiendo la composición oleuropeína y al menos un probiótico o una enzima seleccionados 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 que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa o una enzima que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa, comprendiendo la composición una cantidad del al menos un probiótico o una enzima que es eficaz para lograr un efecto en el individuo. Por ejemplo, la composición para la potenciación de 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 que tiene actividad de β -glicosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa. Al menos un probiótico de la composición de la invención 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 la oleuropeína pueden proporcionar el efecto terapéutico y/o el efecto profiláctico durante más tiempo que el que se obtendría mediante la administración del metabolito de la oleuropeína por sí solo.

Los individuos sanos disfrutan de los beneficios dietéticos de los polifenoles del olivo. Las aceitunas tienen una fuerte aceptación del consumidor como un alimento saludable. La generación de metabolitos de polifenoles del olivo en alimentos y bebidas es beneficiosa para los individuos sanos, por ejemplo, cuando los metabolitos proporcionan una mayor biodisponibilidad y eficacia de los polifenoles del olivo. Se describe, pero no forma parte de la invención, el uso no terapéutico de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o una enzima seleccionados 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 que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa o una enzima que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa, comprendiendo la composición una cantidad de al menos un probiótico o una enzima que es eficaz para lograr un efecto. Por ejemplo, la invención 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 -glicosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa.

En una realización, la composición se coadministrará con oleuropeína, por ejemplo, una cantidad eficaz de oleuropeína.

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

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

En una realización, la enzima β -glicosidasa es una β -glucosidasa.

En una realización, la composición de la invención es para la administración por vía oral. La composición puede comprender adicionalmente un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

5 En una realización, al menos un probiótico en la composición de la invención comprende un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa. Por ejemplo, al menos un probiótico que tiene 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.

10 En una realización, la composición de la invención es un producto alimentario o una bebida.

En una realización, la composición es un suplemento nutricional.

15 En una realización, la composición de la invención comprende además un componente seleccionado del grupo que consiste en proteína, carbohidrato, grasa y combinaciones de los mismos.

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

25 Las referencias a procedimientos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a las composiciones de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico). La presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir problemas de movilidad en un adulto mayor. El procedimiento comprende administrar por vía oral al adulto mayor una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o una enzima seleccionados del grupo que consiste en (i) un probiótico con actividad de β -glucosidasa o una β -glucosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa o una esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa o una enzima que tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y una esterasa, (vi) una β -glucosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glucosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender administrar por vía oral al adulto mayor una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína al menos un probiótico o una enzima seleccionados 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 tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa o una enzima que tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y una esterasa, (vi) una β -glucosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glucosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender administrar por vía oral al adulto mayor una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender administrar por vía oral al adulto mayor 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 -glucosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa.

50 En una realización, el adulto mayor es un individuo de edad avanzada.

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

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

60 En una realización, 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.

65 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento 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 procedimiento comprende administrar por vía oral al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un probiótico o una enzima seleccionados 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 tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa o una enzima que tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y una esterasa, (vi) una β -glucosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glucosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender administrar por vía oral al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o una enzima seleccionados 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 tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y una esterasa, (vi) una β -glucosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glucosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender administrar por vía oral al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender administrar por vía oral al individuo 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 -glucosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y 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 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 cáncer, mielomas múltiples, una enfermedad periodontal, osteoartritis, osteopenia, déficit óseo como resultado de una fractura, curación de fracturas y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar la sinovitis en un individuo que lo necesita, prevenir la sinovitis en un individuo con riesgo de sufrirla, o tratar o prevenir la degradación del cartílago articular posterior a la sinovitis en un individuo que tiene o se está recuperando de sinovitis. El procedimiento comprende administrar por vía oral al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un probiótico o una enzima seleccionados 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 tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa o una enzima que tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y una esterasa, (vi) una β -glucosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glucosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender la administración oral al individuo de una cantidad efectiva de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o una enzima seleccionados 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 tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa o una enzima que tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y una esterasa, (vi) una β -glucosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glucosidasa y una esterasa. Para un ejemplo adicional, el procedimiento puede comprender administrar por vía oral al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un probiótico seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender administrar por vía oral al individuo 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 -glucosidasa, (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y 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 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 realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para prevenir o tratar la rotura del cartílago en un individuo. El procedimiento comprende administrar por vía oral al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un probiótico o una enzima seleccionados 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 tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa o una enzima que tiene actividad de β -glucosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa y una

5 esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender administrar por vía oral al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oleuropeína y al menos un probiótico o una enzima seleccionados 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 que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa o una enzima que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa. El procedimiento puede comprender administrar por vía oral al individuo una cantidad
 10 eficaz de una 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 que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender administrar por vía oral al individuo una cantidad eficaz de una
 15 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), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa.

20 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición para coadministrarse 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 que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa. La composición comprende
 25 una cantidad de 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 del cartílago, (ii) mantener o mejorar la salud ósea o del cartílago, (iii) mantener o mejorar la movilidad en un adulto mayor, (iv) tratar o prevenir la sinovitis y (v) combinaciones de los mismos.

30 En otra 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 que tiene actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa. La composición comprende una cantidad
 35 de la combinación que es eficaz para lograr un efecto seleccionado del grupo que consiste en (i) mantener o restaurar el equilibrio del metabolismo óseo o del cartílago, (ii) mantener o mejorar la salud ósea o del cartílago, (iii) mantener o mejorar la movilidad en un adulto mayor, (iv) tratar o prevenir la sinovitis, y (v) combinaciones de los mismos.

40 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento de producción de una composición para lograr un efecto seleccionado del grupo que consiste en (i) mantener o restaurar el equilibrio del metabolismo óseo o del cartílago, (ii) mantener o mejorar la salud ósea o del cartílago, (iii) mantener o mejorar la movilidad en un adulto mayor, (iv) tratar o prevenir la sinovitis y (v) combinaciones de los mismos. El procedimiento comprende añadir una
 45 cantidad eficaz de una combinación de 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), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, hasta al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en proteína, carbohidrato y grasa.

50 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento de producción de una composición para lograr un efecto seleccionado del grupo que consiste en (i) mantener o restaurar el equilibrio del metabolismo óseo o del cartílago, (ii) mantener o mejorar la salud ósea o del cartílago, (iii) mantener o mejorar la movilidad en un adulto mayor, (iv) tratar o prevenir la sinovitis, y (v) combinaciones de los mismos en la que la composición se va a coadministrar con oleuropeína. El procedimiento comprende añadir una cantidad eficaz de al menos un probiótico
 55 seleccionado del grupo que consiste en (i) un probiótico que tiene actividad de β -glucosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa), (ii) un probiótico que tiene actividad de esterasa, (iii) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, hasta al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en proteína, carbohidrato y grasa.

60 En una realización, el procedimiento comprende además añadir al menos un ingrediente un aditivo alimentario seleccionado del grupo que consiste en acidulantes, espesantes, tampones o agentes para ajustar el pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, excipientes, agentes saborizantes, minerales, agentes osmóticos, un vehículo farmacéuticamente aceptable, conservantes, estabilizadores, azúcares, edulcorantes, texturizantes, vitaminas,
 65 minerales y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para potenciar un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico de la oleuropeína en un individuo. El procedimiento que comprende administrar por vía oral al individuo, 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 actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa. Al menos un probiótico se puede administrar al individuo en la misma composición que la oleuropeína de modo que al menos un probiótico y la oleuropeína se administren simultáneamente. Al menos un probiótico se puede administrar al individuo en una composición separada de la oleuropeína.

Preferentemente, 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 más tiempo que el que se obtendría mediante la administración del metabolito de oleuropeína por sí solo.

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

Otra ventaja de una o más realizaciones que se proporcionan 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.

Otra ventaja más de una o más realizaciones que se proporcionan 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.

Todavía otra ventaja de una o más realizaciones que se proporcionan por la presente divulgación es mejorar la formación ósea y/o el anabolismo del cartílago; prevenir o tratar la ruptura del cartílago; y/o limitar la sinovitis y la posterior degradación del cartílago articular (osteoartritis) durante el envejecimiento.

Una ventaja adicional de una o más realizaciones que se proporcionan por la presente divulgación es aumentar la eficacia potencial de la oleuropeína después de la ingesta oral de la misma, aumentando su biodisponibilidad mejorando su absorción en el colon y proporcionando así eficacia desde al menos dos sitios de absorción y en menos dos compuestos circulantes, a saber, el compuesto original y uno o más metabolitos (por ejemplo, doble eficacia). Esto conduce a un mayor efecto protector.

Otra ventaja de una o más realizaciones que se proporcionan por la presente divulgación es realizar 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-dihidroxifenoletolelenólico (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.

Otra ventaja más de una o más realizaciones que se proporcionan por la presente divulgación es proporcionar una mayor duración del efecto terapéutico de una dosis de oleuropeína, posiblemente al proporcionar una absorción prolongada en el tiempo en la que 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 rápido debido a la coadministración de oleuropeína y probióticos o enzimas, el inicio de su biodisponibilidad puede ser más temprano, lo que lleva a un período general de absorción más prolongado.

Todavía otra ventaja de una o más realizaciones que se proporcionan por la presente divulgación es estimular la microflora de un individuo de edad avanzada.

Una ventaja adicional de una o más realizaciones que se proporcionan por la presente divulgación es disminuir la dosis de ingesta de oleuropeína mientras se logra la misma eficacia.

Las características y ventajas adicionales se describen en la presente memoria y serán evidentes a partir de las siguientes figuras y descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la estructura química de la oleuropeína.

La Figura 2 muestra la bioconversión de la oleuropeína por la microflora.

Descripción detallada

Definiciones

A continuación, se proporcionan algunas definiciones. No obstante, las definiciones pueden estar ubicadas en la sección "Realizaciones" a continuación, y el encabezado anterior "Definiciones" no significa que dichas divulgaciones en la sección "Realizaciones" no sean definiciones.

Los probióticos son microorganismos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren beneficios a la salud del huésped.

Todos los porcentajes que se expresan en la presente memoria son en peso del peso total de la composición a menos que se exprese de otra manera. Como se usa en la presente memoria, "alrededor de", "aproximadamente" y "sustancialmente" se entiende que se refieren a números en un intervalo de números, por ejemplo, el intervalo de -10 % a +10 % del número de referencia, preferentemente de -5 % a +5 % del número de referencia, con mayor preferencia de -1 % a +1 % del número de referencia, con la máxima preferencia de -0,1 % a +0,1 % del número de referencia. Debe entenderse que todos los intervalos numéricos en la presente memoria incluyen todos los números enteros, enteros o fracciones, dentro del intervalo. Además, estos intervalos numéricos deben interpretarse como que proporciona un soporte para una reivindicación dirigida a cualquier número o subconjunto de números en ese intervalo. Por ejemplo, una divulgación del 1 al 10 debe interpretarse como que soporta un intervalo del 1 al 8, del 3 al 7, del 1 al 9, del 3,6 al 4,6, del 3,5 al 9,9, y así sucesivamente.

Como se usa en esta divulgación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "un componente" o "el componente" incluye dos o más componentes.

Las palabras "comprender", "comprende" y "que comprende" deben interpretarse de forma inclusiva y no exclusiva. Del mismo modo, los términos "incluir", "que incluye" y "o" deben interpretarse como inclusivos, a menos que dicha interpretación esté claramente prohibida en el contexto. No obstante, las composiciones que se divulgan en la presente memoria pueden carecer de cualquier elemento que no se divulga específicamente en la presente memoria. Por lo tanto, una divulgación de una realización que usa el término "que comprende" incluye una divulgación de realizaciones "que consisten esencialmente en" y "que consiste en" los componentes identificados. Una composición "que consiste esencialmente en" contiene al menos un 50 % en peso de los componentes que se refieren, preferentemente al menos un 75 % en peso de los componentes que se refieren, con mayor preferencia al menos un 85 % en peso de los componentes que se refieren, con la máxima preferencia al menos un 95 % en peso de los componentes que se refieren.

El término "y/o" que se usa en el contexto de "X y/o Y" debe interpretarse como "X" o "Y" o "X y Y". Cuando se usan en la presente memoria, los términos "ejemplo" y "tal como", en particular cuando van seguidos de una lista de términos, son meramente ejemplares e ilustrativos y no deben considerarse exclusivos o completos. Como se usa en la presente memoria, "asociado con" y "relacionado con" significan que ocurren simultáneamente, preferentemente significa que están causados por la misma afección subyacente, y con la máxima preferencia significa que una de las afecciones identificadas es causada por la otra afección identificada.

En el contexto de la presente invención, el término individuos no se limita a humanos. Los individuos pueden ser, por ejemplo, seres humanos, ganado o animales de compañía.

Los términos "alimento", "producto alimenticio" y "composición alimentaria" significan un producto o composición que está destinado a ser ingerido por un individuo, tal como un ser humano, y proporciona al menos un nutriente al individuo. Las composiciones de la presente divulgación, que incluye las numerosas realizaciones que se describen en la presente memoria, puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en los elementos que se divulgan en la presente memoria, así como también cualquiera de los ingredientes, componentes o elementos adicionales u opcionales que se describen en la presente memoria, o de otra manera útiles en una dieta.

"Prevención" incluye la reducción del riesgo y/o la gravedad de una afección o trastorno. Los términos "tratamiento", "tratar" y "para aliviar" incluyen tanto el tratamiento profiláctico o preventivo (que previene y/o retarda el desarrollo de una afección o trastorno patológico objetivo) y el tratamiento curativo, terapéutico o modificador de la enfermedad, que incluye las medidas terapéuticas que curan, ralentizan, disminuyen los síntomas y/o detienen la progresión de una afección o trastorno patológico diagnosticado; y el tratamiento de pacientes con riesgo de contraer una enfermedad o con sospecha de haberla contraído, así como también de pacientes enfermos o a los que se les haya diagnosticado una enfermedad o afección médica. El término no implica necesariamente que un sujeto se trate hasta su recuperación total. Los términos "tratamiento" y "tratar" también se refieren al mantenimiento y/o promoción de la salud en un individuo que no padece una enfermedad pero que puede ser susceptible de desarrollar una afección no saludable. Los términos "tratamiento", "tratar" y "para aliviar" también pretenden incluir la potenciación o, de otra manera, la mejora de una o más medidas profilácticas o terapéuticas primarias. Los términos "tratamiento", "tratar" y "para aliviar" pretenden además incluir el manejo dietético de una enfermedad o afección o el manejo dietético para la profilaxis o prevención de una enfermedad o afección. Un tratamiento puede estar relacionado con el paciente o el médico.

El término "de edad avanzada" en el contexto de un ser humano significa una edad desde el nacimiento de al menos 60 años, preferentemente más de 63 años, con mayor preferencia más de 65 años y con la máxima preferencia más 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 más de 50 años, con mayor preferencia más de 55 años, e incluye individuos de edad avanzada.

La "sarcopenia" se define como la pérdida de masa muscular y funcionalidad asociada con la edad (que incluye la fuerza muscular y la velocidad de la marcha).

Como se usa en la presente memoria, "fragilidad" se define como un estado clínicamente reconocible de mayor vulnerabilidad que resulta de la disminución asociada con el envejecimiento en la reserva y la función en múltiples sistemas fisiológicos, de modo que se compromete la capacidad para hacer frente a los factores estresantes cotidianos o agudos. En ausencia de un estándar cuantitativo establecido, la fragilidad se define operativamente por Fried y otros, como el cumplimiento de tres de los cinco criterios fenotípicos que indican una energía comprometida: (1) debilidad (fuerza de agarre en el 20 % más bajo de la población al inicio del estudio, ajustado por el género e índice de masa corporal), (2) poca resistencia y energía (agotamiento autoinformado asociado con el VO₂ máx.), (3) lentitud (20 % más bajo de la población al inicio del estudio, en base al tiempo para caminar 15 pies, ajustado por el género 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 género; por ejemplo, menos de 383 kcal/semana para hombres y menos de 270 kcal/semana para mujeres), y/o pérdida de peso involuntaria (10 libras en el último año). Fried LP, Tangen CM, Walston J, y otros, "Frailty in older adults: evidence for a phenotype." J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 56(3):M146-M156 (2001). Una etapa prefrágil, en la que uno o dos de estos criterios están presentes, identifica un alto riesgo de progresar a la fragilidad.

Como se usa en la presente memoria, 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", "mejorado" y similares se refieren a los efectos de la composición que se divulga en la presente memoria, 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 es idéntica de otra manera.

Realizaciones

La Figura 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 Figura 1) y ácido elenólico (etiquetado como "B" en la Figura 1) que contiene una molécula de glucosa (etiquetada como "C" en la Figura 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 y, por lo tanto, al menos una parte de una dosis de oleuropeína llegará al colon. La microflora en el colon puede entonces realizar la bioconversión de esta oleuropeína.

Como se muestra en la Figura 2, la desglicosilación convierte la oleuropeína en aglicona de oleuropeína (también conocida como ácido 3,4-dihidroxifeniletanol-elenólico o "3,4-DHPEA-EA"). Luego, la hidrólisis (por ejemplo, por una esterasa) puede formar acetato de hidroxitirosol y/o ácido elenólico, y la hidrólisis adicional puede formar hidroxitirosol a partir del acetato de hidroxitirosol.

De acuerdo con la literatura, la aglicona de oleuropeína se absorbe 2,2 veces menos en comparación con el hidroxitirosol, pero se absorbe 13,5 veces más que la oleuropeína. La aglicona de oleuropeína tiene un aclaramiento plasmático más lento en comparación con el hidroxitirosol y la oleuropeína. Además, la aglicona de oleuropeína tiene una actividad antioxidante comparable a la del ácido cafeico, la oleuropeína y el hidroxitirosol.

La absorción de 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. En este sentido, el acetato de hidroxitirosol es más soluble en las fases lipófilas 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 se puede absorber como tal en el tracto gastrointestinal superior o puede llegar al colon donde se absorbería principalmente después de la bioconversión en aglicona de oleuropeína, acetato de hidroxitirosol y/o hidroxitirosol. Sin embargo, no está bien definida la proporción de oleuropeína que no se absorbe en el tracto gastrointestinal superior y que, por lo tanto, llega al colon para su posterior metabolismo después de la bioconversión. Por lo tanto, sin estar ligado a la teoría, los presentes inventores creen que mejorar 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 desde al menos dos sitios de absorción y al menos dos compuestos circulantes, a saber, el original y uno o más metabolitos (por ejemplo, doble eficacia).

Específicamente, la coadministración de oleuropeína con uno o más probióticos que tienen actividad de β -glicosidasa (preferentemente actividad de β -glucosidasa) y/o actividad de esterasa, puede aumentar la presencia de probióticos en el colon y así permitir la degradación *in situ* de oleuropeína para optimizar la absorción y el consiguiente efecto de la oleuropeína. Por ejemplo, un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa, preferentemente actividad de β -glucosidasa (y preferentemente que no tiene actividad de esterasa) puede convertir la oleuropeína en aglicona de oleuropeína en el colon. Un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa (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 dichos microorganismos en el colon puede potenciar el efecto de la administración de oleuropeína, lo que proporciona una absorción extendida en el tiempo con oleuropeína (por ejemplo, absorción en dos niveles diferentes: intestino delgado, colon), por ejemplo, absorción que es extendida 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 procedimiento para mantener o restaurar el equilibrio del metabolismo óseo mediante la estimulación de la formación ósea y/o evitar la resorción ósea. Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno relacionado con la renovación del cartílago mediante la estimulación del anabolismo del cartílago mediante la inhibición o disminución de la degradación del cartílago. Otro aspecto más de la presente divulgación es un procedimiento para prevenir o tratar un trastorno óseo (por ejemplo, un trastorno asociado con una relación desequilibrada de formación ósea: resorción ósea, tal como osteoporosis) o para mantener la salud ósea. Otros aspectos de la presente divulgación incluyen un procedimiento para estimular la formación ósea y/o el anabolismo del cartílago durante un período de crecimiento de un individuo joven, estimular la formación ósea y/o el anabolismo del cartílago en adultos para aumentar la masa ósea máxima (por ejemplo, en mujeres perimenopáusicas, adultos sanos, adultos sanos que envejecen y adultos con preosteoartritis), un procedimiento para tratar o prevenir la pérdida ósea que se produce con el envejecimiento (osteopenia), un procedimiento para tratar una deficiencia ósea resultante de una fractura y un procedimiento para tratar o prevenir la sinovitis (por ejemplo, sinovitis asociada con lupus, gota o artritis tal como una o más de artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de osteocondritis y osteoartrosis).

En algunas realizaciones, la composición se administra para tratar o prevenir el deterioro de la movilidad en un adulto mayor, por ejemplo, mediante el mantenimiento o mejora de la funcionalidad de las articulaciones (por ejemplo, funcionalidad ósea y/o funcionalidad del cartílago). El adulto mayor puede tener una afección seleccionada del grupo que consiste en fragilidad, prefragilidad, sarcopenia, recuperación de sarcopenia, osteoporosis, osteoartritis, desnutrición, en riesgo de desnutrición, en rehabilitación, programado para rehabilitación (por ejemplo, dentro del próximo año, preferentemente dentro de los próximos seis meses, con mayor preferencia dentro del próximo mes), y combinaciones de los mismos.

Los procedimientos 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 una 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 tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa y (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa con actividad de esterasa o sin actividad de esterasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa con actividad de β -glicosidasa o sin actividad de β -glicosidasa para un individuo, preferentemente un ser humano. Opcionalmente, la composición puede contener probióticos adicionales que no tienen actividad de β -glicosidasa o actividad de esterasa.

El individuo puede estar en riesgo de padecer el trastorno o afección, en cuyo caso la cantidad eficaz de la composición es una dosis profilácticamente eficaz; o el individuo puede tener el trastorno o afección, en cuyo caso la cantidad eficaz de la composición es una dosis terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden identificar al individuo que tiene la afección o está en riesgo de padecerla antes de la administración.

Por ejemplo, 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 mezclas de los mismos. Para un ejemplo adicional, el probiótico puede seleccionarse del grupo que consiste en *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 mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes 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 denominado NCC 2705, se depositó 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, se depositó 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, se depositó 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, se depositó 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 recibió el número de depósito 1-2116.

Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724, también llamado NCC 4007, se depositó en el Centro General de Recolección de Cultivos Microbiológicos de China, Beijing en octubre de 2004 y recibió el número de depósito 1,3724.

Lactobacillus johnsonii CNCM 1-1225, también denominado La1, se depositó 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 recibió el número de depósito 1-1225.

Lactococcus lactis CNCM 1-4154 también denominado NCC 2287, se depositó 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 realización específica de al menos un probiótico, y el probiótico puede ser cualquier microorganismo no dañino que tenga actividad de β -glicosidasa y/o actividad de esterasa. Dichos microorganismos pueden identificarse mediante uno o más de: identificar la cepa probiótica mediante el uso del análisis genómico *en silico* sobre una pluralidad de cepas, evaluar la bioconversión de oleuropeína *in vitro* por la cepa probiótica (desglicosilación y/o hidrólisis microbiana), determinar si la cepa probiótica mejora la biodisponibilidad de la oleuropeína (determinar opcionalmente el efecto de la matriz portadora), evaluar la eficacia *in vitro* mediante el uso de cultivos primarios de condrocitos y osteoblastos, y/o usar un ensayo clínico que investiga el efecto de la oleuropeína y la cepa probiótica en los resultados de salud ósea y articular.

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 realizaciones, al menos un probiótico comprende probióticos primarios y secundarios 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 realización, la composición se administra al individuo durante un período de tiempo de al menos un mes; preferentemente al menos dos meses, con mayor preferencia al menos tres, cuatro, cinco o seis meses; con la máxima preferencia durante al menos un año. Durante el período de tiempo, la composición se puede administrar al individuo al menos un día por semana; preferentemente al menos dos días a la semana, con mayor preferencia al menos tres, cuatro, cinco o seis días a la semana; con la máxima preferencia siete días a la semana. La composición se puede administrar en una sola dosis por día o en dosis múltiples separadas por día.

En una 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 manera sucesiva, de modo que la oleuropeína se administra una primera vez sin el probiótico y el probiótico se administra una segunda vez después de la primera vez sin la oleuropeína. El tiempo entre las administraciones secuenciales puede ser, por ejemplo, de uno o varios segundos, minutos u horas en un mismo día; uno o varios días o semanas en el mismo mes; o uno o varios meses en el mismo año. El orden de la administración secuencial puede invertirse.

Además, en este sentido, la "coadministración" de oleuropeína y al menos un probiótico o una enzima significa que al menos un probiótico o una enzima se administra a un individuo que ha consumido oleuropeína y/o consumirá oleuropeína y no significa necesariamente que se administran al mismo tiempo en la misma composición. Aunque,

en efecto, se prefiere la administración concurrente, la presente divulgación no se limita a esta realización. Si la oleuropeína y el probiótico o la enzima comprenden la misma composición, la oleuropeína se puede aislar del probiótico o la enzima para evitar la fermentación de la oleuropeína durante el almacenamiento. Por ejemplo, el probiótico o la enzima se pueden encapsular por separado de la oleuropeína. Preferentemente, el probiótico o la enzima solo reaccionan con la oleuropeína después de la administración, por ejemplo, en el tracto digestivo del individuo.

En algunas realizaciones, la composición se usa en uno de los procedimientos divulgados por las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. N° 2016/0045519 y 2016/0120891 y la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2015/055468.

La cantidad eficaz de la composición varía con la composición particular, la edad y afección del receptor y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando. No obstante, en una realización general, la composición se puede administrar al individuo en una cantidad que proporcione de 0,01 mg a 2 g de oleuropeína por día, preferentemente de 0,1 mg a 1 g de oleuropeína por día, y con mayor preferencia de 1 mg a 200 mg de oleuropeína por día; y la composición se puede administrar al individuo en una cantidad que proporcione de 10^5 a 10^{12} unidades formadoras de colonias (ufc) del probiótico por día, preferentemente de 10^7 a 10^{11} ufc del probiótico por día.

Algunos individuos pueden tener una flora bacteriana que contenga probióticos que ya tendrán actividad de β -glucosidasa y/o actividad de esterasa. Por lo tanto, en algunos casos, la administración de la composición mejora el efecto terapéutico y/o profiláctico de estos probióticos que proporcionan más bacterias.

Algunos individuos no pueden absorber la oleuropeína o tienen una capacidad reducida para absorber la oleuropeína. Por ejemplo, el individuo puede tener una microbiota intestinal carente o baja en bacterias que tienen actividad de β -glucosidasa y/o carente o baja en bacterias que tienen actividad de esterasa. En tales casos, la administración de la composición permite al individuo disfrutar de los beneficios para la salud de los polifenoles del olivo que de otra manera no es posible o se reduce mucho. La composición se puede coadministrar con oleuropeína o proporcionarse como una composición separada de la oleuropeína.

En una realización, al menos una porción de la oleuropeína se obtiene por extracción, por ejemplo, por extracción de una planta tal como una planta perteneciente a la familia *Oleaceae*, preferentemente uno o más de los tallos, las hojas, los frutos o las semillas de una planta perteneciente a la familia *Oleaceae* tal como *Olea europaea* (árbol del 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 se puede obtener por síntesis química.

Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento de producción de una composición para lograr un efecto seleccionado del grupo que consiste en (i) mantener o restaurar el equilibrio del metabolismo óseo o del cartílago, (ii) mantener o mejorar la salud ósea o del cartílago, (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 los procedimientos pueden adicional o alternativamente prevenir, aliviar y/o tratar trastornos de huesos y/o cartílagos. La composición es preferentemente un producto alimenticio.

El procedimiento comprende añadir oleuropeína y un probiótico capaz de bioconvertir la oleuropeína en un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en una proteína, un carbohidrato, un lípido y combinaciones de los mismos. La composición (por ejemplo, un producto alimenticio) se puede preparar antes de la administración (por ejemplo, la composición se prepara, envasa y luego la compra un consumidor que se administra la composición a sí mismo o a otro individuo) o se puede preparar de forma sustancialmente simultánea a la administración (la composición se prepara menos de 30 minutos antes de la administración, preferentemente menos de 15 minutos antes de la administración, con mayor preferencia menos de 10 minutos antes de la administración, con la máxima preferencia menos de 5 minutos antes de la administración, por un individuo que se administra la composición a sí mismo o a otro individuo).

La composición puede comprender una cantidad eficaz de la combinación de la oleuropeína y el 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.

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

La composición puede comprender un ingrediente adicional para la calidad ósea, por ejemplo, proteína, 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 de las articulaciones que comprende al menos un ingrediente para la calidad de las articulaciones 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 de las articulaciones 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. Los ejemplos no limitantes de otros ingredientes adicionales adecuados para la calidad de las articulaciones incluyen colágeno, colágeno hidrolizado, *Boswellia serrata*, rosa mosqueta y combinaciones de los mismos.

La proteína puede ser suero, por ejemplo, suero nativo, suero intacto sin hidrolizar, concentrado de proteína de suero, aislado de proteína de suero, suero ácido, suero dulce, suero dulce modificado (suero dulce del que se eliminó el casein-glicomacropéptido), una fracción de proteína de suero o hidrolizado de proteína de suero; caseína; una proteína vegetal tal como la proteína de soja; y combinaciones de los mismos. La caseína se puede proporcionar en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, una sal de sodio, una sal de calcio o una sal de potasio. Aunque la proteína puede comprender proteína vegetal, en algunas realizaciones la composición está libre de gluten.

La proteína puede ser hidrolizados de proteína extensamente hidrolizados que se preparan a partir de proteínas animales y vegetales que se tratan con ácido o enzima, tales como hidrolizado de caseína, hidrolizado de suero, hidrolizado de caseína/suero, hidrolizado de soja y mezclas de los mismos. Los hidrolizados de proteínas "extensamente hidrolizados" significa 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 aproximadamente el 75 % y con la máxima preferencia al menos aproximadamente el 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 por, o añadirse a los hidrolizados de proteína.

En una realización, la proteína comprende micelas de proteína de suero como se describe en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. N° 2009/0035437 y su contraparte EP1839492A1 y como se caracteriza además en C. Schmitt y otros, Soft Matter 6:4876-4884 (2010) donde se denominan microgeles de proteína de suero (WPM). Particularmente, las micelas de proteína de suero son las micelas comprendidas en el concentrado de micelas de proteína de suero que se obtienen por el procedimiento como se divulga en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. N° 2009/0035437 y su contraparte EP1839492A1. Allí, el procedimiento para la producción de concentrado de micelas de proteína de suero comprende las etapas 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 que se obtiene en la etapa b). Por lo tanto, las micelas que se producen tienen una distribución de tamaños extremadamente marcada, de modo que más del 80 % de las micelas que se producen tienen un tamaño inferior a 1 micra de diámetro y preferentemente tienen un tamaño entre 100 nm y 900 nm. Las micelas de proteína de suero pueden estar en forma de concentrado líquido o en polvo. Es importante destacar que la estructura básica de las micelas de las proteínas del suero se conserva, ya sea en forma de concentrado líquido, en forma de polvo o reconstituida a partir del polvo, por ejemplo, en agua. Las micelas de proteína de suero son físicamente estables en dispersión, como polvo, así como también durante el secado por aspersión o la liofilización.

Los 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. Los ejemplos no limitantes de lípidos adecuados incluyen grasa vegetal (tal como el aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de girasol alto en oleico, aceite de colza, aceite de canola, aceite de avellana, aceite de soja, aceite de palma, aceite de coco, aceite de semilla de grosella negra, aceite de borraja, lecitinas y similares), grasas animales (tal como la grasa de leche) o combinaciones de los mismos. La fuente de grasa también puede ser versiones menos refinadas de estas grasas (por ejemplo, aceite de oliva para el contenido de polifenoles).

La composición puede estar en cualquier forma nutricional oral, por ejemplo, como una bebida saludable, como una bebida preparada, opcionalmente como un refresco, que incluye jugos, batidos, yogures, batidos o bebidas a base de soja; en un bar de comida; o dispersado en alimentos de cualquier tipo, como productos horneados, barras de cereales, barras lácteas, bocadillos, sopas, cereales para el desayuno, muesli, caramelos, tabletas, galletas, bizcochos, galletas saladas (tal como las galletas de arroz) y productos lácteos.

La composición se puede encontrar en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas o un líquido, por ejemplo. La composición puede contener además hidrocoloides protectores (tales como gomas, proteínas, almidones modificados), aglutinantes, agentes formadores de película, agentes/materiales de encapsulación, materiales de pared/cubierta, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes tensioactivos, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas o similares), adsorbentes, portadores, rellenos, cocompuestos, agentes dispersantes, agentes humectantes, coadyuvantes de procesamiento (solventes), agentes de fluidez, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes densificantes, agentes gelificantes y agentes formadores de gel.

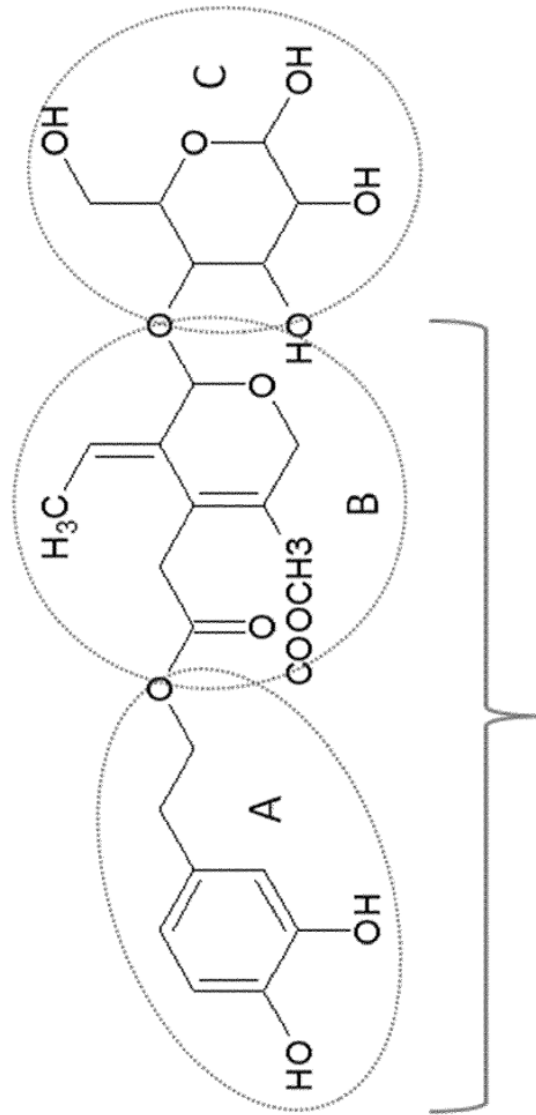
REIVINDICACIONES

1. Composición para su uso en el tratamiento y prevención de una afección en un individuo, la afección se selecciona del grupo que consiste en (i) pérdida del equilibrio del metabolismo óseo o del cartílago, (ii) pérdida de la salud ósea o del cartílago, (iii) pérdida de movilidad, (iv) sinovitis, y (v) combinaciones de los mismos, en el que la composición comprende oleuropeína y al menos un probiótico o una enzima seleccionados 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 que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa o una enzima que tiene actividad de β -glicosidasa y actividad de esterasa, (iv) un primer probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y un segundo probiótico que tiene actividad de esterasa, (v) un probiótico que tiene actividad de β -glicosidasa y una esterasa, (vi) una β -glicosidasa y un probiótico que tiene actividad de esterasa y (vii) una β -glicosidasa y una esterasa, comprendiendo la composición una cantidad de al menos un probiótico o una enzima que es eficaz para lograr un efecto, en el que el individuo tiene una absorción reducida o no absorbe la oleuropeína.
2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de la pérdida de movilidad, en la que el individuo es un adulto mayor que tiene una afección seleccionada del grupo que consiste en fragilidad, prefragilidad, sarcopenia, recuperación de sarcopenia, osteoporosis, osteoartritis, desnutrición, que está en riesgo de desnutrición, en rehabilitación, programado para someterse a rehabilitación dentro del próximo año, y combinaciones de los mismos.
3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o prevención de la pérdida del equilibrio del metabolismo óseo en el que el individuo tiene una afección seleccionada del grupo que consiste en osteoporosis, enfermedad de Paget, osteólisis adyacente a una prótesis, enfermedad ósea metastásica, hipertiroidismo, hipercalcemia debida a cáncer, mielomas múltiples, una enfermedad periodontal, osteoartritis, osteopenia, un déficit óseo resultante de una fractura, curación de fracturas y combinaciones de los mismos.
4. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la sinovitis en un individuo que lo necesite, o la degradación del cartílago articular posterior a la sinovitis en un individuo que tiene o se está recuperando de sinovitis, en el que 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.
5. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende oleuropeína en una cantidad eficaz de 0,01 mg a 2 g de oleuropeína por día, preferentemente de 0,1 mg a 1 g de la oleuropeína por día, y con mayor preferencia de 1 mg a 200 mg de oleuropeína por día; y el probiótico en una cantidad eficaz que proporciona de 10^5 a 10^{12} unidades formadoras de colonias (ufc) del probiótico por día, preferentemente de 10^7 a 10^{11} ufc del probiótico por día.
6. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que 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.
7. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición es una composición para la administración oral.
8. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el al menos un probiótico comprende un probiótico que tiene 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.
9. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición es un producto alimenticio o bebida.
10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la composición comprende además un componente seleccionado del grupo que consiste en proteína, carbohidrato, grasa y combinaciones de los mismos.
11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10 que comprende además un aditivo alimentario seleccionado del grupo que consiste en acidulantes, espesantes, tampones o agentes para ajustar el pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, agentes saborizantes, minerales, agentes osmóticos, conservantes, estabilizadores, azúcares, edulcorantes, texturizantes, vitaminas, minerales y combinaciones de los mismos.

12. La composición para su uso en un individuo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el individuo es un individuo de edad avanzada.
- 5 13. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que 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 la oleuropeína proporcionan el efecto terapéutico y/o el efecto profiláctico durante más tiempo que el que se obtendría mediante la administración del metabolito de la oleuropeína por sí solo.

Figura 1

Estructura de la oleuropeína



A+B = aglicona de oleuropeína = 3,4-DHPEA-EA

Figura 2

