

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 955 922**

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)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2018** **PCT/EP2018/080545**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2019** **WO19092066**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2018** **E 18803367 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023** **EP 3706760**

54 Título: **Procedimiento para seleccionar un probiótico**

30 Prioridad:

08.11.2017 EP 17200578

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

11.12.2023

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 955 922 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

Procedimiento para seleccionar un probiótico

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere, en general a probióticos, en particular a probióticos capaces de bioconvertir polifenoles del olivo. La divulgación se refiere a un procedimiento para seleccionar una cepa probiótica o una mezcla de cepas probióticas. La invención se refiere al uso de una cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas para
10 aumentar la eficacia de los polifenoles del olivo y en la potenciación de un efecto terapéutico y/o profiláctico de la oleuropeína.

Antecedentes de la Invención

15 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 *Oleáceas* y especialmente *Olea europea*. Los presentes inventores observaron que *in vitro* los datos generados sobre el metabolismo de los condrocitos obtuvieron resultados positivos significativos con el metabolito de la oleuropeína hidroxitirosol, que mostró mayor eficacia en comparación con la oleuropeína. Sin estar atado por la teoría, en base a en la literatura, los actuales inventores creen que la estructura
20 química del hidroxitirosol sugiere que el hidroxitirosol tiene una mayor biodisponibilidad que la oleuropeína. Otra vez, sin estar atado por la teoría, los actuales 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 como la oleuropeína aglicona o el acetato de hidroxitirosol.

25 La mayor absorción 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 que tienen actividad glicosidasa y/o actividad esterasa puede aumentar la presencia de este probiótico en el colon para permitir la degradación *in situ* de la oleuropeína con
30 el fin de optimizar la absorción y el consiguiente efecto de un metabolito de la misma.

Lactobacillus plantarum la cepa B21 se propone para quitar el amargor a las olivas [Marsilio y otros, J. Sci. Food Agric. 76, 520-524 (1998)] donde se ha demostrado que degrada la oleuropeína. Sin embargo, el procedimiento de fermentación duró alrededor de 5 días, lo que es mucho más que un período de tiempo realista para la digestión, por
35 lo que la cepa B21 *L. plantarum* no proporcionaría un probiótico adecuado para la coadministración con oleuropeína para mejorar la biodisponibilidad y/o la bioeficacia.

El documento US2008014322 se refiere al concentrado de polifenoles del olivo.

40 Existe una clara necesidad en la técnica de encontrar procedimientos mejorados para identificar probióticos, en particular probióticos que sean capaces de aumentar la biodisponibilidad y/o la bioeficacia de los polifenoles del olivo tales como la oleuropeína.

45 Cualquier referencia a documentos del estado de la técnica en esta memoria descriptiva no se debe considerar una admisión de que dicho estado de la técnica es ampliamente conocido o forma parte del conocimiento general común en el campo. Tal como se usan en esta memoria descriptiva, las palabras "comprende", "que comprende" y palabras similares no deben interpretarse en un sentido exclusivo o exhaustivo. En otras palabras, pretenden significar "incluido, entre otros".

50 Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones anexas. Otros aspectos divulgados no son parte de la invención.

55 Un objeto de la presente invención es mejorar el estado de la técnica y proporcionar una solución mejorada al problema de identificar probióticos, o al menos proporcionar una alternativa útil.

El objetivo de la presente invención se logra por la materia de las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes desarrollan aún más la idea de la presente invención.

60 Por consiguiente, la presente divulgación proporciona en un primer aspecto un procedimiento para seleccionar una cepa probiótica o una mezcla de cepas probióticas, dicho aspecto no forma parte de la invención, procedimiento que comprende las etapas de;

65 a. identificar una cepa probiótica que tiene un gen que codifica la β -glucosidasa mediante análisis *in silico* y/o actividad de β -glucosidasa mediante análisis *in vitro* de una pluralidad de cepas;

b. identificar una cepa probiótica que tiene un gen que codifica la esterasa mediante análisis *in silico* y/o actividad esterasa mediante análisis *in vitro* de una pluralidad de cepas;

c. fermentar oleuropeína con i) un cultivo bacteriano de una cepa probiótica identificada en la etapa a como que tiene actividad β -glucosidasa y una cepa probiótica identificada en la etapa b como que tiene actividad esterasa, o ii) un cultivo bacteriano de una cepa probiótica identificada en las etapas a y b tiene actividad tanto de β -glucosidasa como de esterasa;

d. identificar si los metabolitos formados durante la fermentación de la etapa c incluyen acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol o ácido elenólico;

e. medir la proporción de oleuropeína restante en función del tiempo de fermentación en la etapa c; y

f. seleccionar una cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas en el que la cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas consume al menos 10 % en peso de oleuropeína en la etapa c durante un período de tiempo de menos de 24, y en el que los metabolitos formados durante la fermentación de la etapa c comprenden una molécula seleccionada del grupo que consiste en acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol y ácido elenólico.

La invención se refiere a una composición que comprende una cepa probiótica o una mezcla de cepas probióticas seleccionadas de acuerdo con el procedimiento de la invención para su uso en la potenciación de un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico de la oleuropeína en un individuo, como se define en la reivindicación 1 adjunta.

La invención también se refiere al uso de una composición que comprende una cepa probiótica o una mezcla de probióticos para uso no terapéutico en individuos sanos como se define en la presente reivindicación 5.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que los probióticos o mezclas de probióticos seleccionados mediante el procedimiento de la invención eran capaces de aumentar la biodisponibilidad de los polifenoles del olivo tales como la oleuropeína y su eficacia (es decir, su bioeficacia). Los probióticos o mezclas de probióticos seleccionados mediante el procedimiento de la invención son capaces de convertir la oleuropeína en sus metabolitos en un período de tiempo que es eficaz durante el período de digestión. Esto permite que los probióticos sean eficaces cuando se coadministran con oleuropeína o se toman por separado, pero con unas pocas horas de diferencia entre sí.

El mecanismo de absorción de oleuropeína no está claro. Sin embargo, la oleuropeína resiste la degradación en el tracto gastrointestinal superior y el intestino delgado y, por tanto, al menos una parte de una dosis de oleuropeína llegará al colon. La microflora del colon puede realizar una bioconversión de esta oleuropeína.

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

De acuerdo con la literatura, la oleuropeína aglicona se absorbe 2,2 veces menos que el hidroxitirosol, pero se absorbe 13,5 veces más que la oleuropeína. La oleuropeína aglicona tiene un aclaramiento más lento del plasma en comparación con 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 de hidroxitirosol es mayor que la de la oleuropeína y la oleuropeína aglicona, y la absorción de 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 actuales inventores creen que este aumento de la lipofilicidad 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 después de la bioconversión en oleuropeína aglicona, acetato de hidroxitirosol y/o hidroxitirosol. Sin embargo, la proporción de oleuropeína que no se absorbe en el tracto gastrointestinal superior y que, por lo tanto, no llega al colon para su posterior metabolismo después de la bioconversión no está bien definida. Por lo tanto, sin estar atados por 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 después de la ingesta oral y, por lo tanto, aumentar su biodisponibilidad. De hecho, una absorción mayor 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, concretamente el original y uno o más metabolitos (por ejemplo, eficacia dual).

Específicamente, la coadministración de oleuropeína con uno o más probióticos seleccionados de acuerdo con el procedimiento de la divulgación 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 β -glucosidasa, preferentemente actividad β -glucosidasa (y preferentemente no actividad esterasa) puede convertir la oleuropeína en oleuropeína aglicona en el colon. Un probiótico que tenga actividad β -glucosidasa (preferentemente actividad β -glucosidasa) y actividad esterasa puede convertir la oleuropeína en acetato de hidroxitirosol y/o hidroxitirosol en el colon. Establecer y/o aumentar la presencia de tales microorganismos en el colon puede potenciar el efecto de la administración de oleuropeína, al proporcionar así una absorción prolongada en el tiempo con oleuropeína (por ejemplo, absorción en dos niveles diferentes: intestino delgado, colon), por ejemplo, absorción que es extendido en relación con el hidroxitirosol por sí solo, lo que proporciona un pico de absorción más agudo. Dado que los metabolitos se generan más rápidamente debido a la administración conjunta de oleuropeína y probióticos seleccionados de acuerdo con el procedimiento de la invención, el inicio de su biodisponibilidad puede ser más rápido, lo que lleva a un período general de absorción más prolongado.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1 muestra la estructura química de la oleuropeína.
Figura 2 muestra la bioconversión de oleuropeína por la microflora.

Descripción Detallada de la invención

En consecuencia, la presente divulgación, pero no como parte de la invención reivindicada, se relaciona en parte con un procedimiento para seleccionar una cepa probiótica o una mezcla de cepas probióticas (por ejemplo, para aumentar la bioeficacia de los polifenoles del olivo), que comprende el procedimiento las etapas de;

a. identificar una cepa probiótica que tiene un gen que codifica la β -glucosidasa mediante análisis *in silico* y/o actividad de β -glucosidasa mediante análisis *in vitro* de una pluralidad de cepas;

b. identificar una cepa probiótica que tiene un gen que codifica la esterasa mediante análisis *in silico* y/o actividad esterasa mediante análisis *in vitro* de una pluralidad de cepas;

c. fermentar oleuropeína con i) un cultivo bacteriano de una cepa probiótica identificada en la etapa a como que tiene actividad β -glucosidasa y una cepa probiótica identificada en la etapa b como que tiene actividad esterasa, o ii) un cultivo bacteriano de una cepa probiótica identificada en las etapas a y b tiene actividad tanto de β -glucosidasa como de esterasa;

d. identificar si los metabolitos formados durante la fermentación de la etapa c incluyen acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol o ácido elenólico;

e. medir la proporción de oleuropeína restante en función del tiempo de fermentación en la etapa c; y

f. seleccionar una cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas en el que la cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas consume al menos 10 % en peso de oleuropeína en la etapa c durante un período de tiempo de menos de 24, y en el que los metabolitos formados durante la fermentación de la etapa c comprenden una molécula seleccionada del grupo que consiste en acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol y ácido elenólico.

La fermentación en la etapa c se puede realizar en, o cerca de, las condiciones óptimas de crecimiento de la cepa probiótica, al ser dichas condiciones fácilmente determinadas por el experto. La fermentación en la etapa c se puede realizar en ausencia de azúcares distintos de la fracción de glucosa que forma parte de la molécula de oleuropeína.

Identificación de una cepa probiótica en la etapa a mediante el análisis *in silico* de acuerdo con el procedimiento de la divulgación se puede realizar al proporcionar el genoma de la cepa probiótica y realizar una búsqueda de similitud de secuencia para un gen que codifica una enzima β -glucosidasa en el genoma de la cepa probiótica. Identificación de una cepa probiótica en la etapa b mediante el análisis *in silico* de acuerdo con el procedimiento de la divulgación se puede realizar al proporcionar el genoma de la cepa probiótica y realizar una búsqueda de similitud de secuencia para un gen que codifica una enzima esterasa en el genoma de la cepa probiótica. Por ejemplo, *Lactobacillus johnsonii* anteriormente se demostró que NCC 533 contiene un gen que codifica una cinamoil estearasa [Lai y otros, Appl Environ Microbiol, 75(15): 5018-24 (2009)]. El gen Lj1228 puede usarse como proteína de referencia para buscar otros genes codificantes de esterases en genomas probióticos, al buscar por similitud de secuencia (BLASTP). También se puede realizar una búsqueda de similitud de secuencia a nivel de proteína. Por ejemplo, para la β -glucosidasa se puede usar la secuencia de una proteína que tenga actividad β -glucosidasa, extraída de una base de datos como UniProt. Un ejemplo sería Q5FJD3 de *Lactobacillus acidophilus* NCFM.

Identificación de una cepa probiótica en las etapas a y b mediante el análisis *in vitro* de acuerdo con el procedimiento de la divulgación se puede realizar mediante cribado fenotípico. Por ejemplo, se puede utilizar un micrométodo semicuantitativo para la identificación de actividades enzimáticas, como el sistema API ZYM.

La identificación de al menos uno de los metabolitos formados durante la fermentación de la etapa c puede realizarse, por ejemplo, mediante análisis por HPLC.

La proporción de oleuropeína restante en función del tiempo de fermentación en la etapa c puede realizarse, por ejemplo, mediante un procedimiento espectrofotométrico. Por ejemplo, al usar una longitud de onda que pueda distinguir entre oleuropeína y sus metabolitos. Los inventores descubrieron que 300 nm era una longitud de onda en la que se podía medir la concentración de oleuropeína sin una contribución significativa de la absorción por el hidroxitirosol.

En una realización, el procedimiento de la divulgación comprende además las etapas de determinar si la cepa probiótica o la mezcla de cepas probióticas mejora la biodisponibilidad de la oleuropeína (opcionalmente al determinar el efecto de la matriz portadora), al evaluar la eficacia in vitro al usar cultivos primarios de condrocitos y osteoblastos, y/o usar un ensayo clínico que investigue el efecto de la oleuropeína y la cepa probiótica sobre los resultados de salud, por ejemplo, los resultados de salud de los huesos y las articulaciones.

En un aspecto adicional, la cepa probiótica o la mezcla de cepas probióticas seleccionadas de acuerdo con el procedimiento de la divulgación se pueden usar para aumentar la eficacia (por ejemplo, la bioeficacia) de los polifenoles del olivo tales como la oleuropeína. Por ejemplo, la cepa probiótica o la mezcla de cepas probióticas seleccionadas de acuerdo con el procedimiento de la divulgación pueden actuar sobre la oleuropeína para formar un metabolito seleccionado del grupo que consiste en oleuropeína aglicona, acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol y sus mezclas. La oleuropeína y el metabolito de oleuropeína proporcionan el efecto terapéutico y/o el efecto profiláctico durante una duración más larga que la que se obtendría mediante la administración de la oleuropeína o sus metabolitos solos. La eficacia de los polifenoles del olivo puede aumentar tras su ingesta oral, al aumentar la biodisponibilidad de la oleuropeína al mejorar su absorción en el colon y al proporcionar así eficacia desde 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). La divulgación puede proporcionar una composición que comprende una cepa probiótica o una mezcla de cepas probióticas seleccionadas de acuerdo con el procedimiento de la divulgación para su uso en el aumento de la eficacia (por ejemplo, la bioeficacia) de los polifenoles del olivo tales como la oleuropeína.

Ventajosamente, la cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas seleccionada de acuerdo con el procedimiento de la divulgación puede realizar una bioconversión sobre 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-dihidroxifenoetanol-elenólico (también conocido como oleuropeína aglicona y 3,4-DHPEA-EA) y/o hidroxitirosol y/o acetato de hidroxitirosol en el colon.

Una ventaja adicional de la cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas seleccionada de acuerdo con el procedimiento de la divulgación es proporcionar una duración más larga 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 del mismo se absorbe a dos niveles diferentes: intestino delgado y colon.

Aún otra ventaja de una o más realizaciones proporcionadas por la presente divulgación es disminuir la dosis de ingesta de oleuropeína mientras se logra la misma eficacia.

En una realización, el probiótico o la mezcla de cepas probióticas está comprendido dentro de una composición de alimento o bebida que además comprende polifenoles del olivo (por ejemplo, oleuropeína). En una realización adicional, el probiótico o la mezcla de cepas probióticas está comprendido dentro de una composición de alimento o bebida para consumir secuencialmente con polifenoles del olivo (tales como oleuropeína).

Las personas sanas disfrutan de los beneficios dietéticos de los polifenoles del olivo. Las olivas tienen una fuerte aceptación por parte de los consumidores como alimento saludable. La generación de metabolitos de polifenoles del olivo (por ejemplo, en los alimentos) es beneficiosa para las personas sanas, por ejemplo, cuando los metabolitos proporcionan una mayor biodisponibilidad y eficacia de los polifenoles del olivo. La cepa probiótica o la mezcla de cepas probióticas seleccionadas de acuerdo con el procedimiento de la invención se pueden usar de forma no terapéutica para aumentar la eficacia de los polifenoles del olivo tales como la oleuropeína.

La invención proporciona el uso de una cepa probiótica o una mezcla de cepas probióticas seleccionadas de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 1 adjunta para potenciar un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico de los polifenoles del olivo tales como la oleuropeína en un individuo. Una ventaja de una o más realizaciones proporcionadas por la presente divulgación es la movilidad en individuos envejecidos, frágiles o prefrágiles, por ejemplo, individuos que se recuperan de rehabilitación o en riesgo de sarcopenia, y particularmente beneficios óseos y articulares en dichos individuos.

Otra ventaja de una o más realizaciones proporcionadas por la presente divulgación pero que no forman parte de la invención 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 y la resorción ósea.

Aún otra ventaja de una o más realizaciones proporcionadas por la presente divulgación es estimular la formación ósea o inhibir la resorción ósea en un sujeto que sufre de osteoporosis, osteólisis adyacente a una prótesis, enfermedad periodontal, osteoartritis y/u osteopenia.

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

Otra ventaja más de una o más realizaciones proporcionadas por la presente divulgación es estimular la microflora de un individuo, por ejemplo, un individuo anciano.

Todos estos procedimientos de tratamiento no forman parte de la invención reivindicada. El uso de composiciones en el tratamiento se define en la reivindicación 1 adjunta.

Un aspecto de la divulgación, pero que no forma parte de la invención, proporciona una composición que comprende una cepa probiótica o una mezcla de cepas probióticas seleccionadas de acuerdo con el procedimiento de la invención para su uso en la potenciación de un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico de polifenoles del olivo como la oleuropeína en un individuo. En una realización, la cepa probiótica o la mezcla de cepas probióticas forma un metabolito de oleuropeína seleccionado del grupo que consiste en oleuropeína aglicona, acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol y sus mezclas. La oleuropeína y el metabolito de oleuropeína pueden proporcionar un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico para una duración más larga que la que se obtendría mediante la administración del metabolito de oleuropeína por sí solo. La composición se puede administrar en una cantidad eficaz. La composición puede comprender además polifenoles del olivo, por ejemplo, oleuropeína.

En este sentido, la "coadministración" de polifenoles del olivo (por ejemplo, oleuropeína) y un probiótico o mezcla de probióticos seleccionados de acuerdo con el procedimiento de la divulgación

significa que el probiótico o mezcla de probióticos se administra a un individuo que ha consumido polifenoles del olivo (por ejemplo, oleuropeína) y/o consumirá polifenoles del olivo y no significa necesariamente que se administren al mismo tiempo en la misma composición. Aunque de hecho se prefiere la administración simultánea, la presente divulgación no se limita a esta realización. Si los polifenoles del olivo (por ejemplo, oleuropeína) y el probiótico o la mezcla de probióticos están comprendidos en la misma composición, la oleuropeína se puede aislar de los probióticos para evitar la fermentación de los polifenoles del olivo durante el almacenamiento. Por ejemplo, los probióticos pueden encapsularse por separado de los polifenoles del olivo. Preferentemente, el probiótico o la mezcla de probióticos sólo reacciona con los polifenoles del olivo después de la administración, por ejemplo, en el tracto digestivo del individuo.

En una realización, los polifenoles del olivo (por ejemplo, oleuropeína) y el probiótico se pueden administrar secuencialmente en composiciones separadas. El término "secuencialmente" significa que los polifenoles del olivo (por ejemplo oleuropeína) y la cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas se administran de manera sucesiva de manera que los polifenoles del olivo (por ejemplo oleuropeína) se administran en una primera vez sin la cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas, y la cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas se administra en una segunda vez después de la primera vez sin los polifenoles del olivo (por ejemplo oleuropeína). El tiempo entre administraciones secuenciales puede ser, por ejemplo, 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 del mismo año. El orden de administración secuencial podrá invertirse.

El efecto terapéutico y/o el efecto profiláctico de la composición de acuerdo con la invención se puede seleccionar del grupo que consiste en el tratamiento o prevención de la movilidad reducida en un adulto mayor (por ejemplo, un individuo anciano); la estimulación de la formación ósea y/o la inhibición de la resorción ósea en un individuo que tiene una afección que comprende un desequilibrio entre la formación ósea y la resorción ósea; tratamiento o prevención de la sinovitis; tratamiento o prevención de la degradación del cartílago articular posterior a la sinovitis en un individuo que padece sinovitis o se recupera de ella; y tratamiento o prevención de la degradación del cartílago.

En una realización, el efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico es el tratamiento o prevención de la movilidad reducida en un adulto mayor y 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 sus combinaciones.

En una realización adicional, el efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico es la estimulación de la formación ósea y/o la inhibición de la resorción ósea en un individuo que tiene una afección que comprende un desequilibrio entre la formación ósea y la resorción ósea y 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, cicatrización de fracturas y combinaciones de los mismos.

- 5 En otra realización más, el efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico es el tratamiento o prevención de la sinovitis y la sinovitis está asociada con una afección seleccionada del grupo que consiste en lupus, gota, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de osteocondritis, osteoartrosis y sus combinaciones.

10 En una realización, que no forma parte de la invención, 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 por semana, con mayor preferencia al menos tres, cuatro, cinco o seis días por semana; con la máxima preferencia los siete días de la semana. La composición se puede administrar en una dosis única por día o en múltiples dosis separadas por día.

15 En algunas realizaciones, la composición se usa en uno de los procedimientos divulgados en las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos núms. 2016/0045519 y 2016/0120891 y la publicación de solicitud de patente internacional núm. WO2015/055468.

20 La cantidad eficaz de la composición varía con la composición particular, la edad y condición del receptor y el trastorno o enfermedad particular que se trata. Sin embargo, en una realización general, la composición se puede administrar al individuo en una cantidad que proporcione 10^5 a 10^{12} unidades formadoras de colonias (ufc) de la cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas por día, preferentemente de 10^7 a 10^{11} ufc de la cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas por día. En una realización en la que la composición comprende oleuropeína, 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 al día.

25 En una realización, al menos una porción de la oleuropeína se obtiene mediante extracción, por ejemplo, mediante extracción de una planta como una planta que pertenece a la familia Oleaceae, preferentemente uno o más de los tallos, las hojas, los frutos o los huesos de una planta perteneciente a la familia Oleaceae tal 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 mediante síntesis química.

30 La composición puede comprender una cantidad eficaz de la combinación de la oleuropeína y el probiótico o la mezcla de probióticos. Por ejemplo, una única porción o dosis de la composición puede comprender la cantidad eficaz, y un envase puede contener una o más de las porciones o dosis.

35 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 aromatizantes, minerales, agentes osmóticos, un vehículo farmacéuticamente aceptable, conservantes, estabilizantes, azúcares, edulcorantes, texturizantes, vitaminas, minerales y sus combinaciones.

40 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 sus combinaciones. La composición puede comprender un ingrediente 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 sus combinaciones. Ejemplos no limitantes de otros ingredientes adicionales adecuados para la calidad de las articulaciones incluyen colágeno, colágeno hidrolizado, *Boswellia serrata*, rosa mosqueta y sus combinaciones.

45 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 glicomacropéptido de caseína), una fracción de suero proteína o hidrolizado de proteína de suero; caseína; una proteína vegetal tal como proteína de soja; y sus combinaciones. La caseína puede presentarse en forma libre o en forma de una 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 no contiene gluten.

50 La proteína puede ser hidrolizados de proteínas ampliamente hidrolizados preparados a partir de proteínas animales y vegetales tratadas con ácidos o enzimas, tales como hidrolizado de caseína, hidrolizado de suero, hidrolizado de caseína/suero, hidrolizado de soja y sus mezclas. 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 Dalton, preferentemente al menos aproximadamente el 75 % y con la máxima preferencia al menos aproximadamente el 95 % del péptido fragmentos que tienen un peso molecular inferior a aproximadamente 1.000 Dalton. Se pueden sustituir o añadir aminoácidos libres y cadenas peptídicas cortas sintéticas a los hidrolizados de proteínas.

En una realización, la proteína comprende micelas de proteína de suero como se describe en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2009/0035437 y su contraparte el documento EP1839492A1 y como se caracteriza además en C. Schmitt y otros, Soft Matter 6:4876-4884 (2010) donde se les conoce como 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 mediante el procedimiento como es divulgado en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2009/0035437 y su contraparte el documento EP1839492A1. En esto, 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 obtenida en la etapa b). De este modo, las micelas producidas tienen una distribución de tamaños extremadamente definida, de modo que más del 80 % de las micelas producidas tienen un tamaño inferior a 1 micrómetro de diámetro y preferentemente tienen un tamaño de 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 micelar básica 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, tanto en polvo como durante el secado por pulverización 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 sus combinaciones. Los ejemplos no limitantes de lípidos adecuados incluyen grasa vegetal (tal como aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de girasol con alto contenido de 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 (tales como grasa láctea) o sus combinaciones. 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, incluido jugos, batidos, bebidas de yogur, batidos o bebidas a base de soja; en un suplemento nutricional; en un barra de alimento; o dispersos en alimentos de cualquier tipo, tales como productos horneados, barras de cereales, barras lácteas, aperitivos, sopas, cereales para el desayuno, muesli, caramelos, pastillas, galletas, bizcochos, galletas saladas (como galletas de arroz) y productos lácteos. La composición puede ser un producto para el cuidado de mascotas, por ejemplo, para un animal de compañía.

La composición se puede encontrar, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas o un líquido. La composición puede contener adicionalmente 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 de superficie activa, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas o similares), adsorbentes, portadores, rellenos, co-compuestos, 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.

La composición de acuerdo con la invención puede ser una composición para administración oral.

Definiciones

A continuación, se proporcionan algunas definiciones. Sin embargo, las definiciones pueden estar ubicadas en otra parte de la memoria descriptiva, 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 un beneficio a la salud del huésped. Por ejemplo, los probióticos de acuerdo con la presente invención pueden pertenecer al género *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Lactococcus* o *Streptococcus*, por ejemplo *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus plantarum*, *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 adicional, el probiótico se puede ser seleccionado 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 sus mezclas.

Todos los porcentajes expresados en la presente memoria son en peso del peso total de la composición a menos que se exprese lo contrario. Como se usa en la presente memoria, se entiende que "aproximadamente", "aproximadamente" y "sustancialmente" se refieren a números en un rango de números, por ejemplo, el rango de -10 % a +10 % del número de referencia, preferentemente -5% a + 5% del número de referencia, con mayor preferencia -1% a +1% del número de referencia, con la máxima preferencia -0,1% a +0,1% del número de referencia. Se debe entender que todos los rangos numéricos en la presente memoria incluyen todos los números enteros, enteros o fraccionarios, dentro del intervalo. Por otra parte, estos intervalos numéricos deben interpretarse como que proporciona 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 apoya un rango 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 cualquier otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "un componente" o "el componente" incluye dos o más componentes.

Las palabras "comprende", "comprenden" y "que comprende" deben interpretarse de manera inclusiva antes que exclusiva. Del mismo modo, los términos "incluyen", "incluido" y "o" deben interpretarse como inclusivos, a menos que dicha construcción esté claramente prohibida en el contexto. Sin embargo, las composiciones divulgadas en la presente memoria pueden carecer de cualquier elemento que no es divulgado específicamente en la presente memoria. Por lo tanto, una divulgación de una realización que utiliza 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 de referencia, preferentemente al menos un 75 % en peso de los componentes de referencia, con mayor preferencia al menos un 85 % en peso de los componentes de referencia, lo con la máxima preferencia al menos un 95 % en peso de los componentes de referencia.

El término "y/o" usado 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 "tales como", particularmente cuando van seguidos de una lista de términos, son meramente ejemplares e ilustrativos y no deben considerarse exclusivos ni completos. Como se usa en la presente memoria, "asociado con" y "vinculado con" significa que ocurre simultáneamente, preferentemente significa causado por la misma condición subyacente, y con la máxima preferencia significa que una de las condiciones identificadas es causada por la otra condición identificada.

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 incluyen las varias realizaciones descritas en la presente memoria, pueden comprender, consistir en, o consistir esencialmente en los elementos divulgados en la presente memoria, así como también cualquiera de los ingredientes, componentes, o elementos adicionales u opcionales descritos en la presente memoria, o que de cualquier otra manera son útiles en una dieta.

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

"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 específico) como el tratamiento curativo, terapéutico o modificador de la enfermedad, incluidas medidas terapéuticas que curan, ralentizan, disminuyen los síntomas y/o detienen la progresión de una afección o trastorno patológico diagnosticado; y tratamiento de pacientes en riesgo de contraer una enfermedad o que se sospecha que han contraído una enfermedad, así como pacientes que están enfermos o han sido diagnosticados que padecen una enfermedad o condición médica. 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 afección no saludable. Los términos "tratamiento", "tratar" y "para aliviar" también pretenden incluir la potenciación o mejora de otra manera de una o más medidas profilácticas o terapéuticas primarias. Los términos "tratamiento", "tratar" y "para aliviar" pretenden incluir además 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 "anciano" 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 ancianos.

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

Tal como se utiliza en la presente memoria, "fragilidad" se define como un estado clínicamente reconocible de mayor vulnerabilidad resultante de la disminución de la reserva y la función asociada al envejecimiento en múltiples sistemas fisiológicos, de modo que la capacidad para afrontar los factores estresantes cotidianos o agudos se ve comprometida. En ausencia de un estándar cuantitativo establecido, Fried y otros, han definido operativamente la fragilidad que cumple con tres de cinco criterios fenotípicos que indican energía comprometida: (1) debilidad (fuerza de agarre en el 20 % más bajo de la población al inicio del estudio, ajustada por género e índice de masa corporal), (2) resistencia y energía deficientes (agotamiento autoinformado asociado con el VO2 máximo), (3) lentitud (el nivel más bajo 20 % de la población al inicio, en base al tiempo para caminar 15 pies, se ajusta por género y altura de pie), (4) baja actividad física (puntaje ponderado de kilocalorías gastadas por semana al inicio, 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 no intencional (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, gestiona la progresión de las enfermedades o proporciona un beneficio nutricional, fisiológico o médico al individuo. Las cantidades eficaces para este fin dependerán de una serie de factores conocidos por los expertos en la técnica, tales como la gravedad del trastorno y el peso y estado general del individuo. En aplicaciones profilácticas, las composiciones de acuerdo con la invención se administran a un individuo susceptible o en riesgo de padecer un trastorno particular en una cantidad que es suficiente para reducir al menos parcialmente el riesgo de desarrollar un trastorno. Tal cantidad se define como una cantidad eficaz. Nuevamente, las cantidades precisas dependen de una serie de factores específicos del paciente, como el estado de salud y el peso del individuo. Los términos relativos "mejorado", "aumentado", "mayor" y similares se refieren a los efectos de la composición divulgada en la presente memoria, concretamente una composición que comprende la cepa probiótica o la mezcla de cepas probióticas, con respecto a una composición que carece de la cepa probiótica o la mezcla de cepas probióticas, pero por lo demás idéntica.

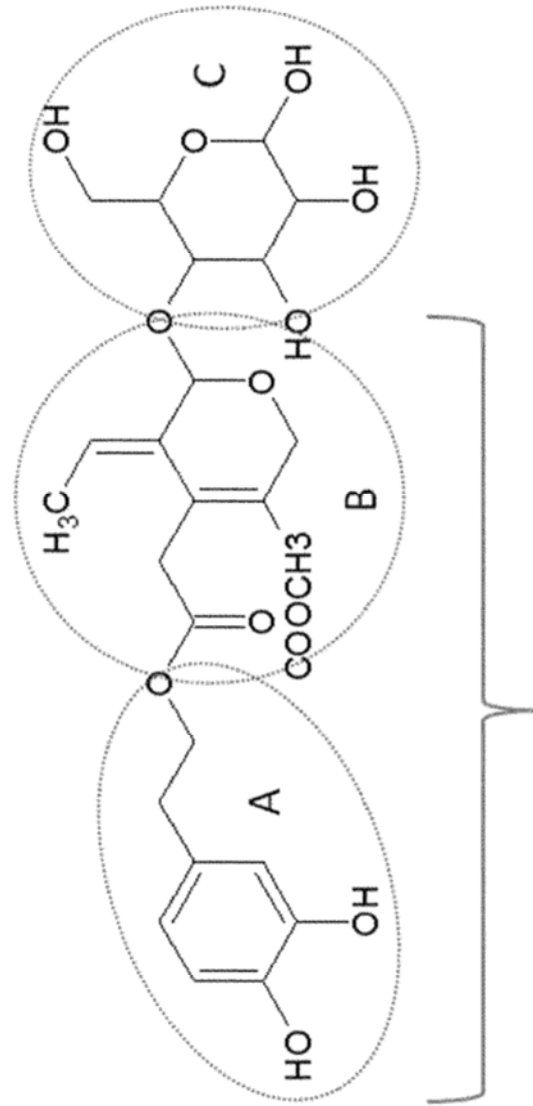
Los expertos en la técnica entenderán que pueden combinar libremente todas las características de la presente invención divulgadas en la presente memoria. En particular, las características descritas para el producto de la presente invención se pueden combinar con el procedimiento de la presente invención y viceversa. Además, se pueden combinar las características descritas para diferentes realizaciones de la presente invención. Otras ventajas y características de la presente invención resultan evidentes de las figuras.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas para uso terapéutico en la prevención o tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en: el tratamiento o prevención de la movilidad reducida en un adulto mayor; la estimulación de la formación ósea y/o la inhibición de la resorción ósea en un individuo que tiene una afección que comprende un desequilibrio entre la formación ósea y la resorción ósea; tratamiento o prevención de la sinovitis; tratamiento o prevención de la degradación del cartílago articular posterior a la sinovitis en un individuo que padece sinovitis o se recupera de sinovitis; y tratamiento o prevención de la degradación del cartílago para aumentar la bioeficacia de los polifenoles del olivo en un individuo en el que dicha cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas tiene actividad β -glucosidasa y actividad esterasa seleccionada del grupo que consiste en: *Lactobacillus gasseri*, *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, y dicha cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas consume al menos 10 % en peso de oleuropeína durante un período de tiempo de menos de 24 horas cuando se fermenta, y en el que los metabolitos formados durante el procedimiento de fermentación comprenden un molécula seleccionada del grupo que consiste en: acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol y ácido elenólico.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la prevención o tratamiento de una afección de movilidad reducida en un adulto mayor y 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 sus combinaciones.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la prevención o tratamiento de una afección 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 en la que 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, cicatrización de fracturas y sus combinaciones.
4. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la prevención o tratamiento de una afección de sinovitis y 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 sus combinaciones.
5. Uso de una composición que comprende una cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas en individuos sanos para aumentar de forma no terapéutica la bioeficacia de los polifenoles del olivo en dicho individuo en el que dicha cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas tiene actividad β -glucosidasa y actividad esterasa seleccionada del grupo que consiste en: *Lactobacillus gasseri*, *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, y dicha cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas consume al menos 10 % en peso de oleuropeína durante un período de tiempo de menos de 24 horas cuando se fermenta, y en el que los metabolitos formados durante el procedimiento de fermentación comprenden un molécula seleccionada del grupo que consiste en: acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol y ácido elenólico.
6. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la cepa probiótica o mezcla de cepas probióticas está comprendida dentro de una composición de alimento o bebida que comprende además polifenoles del olivo, para aumentar la bioeficacia de los polifenoles del olivo.
7. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 6, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 6, o el uso de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6, para aumentar la bioeficacia de la oleuropeína.
8. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 6, 7 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 6, 7 o el uso de acuerdo con las reivindicaciones 5-7, en el que la mezcla de probióticos con oleuropeína forma un metabolito de oleuropeína seleccionado de: el grupo que consiste en oleuropeína aglicona, acetato de hidroxitirosol, hidroxitirosol y sus mezclas.

FIGURA 1

Estructura de la oleuropeína



A: Hidroxitirosol
B: Ácido elenólico
C: Glucosa

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

FIGURA 2

