

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 822 524**

51 Int. Cl.:

A23L 33/00	(2006.01) A61P 25/02	(2006.01)
A23L 33/16	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
A61K 31/11	(2006.01) A61P 25/22	(2006.01)
A61K 33/30	(2006.01) A61P 25/24	(2006.01)
A23L 33/105	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61P 3/04	(2006.01)	
A61P 3/06	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2015** **PCT/EP2015/062696**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016** **WO16008642**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2015** **E 15727655 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020** **EP 3169170**

54 Título: **Composición que comprende cinamaldehído y cinc**

30 Prioridad:

18.07.2014 US 201462026157 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.05.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 822 524 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

Composición que comprende cinamaldehído y cinc

5 Antecedentes

La presente exposición se refiere de manera general a métodos y composiciones que comprenden cinamaldehído y cinc. Más específicamente, la presente exposición se refiere a la administración de una cantidad de cinamaldehído que resulta adecuada para el consumo oral y, en combinación con cinc, incrementa el gasto energético y la oxidación de grasas y/o mejora uno o más de la sensibilidad a la insulina, la tolerancia a la glucosa, el humor, la memoria o la cognición.

Durante las últimas décadas, la prevalencia de la obesidad se ha incrementado en todo el mundo hasta proporciones epidémicas. Aproximadamente mil millones de personas en todo el mundo presentan sobrepeso u obesidad, condiciones que incrementan la mortalidad, la morbilidad y los costes económicos. La obesidad se desarrolla en el caso de que la ingesta energética sea superior al gasto energético; el exceso de energía se almacena principalmente en forma de grasa en el tejido adiposo. La pérdida de peso corporal y la prevención de la ganancia de peso pueden conseguirse reduciendo la ingesta o biodisponibilidad energética, incrementando el gasto energético y/o reduciendo el almacenamiento en forma de grasa.

La investigación sobre los mecanismos moleculares subyacentes a las sensaciones de acritud ha revelado la existencia de dos canales catiónicos: TRPV1 (potencial de receptor transitorio VI) y TRPA1 (potencial de receptor transitorio A1) que se expresan en las fibras somatosensoriales que inervan la cavidad oral. TRPV1 es el receptor de las sensaciones de calor y ardor, tal como la capsaicina, el compuesto picante de las guindillas. TRPA1 responde a los compuestos fríos y acres; a concentraciones moderadas, los agonistas de TRPA1 muestran una agradable sensación de cosquileo.

El agonista de TRPV1 capsaicina es bien conocido que incrementa el gasto energético y la oxidación de las grasas, aunque las dosis eficientes son intermedias a altas (20 mg o más). Ver, p.ej., Ludy et al, "The effects of hedonically acceptable red pepper doses on thermogenesis and appetite", *Physiol. Behav.*, Mar. 1, 102(3-4): 251-8, 2011. Además, la capsaicina es un compuesto particularmente acre y tóxico. Entre los efectos fisiológicos asociados a la administración oral de la capsaicina se incluyen una sensación de ardor, de calor, desde la parte media de la lengua hasta la garganta, falta de aliento, mareo, náusea y vómito espontáneo. En consecuencia, sólo pueden administrarse cantidades pequeñas de capsaicina sin causar molestias en el individuo. Los productos alimentarios que contienen capsaicina frecuentemente no son aceptados por el consumidor debido a que dichos productos proporcionan una sensación en boca muy desagradable. En particular, los efectos de ardor se consideran muy desagradables, afectando al consumo del producto alimentario.

Hasta el momento, el único ingrediente derivado de especie que muestra un impacto sobre el metabolismo humano es la capsaicina. Por ejemplo, un estudio que ha investigado el efecto de la mostaza, el rábano picante, el pimiento negro y el jengibre sobre el equilibrio energético y la ingesta de alimento en seres humanos no ha identificado ningún efecto de dichas especies en crudo. Gregersen et al., "Acute effects of mustard, horseradish, black pepper and ginger on energy expenditure, appetite, ad libitum energy intake and energy balance in human subjects", *Br. J. Nutr.*, 5:1-8 (julio, 2012). Sin embargo, la administración eficaz de capsaicina es excesivamente intensa para incluirla en un producto alimentario, debido a su sabor picante, o para la ingestión, debido a la intolerancia gastrointestinal.

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

Otra condición que afecta adversamente a algunos individuos es que sus tejidos corporales no responden correctamente a la insulina. Los receptores de insulina en los tejidos dejan de funcionar adecuadamente y las células gluco-dependientes no consiguen reconocer la presencia de insulina. En consecuencia, el páncreas necesita secretar más insulina para ayudar a la glucosa a entrar en dichas células. El páncreas intenta mantener el ritmo de esta demanda incrementada de insulina incrementando la producción. Este fenómeno se denomina resistencia a la insulina (también conocido como baja sensibilidad a la insulina). Muchas personas con resistencia a la insulina presentan niveles elevados de tanto glucosa como insulina circulando en la sangre simultáneamente. Eventualmente, el páncreas ya no consigue suplir la necesidad corporal de insulina, conduciendo a diabetes de tipo II.

La resistencia a la insulina y la diabetes de tipo II están asociados a un riesgo incrementado de ataque al corazón, ictus, amputación, retinopatía diabética e insuficiencia renal. En los casos extremos, resulta afectada la circulación en las extremidades, potencialmente requiriendo la amputación. La pérdida de audición, agudeza visual y capacidad cognitiva también se han relacionado con estas condiciones.

El control de la resistencia a la insulina en niños y adultos se basa esencialmente en cambios en la dieta y el estilo de

vida, incluyendo hábitos alimentarios más saludables y más ejercicio físico. Estas prácticas pueden resultar muy eficientes para mejorar la sensibilidad a la insulina y para retrasar la progresión de la enfermedad, aunque resultan difíciles de aplicar y de hecho no son cumplidas por la mayoría de pacientes. La diabetes de tipo II puede tratarse con fármacos que estimulan la sensibilidad a la insulina, aunque su eficacia en la reducción de la velocidad de progresión de la enfermedad es bastante baja. Se requiere el tratamiento con insulina durante las etapas más avanzadas de la enfermedad.

C Handramita Bora: "effects of cinnamon on Weight Loss" Buzzle, 21 de noviembre de 2012, páginas 1 a 3 da a conocer la administración de canela y miel para estimular la pérdida de peso mediante el incremento del calor corporal y la aceleración del metabolismo. La miel podría ser una fuente de cinc. De manera similar, Joe Martino, "Honey and Cinnamon - The natural Cures & Health Benefits", 23 de febrero de 2014, páginas 1 a 7, dan a conocer dicha utilización.

Los productos que contienen ácidos grasos n-3 poliinsaturados, fibras, oligosacáridos e incluso probióticos han sido propuestos como soluciones nutricionales para mejorar la sensibilidad a la insulina y para reducir la resistencia a la insulina. Sin embargo, la eficacia de dichas intervenciones nutricionales es bastante marginal e incluso controvertida, ya que los estudios no muestran efectos o incluso muestran efectos negativos.

El agonista de TRPV1 llamado capsaicina puede mejorar la sensibilidad a la insulina; sin embargo, tal como se ha indicado anteriormente, la capsaicina es un compuesto particularmente acre y tóxico y la dosis eficaz de capsaicina es excesivamente intensa para incluirla en un producto alimentario, debido al sabor picante, o para la ingestión, debido a la intolerancia gastrointestinal.

Todavía otra condición que afecta adversamente a algunos individuos es la neurotransmisión deteriorada, por ejemplo niveles bajos de neurotransmisores, tales como la epinefrina. La neurotransmisión deteriorada está asociada a trastornos del humor, tales como depresión, trastornos de ansiedad y susceptibilidad incrementada a estrés, y también se asocia a disfunción cognitiva.

Los alimentos ricos en carbohidratos es conocido que proporcionan un importante combustible metabólico para el rendimiento físico, aunque sus efectos sobre el humor y el rendimiento cognitivo no se conocen muy bien. Sin embargo, la irritabilidad y la agresión se ven influidos por diferencias individuales en la liberación de insulina, la frecuencia con la que se ingieren las comidas y el efecto de estas comidas sobre los valores sanguíneos de glucosa. Benton, "Carbohydrate ingestion, blood glucose and mood", Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 26:293-308, 2002. Además, la capacidad de controlar los niveles de glucosa en sangre está relacionada con tanto el humor como la cognición. Por ejemplo, en un estudio en el que los participantes recibieron un ensayo de tolerancia a la glucosa oral y pruebas cognitivas, el grupo de mayor edad mostró que aquellos con peor tolerancia a la glucosa olvidaban más palabras y presentaban tiempos de decisión más lentos, y en aquellos participantes con mala tolerancia a la glucosa, una tendencia a que la glucosa sanguínea cayese por debajo de los valores de línea base estaba asociado a mejor humor y mejor memoria de trabajo. Young y Benton, "The nature of the control of blood glucose in those with poorer glucose tolerance influences mood and cognition", Metab. Brain Dis. (26 de marzo, 2014).

Descripción resumida

Los presentes inventores han identificado sorprendente e inesperadamente una sinergia entre el cinamaldehído y el cinc en la actividad farmacológica de TRPA1. Utilizando dicha sinergia, puede reducirse la cantidad eficaz de cinamaldehído mediante la suplementación del cinamaldehído con una pequeña cantidad de cinc. La cantidad reducida del cinamaldehído puede reducir el impacto aromático, manteniendo simultáneamente una buena eficacia de la actividad de TRPA1. Además, la sinergia únicamente requiere una concentración baja de cinc ($<1 \mu\text{M}$), que resulta ventajoso debido a que los individuos ya pueden haber recibido cinc en la dieta, especialmente en el caso de que se consuman suplementos.

Los presentes inventores han identificado una sinergia entre el cinamaldehído y el cinc en la actividad farmacológica de TRPA1 expresada en un modelo celular. En la medida del conocimiento de los inventores, ésta es la primera vez que se ha demostrado la sinergia de dicha combinación. Dicha sinergia resulta significativa debido a que el cinamaldehído obtiene un impacto significativamente más elevado sobre el gasto energético y la actividad del sistema nervioso simpático y un efecto equivalente sobre la oxidación de las grasas en comparación con la capsaicina, a un nivel de saborización del cinamaldehído que se considera significativamente menos intenso que la capsaicina.

Además, sin respaldo teórico, los presentes inventores creen que la activación sinérgica de TRPA1 mediante la combinación de cinamaldehído y cinc resulta eficaz para mejorar el humor, la memoria o la cognición. La invención es tal como se define mediante las reivindicaciones adjuntas. De acuerdo con lo anterior, la presente exposición (no perteneciente a la invención) proporciona un método para el mantenimiento del peso. El método comprende administrar en un individuo que lo necesita, una composición que comprende cinamaldehído y cinc.

El cinamaldehído se encuentra presente en la composición (no perteneciente a la invención) en una cantidad que resulta segura y tolerable de ingerir y, en combinación con el cinc, eficaz para incrementar por lo menos una

característica seleccionada del grupo que consiste en gasto energético, actividad del sistema nervioso simpático y oxidación de las grasas.

5 En una realización, la composición comprende extracto de aceite esencial de canela que proporciona por lo menos una parte del cinamaldehído.

En una realización, por lo menos una parte del cinamaldehído se selecciona del grupo que consiste en cinamaldehído aislado y cinamaldehído sintetizado.

10 La presente exposición (no perteneciente a la invención) proporciona un método para el mantenimiento del peso. El método comprende administrar en un individuo que lo necesita, una composición que comprende cinamaldehído y cinc.

15 La presente exposición (no perteneciente a la invención) proporciona un método para la prevención de la obesidad o el sobrepeso. El método comprende administrar en un individuo en riesgo de lo anterior, una composición que comprende cinamaldehído y cinc.

20 La presente exposición (no perteneciente a la invención) proporciona un método para el tratamiento de la obesidad. El método comprende administrar en un individuo obeso, una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cinamaldehído y cinc.

La presente exposición (no perteneciente a la invención) proporciona una composición para la pérdida de peso que comprende cinamaldehído y cinc.

25 El cinamaldehído se encuentra presente en la composición en una cantidad que resulta segura y tolerable de ingerir y, en combinación con el cinc, eficaz para incrementar por lo menos una característica seleccionada del grupo que consiste en gasto energético, actividad del sistema nervioso simpático y oxidación de las grasas.

30 La composición es un producto alimentario en el que el cinamaldehído se encuentra presente a una concentración saborizante de 31,87 ppm (condimentos, salsas) de hasta 6191 ppm (goma de mascar) (Fenaroli's Handbook; Burdock, 2010).

35 La composición es un producto alimentario en el que la proporción cinamaldehído: cinc es de 1:0,5 a 1:0,005, preferentemente de 1:0,03 (en molaridad).

La composición (no perteneciente a la invención) comprende además un ingrediente adicional en una cantidad terapéuticamente eficaz para estimular el mantenimiento del peso o la pérdida de peso.

40 La presente exposición (no perteneciente a la invención) proporciona un método para estimular la pérdida de peso. El método comprende administrar una composición que comprende cinamaldehído y cinc en un individuo en un programa de pérdida de peso.

45 El programa de pérdida de peso se selecciona del grupo que consiste en una dieta baja en grasas, una dieta baja en carbohidratos, una dieta baja en calorías, una dieta muy baja en calorías, entrenamiento de resistencia, entrenamiento de fuerza y combinaciones de los mismos.

50 La presente exposición (no perteneciente a la invención) proporciona un método para producir un producto alimentario para la pérdida de peso. El método comprende añadir cinamaldehído y cinc a un componente seleccionado del grupo que consiste en proteínas, carbohidratos, grasas y combinaciones de los mismos.

55 La presente exposición (no perteneciente a la invención) proporciona un método para mejorar una característica seleccionada del grupo que consiste en resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa y una combinación de las mismas. El método comprende administrar en un individuo que lo necesita, una composición que comprende cinamaldehído y cinc.

60 El individuo se selecciona del grupo que consiste en un bebé prematuro, un bebé que experimenta restricción del crecimiento intrauterino, una mujer gestante que sufre de diabetes gestacional, un ser humano que sufre de resistencia a la insulina, un ser humano que sufre de tolerancia a la glucosa deteriorada y un ser humano que sufre de diabetes de tipo II.

El cinamaldehído se encuentra presente en la composición en una cantidad que resulta segura y tolerable de ingerir y, en combinación con el cinc, eficaz para incrementar la característica seleccionada del grupo que consiste en resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa y una combinación de las mismas (no pertenecientes a la invención).

65 La composición para la utilización según la presente invención es un producto alimentario en el que se encuentra presente el cinamaldehído a una concentración de saborizante de 31,87 ppm a 6.191 ppm.

En una realización, la composición comprende extracto de aceite esencial de canela que proporciona por lo menos una parte del cinamaldehído.

- 5 En una realización, por lo menos una parte del cinamaldehído se selecciona del grupo que consiste en cinamaldehído aislado y cinamaldehído sintetizado.

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

- 10 La presente exposición (no perteneciente a la invención) proporciona una composición que comprende cinamaldehído y cinc. El cinamaldehído se encuentra presente en la composición en una cantidad que resulta segura y tolerable de ingerir y, en combinación con el cinc, eficaz para incrementar por lo menos una característica seleccionada del grupo que consiste en sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa.

- 15 La composición para la utilización según la presente invención es un producto alimentario en el que se encuentra presente el cinamaldehído a una concentración de saborizante de 31,87 ppm a 6.191 ppm.

- 20 La composición para la utilización según la presente invención es un producto alimentario en el que la proporción cinamaldehído:cinc es de entre 1:0,5 y 1:0,005.

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

- 25 La presente invención define una composición para la utilización en la mejora de uno o más de rendimiento cognitivo, cognición, humor o memoria, que comprende administrar en el individuo que lo necesita, una composición que comprende cinamaldehído y cinc, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

- 30 El individuo presenta una condición seleccionada del grupo que consiste en declive cognitivo, deterioro cognitivo leve, demencia, un trastorno del humor, pérdida de memoria y combinaciones de los mismos.

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

- 35 La presente exposición (no perteneciente a la invención) proporciona un método para producir un producto alimentario, en el que el método comprende añadir cinamaldehído y cinc a un componente seleccionado del grupo que consiste en proteínas, carbohidratos, grasas y combinaciones de los mismos; el cinamaldehído se encuentra presente en la composición en una cantidad que resulta segura y tolerable de ingerir y, en combinación con el cinc, eficaz para mejorar por lo menos una característica seleccionada del grupo que consiste en sensibilidad a la insulina, tolerancia a la glucosa, rendimiento cognitivo, cognición, humor y memoria en un individuo que consume el producto alimentario.

Una ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es incrementar el gasto energético.

- 45 Otra ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es incrementar la actividad del sistema nervioso simpático.

Todavía otra ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es incrementar la oxidación de las grasas.

- 50 Todavía otra ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es incrementar el gasto energético, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de las grasas con un compuesto que puede utilizarse con facilidad y seguridad en productos alimentarios.

- 55 Una ventaja adicional de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es incrementar el gasto energético, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de las grasas con un compuesto natural que puede encontrarse en especies.

- 60 Otra ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es incrementar el gasto energético, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de las grasas con efectos secundarios tolerables o sin efectos secundarios.

Todavía otra ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es prestar soporte al control del peso, estimular la pérdida de peso y/o tratar o prevenir la obesidad o el sobrepeso.

- 65 Todavía otra ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es incrementar el gasto energético, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de las grasas con un compuesto que presenta una

aceptabilidad incrementada, acritud reducida y tolerancia mejorada en el tracto gastrointestinal en comparación con la capsaicina.

5 Otra ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es la suplementación del cinamaldehído con cinc de manera que se requiere menos cinamaldehído para incrementar el gasto energético.

Todavía otra ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es la mejora de la sensibilidad a la insulina y/o de la tolerancia a la glucosa.

10 Todavía otra ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es la mejora de la sensibilidad a la insulina y/o de la tolerancia a la glucosa con un compuesto que puede utilizarse con facilidad y seguridad en productos alimentarios.

15 Una ventaja adicional de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es la mejora de la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa con un compuesto natural que puede encontrarse en especies.

Otra ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es la mejora de la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa con efectos secundarios tolerables o sin efectos secundarios.

20 Todavía otra ventaja de la presente exposición (no perteneciente a la invención) es la mejora de la sensibilidad a la insulina y/o de la tolerancia a la glucosa con un compuesto que presenta una aceptabilidad incrementada, acritud reducida y tolerancia mejorada en el tracto gastrointestinal en comparación con la capsaicina.

Una ventaja de la presente invención es la mejora de por lo menos uno de humor, memoria o cognición.

25 Todavía otra ventaja de la presente invención es la mejora de por lo menos uno de humor, memoria o cognición con un compuesto que puede utilizarse con facilidad y seguridad en productos alimentarios.

30 Una ventaja adicional de la presente invención es la mejora de por lo menos uno de humor, memoria o cognición con un compuesto natural que puede encontrarse en especies.

Otra ventaja de la presente invención es la mejora de por lo menos uno de humor, memoria o cognición con efectos secundarios tolerables o sin efectos secundarios.

35 Todavía otra ventaja de la presente invención es la mejora de por lo menos uno de humor, memoria o cognición con un compuesto que presenta una aceptabilidad incrementada, acritud reducida y tolerancia mejorada en el tracto gastrointestinal en comparación con la capsaicina.

40 Se describen características y ventajas adicionales en la presente memoria y resultarán evidentes a partir de la descripción detallada, posteriormente, y las figuras.

Breve descripción de las figuras

La fig. 1 muestra la estructura química del cinamaldehído.

45 La fig. 2 muestra un mecanismo propuesto por el que el cinamaldehído puede incrementar el gasto energético, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de las grasas.

La fig. 3 muestra un gráfico del gasto energético como función del tiempo transcurrido después de la ingestión de diversos compuestos.

La fig. 4 muestra un gráfico del gasto energético basado en la AUC tras la ingestión de diversos compuestos.

50 La fig. 5 muestra un gráfico de la oxidación postprandial de grasas como función del tiempo transcurrido después de la ingestión de diversos compuestos.

La fig. 6 muestra un gráfico de la oxidación postprandial de grasas basada en la AUC después de la ingestión de diversos compuestos.

55 La fig. 7 muestra un gráfico de los incrementos de la temperatura nasal experimentados tras la ingestión de diversos compuestos.

La fig. 8 muestra un gráfico y una tabla de la temperatura en la barbilla, respecto a la línea base, como función del tiempo transcurrido después de la ingestión de diversos compuestos.

La fig. 9 muestra los resultados de ensayo de degustación comparando 4,88 ppm de capsaicina y 350 ppm de cinamaldehído.

60 La fig. 10 muestra un gráfico de la medición in vitro de la actividad de los canales de TRP expresados en células CHO mediante la medición de la concentración intracelular de calcio con un pigmento fluorescente.

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

65 Descripción detallada

Todos los porcentajes expresados en la presente memoria son en peso del peso total de la composición, a menos que se indique lo contrario. En las referencias al pH, los valores corresponden al pH medido a 25°C con equipos estándares. Tal como se utiliza en la presente exposición y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el” o “la”, incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Tal como se utiliza en la presente memoria, “aproximadamente” se entiende que se refiere a números en un intervalo de números, por ejemplo el intervalo de -10% a +10% del número referenciado. Además, todos los intervalos numéricos en la presente memoria deben entenderse que incluyen todos los números enteros, enteros o fraccionarios, dentro del intervalo. Las composiciones dadas a conocer en la presente memoria pueden no presentar cualquier elemento no dado a conocer específicamente en la presente memoria. De esta manera, una exposición de una realización que utilice la expresión “que comprende” incluye una exposición de realizaciones “que consiste esencialmente en” y “que consiste en” los componentes identificados.

El término “prevención” incluye la reducción del riesgo y/o la gravedad de una condición o trastorno. Los términos “tratamiento”, “tratar” y “aliviar” incluyen tanto el tratamiento profiláctico o preventivo (que previene y/o retrasa el desarrollo de una condición o trastorno patológico diana) y el tratamiento curativo, terapéutico o modificador de la enfermedad, incluyendo medidas terapéuticas que curan, retrasa, disminuyen los síntomas y/o detienen la progresión de una condición o trastorno patológico diagnosticado, y el 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 se ha diagnosticado que sufren de una enfermedad o condición médica. El término no implica necesariamente que el sujeto es tratado hasta la recuperación total. Los términos “tratamiento” y “trata” se refieren además al mantenimiento y/o al fomento de la salud en un individuo que no sufre de una enfermedad, aunque podría ser susceptible de desarrollar una condición no saludable. Los términos “tratamiento”, “trata” y “aliviar” también pretenden incluir la potenciación, o de otro modo, intensificación, de una o más medidas profilácticas o terapéuticas primarias. Los términos “tratamiento”, “trata” y “aliviar” pretenden incluir además el control dietético de una enfermedad o condición o el control dietético para la profilaxis o prevención de una enfermedad o condición. Un tratamiento puede estar relacionado con el paciente o relacionado con el médico.

Tal como se utiliza en la presente memoria, una “cantidad eficaz” es una cantidad que previene una deficiencia, trata una enfermedad o condición médica en un individuo, o más generalmente, reduce síntomas, controla la progresión de la enfermedad o proporciona un beneficio nutricional, fisiológico o médico al individuo.

El término “animal” incluye, aunque sin limitación, mamíferos, que incluye, aunque sin limitación, roedores, mamíferos acuáticos, animales domésticos, tales como perros y gatos, animales de granja, tales como ovejas, cerdos, vacas y caballos, y seres humanos. En el caso de que se utilice “animal”, “mamífero” o un plural de los mismos, dichos términos se aplican también a cualquier animal que sea capaz del efecto mostrado o que se pretende que muestren por el contexto del paso. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “paciente” se entiende que incluye un animal, especialmente un mamífero, y más especialmente un ser humano, que está recibiendo o se pretende que reciba, tratamiento, tal como se define tratamiento en la presente memoria. Aunque los términos “individuo” y “paciente” con frecuencia se utilizan en la presente memoria para referirse a un ser humano, la presente exposición no se encuentra limitada de esta manera. De acuerdo con lo anterior, los términos “individuo” y “paciente” se refieren a cualquier animal, mamífero o ser humano que puede beneficiarse del tratamiento.

Se define “sobrepeso” para un ser humano como un IMC de entre 25 y 30. Se define “obeso” para un ser humano como un IMC superior a 30. “Pérdida de peso” es una reducción del peso corporal total. La pérdida de peso puede referirse, por ejemplo, a la pérdida de la masa corporal total en un esfuerzo por mejorar la condición física, la salud y/o la apariencia. “Control del peso” o “mantenimiento del peso” se refiere al mantenimiento del peso corporal total. Por ejemplo, el control del peso puede estar relacionado con el mantenimiento de un IMC en el intervalo de 18,5 a 25, que se considera normal.

Tal como se ha indicado anteriormente, los presentes inventores han identificado sorprendente e inesperadamente una sinergia entre el cinamaldehído y el cinc en la actividad farmacológica de TRPA1. Utilizando dicha sinergia, puede reducirse la cantidad eficaz de cinamaldehído mediante la suplementación del cinamaldehído con una pequeña cantidad de cinc. En consecuencia, al contrario que el cinamaldehído en ausencia de cinc, la combinación de cinamaldehído y cinc puede impactar sobre el gasto energético, la actividad del sistema nervioso simpático y la oxidación de las grasas a concentraciones en los alimentos que son seguras y tolerables tanto respecto al sabor/gusto como en el tracto gastrointestinal. Además, la sinergia únicamente requiere una baja concentración de cinc (in vitro <1 µM). Sin respaldo teórico, los inventores consideran que el cinamaldehído y el cinc estimulan sinérgicamente el sistema nervioso simpático y, en consecuencia, la secreción de catecolamina. La secreción incrementada de catecolamina potencia la termogénesis y la oxidación de sustratos mediante estimulación β-adrenérgica. Ver la fig. 2.

De acuerdo con lo anterior, la composición proporcionada por la presente exposición comprende una cantidad del cinamaldehído que resulta segura y oralmente tolerable, por ejemplo no causa una sensación en boca desagradable y, en combinación con el cinc, también resulta eficaz para incrementar por lo menos uno de gasto energético, actividad del sistema nervioso simpático u oxidación de las grasas, respecto a una composición de otro modo idéntica que no

presenta cinamaldehído y cinc. La composición puede administrarse en el individuo por lo menos una vez al día durante por lo menos una semana, preferentemente durante por lo menos un mes.

El cinamaldehído se encuentra disponible comercialmente. El cinamaldehído en la composición puede proporcionarse en un extracto de aceite esencial de canela, por ejemplo un extracto de la destilación al vapor del aceite de la corteza de la canela; puede ser cinamaldehído aislado, por ejemplo aislado a partir de aceite esencial de canela, o puede ser cinamaldehído sintetizado, por ejemplo el producto de la condensación aldólica de benzaldehído con acetaldehído. La concentración de cinamaldehído en la composición preferentemente se encuentra presente a una concentración saborizante de entre 31,87 ppm (condimentos, salsas) y hasta 6191 ppm (goma de mascar) (Fenaroli's Handbook; Burdock, 2010). En una realización, el cinamaldehído se encuentra presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 100,0 ppm o inferior.

A modo de ejemplos no limitativos, el cinamaldehído puede encontrarse presente en las composiciones siguientes de la manera siguiente:

bebida alcohólica: hasta 498,8 ppm, tal como aproximadamente 435,6 ppm;
 producto horneado: hasta 367,4 ppm, tal como aproximadamente 273,8 ppm;
 goma de mascar: hasta 6191,0 ppm, tal como aproximadamente 1.533,0 ppm;
 condimento o salsa: hasta 31,87 ppm, tal como aproximadamente 17,48 ppm;
 producto lácteo congelado: hasta 77,96 ppm, tal como aproximadamente 72,98 ppm;
 helado de fruta: hasta 900,0 ppm, tal como 900,0 ppm;
 gelatina o pudín: hasta 109,4 ppm, tal como aproximadamente 100,3 ppm;
 salsa de carne: hasta 800,0 ppm, tal como aproximadamente 640,0 ppm;
 caramelo duro: hasta 1.003,0 ppm, tal como aproximadamente 792,2 ppm;
 producto cárnico: hasta 39,09 ppm, tal como aproximadamente 6,97 ppm;
 bebida no alcohólica: hasta 67,82 ppm, tal como aproximadamente 52,71 ppm;
 caramelo blando: hasta 370,0 ppm, tal como 370,0 ppm.

Entre las formas preferentes de cinc se incluyen cloruro de cinc, sulfato de cinc, lactato de cinc y citrato de cinc. La proporción de cinamaldehído:cinc es preferentemente de 1:0,5 a 1:0,005, más preferentemente de 1:0,03 (en molaridad).

En una realización de la presente exposición (no perteneciente a la invención), la composición que comprende cinamaldehído y cinc puede utilizarse en un método para prestar soporte al control de peso o para fomentar la pérdida de peso. Por ejemplo, la composición puede administrarse en un individuo, tal como un mamífero, que está controlando su peso o dentro de un programa de pérdida de peso. El programa de pérdida de peso puede incluir, por ejemplo, una dieta de pérdida de peso (p.ej., uno o más de dieta baja en grasas, por ejemplo una dieta con menos de 20% de las calorías procedente de grasas, preferentemente menos de 15% procedentes de grasas; una dieta baja en carbohidratos, por ejemplo una dieta con menos de 20% de las calorías procedentes de carbohidratos; una dieta baja en calorías, por ejemplo una dieta con menos calorías diarias respecto a la ingesta previa del individuo antes de iniciar la dieta, o una dieta con menos calorías diarias respecto a una persona media de tipo corporal similar, o una dieta muy baja en calorías, por ejemplo una dieta con 800 kcal (3.300 kJ) diarias o menos). Adicional o alternativamente, el programa de pérdida de peso puede incluir un régimen de entrenamiento para la pérdida de peso (p.ej., entrenamiento de resistencia y/o de fuerza). En otra realización de la presente exposición (no perteneciente a la invención), la composición que comprende cinamaldehído y cinc puede utilizarse en un método de prevención de la obesidad o el sobrepeso mediante la administración de la composición en un individuo en riesgo de los mismos. En todavía otra realización de la presente exposición (no perteneciente a la invención), la composición que comprende cinamaldehído y cinc puede utilizarse en un método de tratamiento de la obesidad o el sobrepeso mediante la administración de la composición en un individuo que lo necesita. En una realización, la composición que comprende cinamaldehído y cinc se administra en un mamífero, tal como un ser humano. La composición puede comprender además un ingrediente adicional de pérdida de peso.

Tal como se muestra en la fig. 11, los ratones alimentados crónicamente con una dieta rica en grasas que contiene 0,2% en peso de cinamaldehído presentaban una sensibilidad a la insulina mejorada en comparación con ratones alimentados con la misma dieta rica en grasas, aunque sin cinamaldehído. De acuerdo con lo anterior, la composición que comprende una cantidad del cinamaldehído que resulta segura y oralmente tolerable, por ejemplo, que no causa una sensación en boca desagradable y, en combinación con el cinc, también resulta eficaz para incrementar la actividad del sistema nervioso simpático respecto a una composición de otro modo idéntica que no presenta cinamaldehído y cinc, también puede mejorar la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa. De esta manera, la composición puede reducir la glucemia.

En una realización de la presente exposición (no perteneciente a la invención), la composición que comprende cinamaldehído y cinc puede administrarse en un método para la mejora de la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa en un individuo que lo necesita. La composición puede administrarse en un bebé (un niño de menos de 12 meses de edad) de nacimiento prematuro y/o que experimenta restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), una mujer gestante que sufre de diabetes gestacional, o un niño (hasta doce años de edad), un adolescente (doce a

dieciocho años) o un adulto (más de dieciocho años) que sufre de resistencia a la insulina y/o diabetes de tipo II, tal como un animal, tal como un ser humano. La composición puede reducir la glucemia mediante la mejora de la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa en el sujeto. La composición puede administrarse por lo menos una vez al día durante por lo menos una semana, preferentemente durante por lo menos un mes, y más preferentemente durante por lo menos un año.

Tal como se ha indicado anteriormente, existe una relación directa entre la tolerancia a la glucosa y el humor, la memoria y la cognición. Por ejemplo, en un estudio en el que los participantes recibieron un ensayo de tolerancia a la glucosa oral y pruebas cognitivas, el grupo de mayor edad mostró que aquellos con peor tolerancia a la glucosa olvidaban más palabras y presentaban tiempos de decisión más lentos, y en aquellos participantes con mala tolerancia a la glucosa, una tendencia a que la glucosa sanguínea cayese por debajo de los valores de línea base estaba asociado a mejor humor y mejor memoria de trabajo. Ver, p.ej., Young y Benton, 2014. Por lo tanto, sin respaldo teórico, los inventores consideran que el cinamaldehído y el cinc potencian sinérgicamente la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa y, de esta manera, mejoran uno o más de humor, memoria o cognición.

De acuerdo con lo anterior, la composición que comprende cinamaldehído y cinc está destinada a la utilización para la mejora de uno o más de rendimiento cognitivo, cognición, humor o memoria en un individuo que lo necesita. La composición puede tratar o prevenir uno o más de declive cognitivo, deterioro cognitivo leve, demencia, un trastorno del humor, o pérdida de memoria en un individuo que presenta una o más de dichas condiciones. La composición puede administrarse por lo menos una vez al día durante por lo menos una semana, preferentemente durante por lo menos un mes, y más preferentemente durante por lo menos un año. La composición puede administrarse en un bebé (un niño de menos de doce meses), un niño (hasta doce años de edad), un adolescente (doce a dieciocho años), un adulto (más de dieciocho años) o un individuo de edad avanzada (pasados los primeros dos tercios de la esperanza de vida media esperada en su país de origen, preferentemente pasados los tres primeros cuartos de la esperanza de vida media esperada en su país de origen; un ser humano de edad avanzada es una persona con una edad cronológica de 65 años o más).

El rendimiento cognitivo puede expresarse como la capacidad y velocidad de aprendizaje, la capacidad y velocidad de resolución de problemas intelectuales, la capacidad de formar y recuperar recuerdos, el tiempo de reacción y similares. La cognición se entiende como procesos mentales, tales como la comprensión, la inferencia, la toma de decisiones, la planificación, el aprendizaje, la memoria, la asociación, la formación de conceptos, el lenguaje, la atención, la percepción, la acción, la resolución de problemas y las imágenes mentales. El declive cognitivo puede manifestarse como reducción de la memoria; olvidos, dificultades para encontrar palabras o nombres y/o deterioro de la memoria, concentración, capacidad para planificar u organizar, capacidad para realizar tareas complejas y/o el rendimiento cognitivo, y puede resultar de la edad, el estrés, enfermedad u otros factores. El deterioro cognitivo puede manifestarse en uno o más de pérdida de la memoria a corto plazo, disminución de la capacidad para aprender, disminución de la velocidad de aprendizaje o disminución de la atención.

El término "humor" se refiere a un estado o calidad del sentir (un estado emocional) en un momento particular. Los humores difieren de las emociones simples en que son menos específicas, menos intensas y es menos probable que resulten inducidos por un estímulo o suceso particular. Los humores generalmente poseen una valencia positiva o negativa. Un humor mejorado puede comprender uno o más de un nivel menor de ansiedad, un nivel reducido de estrés, un nivel de energía percibido más elevado o un estado emocional más positivo.

La composición que comprende cinamaldehído y cinc puede ser un medicamento, un producto alimentario, un alimento médico, un complemento nutricional oral, una composición nutricional, un cosmético oral o un complemento de un producto alimentario, y se administra preferentemente por vía oral. Un producto alimentario médico está formulado y destinado especialmente para el control dietético de enfermedades o condiciones médicas (p.ej., previene o trata enfermedades o condiciones médicas no deseables). Un producto alimentario médico puede proporcionar nutrición clínica, por ejemplo satisfacer necesidades nutricionales especiales de pacientes con una condición médica u otras personas con necesidades nutricionales específicas. Un producto alimentario médico puede encontrarse en la forma de una comida completa, parte de una comida, como un aditivo alimentario, o unos polvos para la disolución.

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

Un producto alimentario, alimento médico o composición nutricional puede encontrarse en cualquier forma nutricional oral, p.ej., en forma de una bebida saludable, como una bebida preparada, opcionalmente en forma de un refresco, incluyendo zumos, batidos lácteos, yogur bebible, licuado de frutas o bebida a base de soja, en una barrita o dispersado en alimentos de cualquier tipo, tales como productos horneados, barras de cereales, barras lácteas, refrigerios, sopas, cereales de desayuno, muesli, golosinas, tabletas, galletas, bollos, tostadas (tales como tostadas de arroz) y productos lácteos.

Un complemento puede encontrarse en forma de tabletas, cápsulas, pastillas o un líquido, por ejemplo. El complemento puede contener además hidrocoloides protectores (tales como gomas, proteínas y almidones modificados), ligantes, agentes formadores de película, agentes/materiales encapsulantes, materiales de pared/cubierta, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes activos en superficie, agentes solubilizadores (aceites, grasas, ceras, lecitinas o similares), adsorbentes, portadores, rellenos, compuestos coordinantes, agentes dispersantes, agentes humectantes, adyuvantes de procesamiento (solventes), agentes de flujo, agentes enmascaradores del sabor, agentes de carga, agentes gelificantes y agentes formadores de gel. El complemento puede contener además aditivos y adyuvantes farmacéuticos convencionales, excipientes y diluyentes, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, agua, gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, ligninsulfonato, talco, azúcares, almidón, goma arábica, aceites vegetales, polialquilenglicoles, agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, rellenos y similares.

El complemento puede añadirse en un producto aceptable para el consumidor como portador o soporte ingerible. Son ejemplos no limitativos de dichos portadores o soportes, un fármaco, una composición alimentaria y una composición de alimentos para animales de compañía. Son ejemplos no limitativos para composiciones alimentarias y de alimentos para animales de compañía, leches, yogures, cuajadas, quesos, leches fermentadas, productos fermentados a base de leche, productos a base de cereales fermentados, polvos a base de leche, leches humanas, preparados para bebés prematuros, preparados para lactantes, complementos orales y alimentación por sonda.

Ejemplos

Los ejemplos no limitativos siguientes presentan datos científicos que desarrollan y prestan soporte al concepto de administración de la combinación de cinamaldehído y cinc para activar sinérgicamente TRPA1 a fin de incrementar por lo menos uno de gasto energético, actividad del sistema nervioso simpático u oxidación de las grasas y/o a fin de mejorar por lo menos uno de sensibilidad a la insulina, tolerancia a la glucosa, rendimiento cognitivo, cognición, humor o memoria, sin proporcionar un sabor o efecto gastrointestinal intolerable.

Ejemplo 1

En sujetos humanos se administró placebo, un sabor refrescante, capsaicina o cinamaldehído. Se midió el gasto energético durante los ocho minutos siguientes a la ingestión. La fig. 3 muestra un gráfico del gasto energético como función del tiempo transcurrido después de la ingestión de diversos compuestos. La fig. 4 muestra un gráfico del gasto energético basado en la AUC después de la ingestión de diversos compuestos. Las figs. 3 y 4 muestran que el gasto energético se encuentra incrementado después de la ingestión de cinamaldehído en comparación con el placebo.

Se midió la oxidación postprandial de grasas durante los 90 minutos siguientes a la ingestión de los diversos compuestos. La fig. 5 muestra un gráfico de la oxidación postprandial de grasas como función del tiempo transcurrido después de la ingestión de diversos compuestos. La fig. 6 muestra un gráfico de la oxidación postprandial de grasas basada en la AUC después de la ingestión de diversos compuestos. Las figs. 5 y 6 muestran que la oxidación postprandial de grasas se mantiene a niveles más elevados después de la ingestión de cinamaldehído que después de ingerir el placebo.

Se analizó la temperatura nasal de los sujetos durante los quince minutos siguientes a la ingestión de los diversos compuestos. La fig. 7 muestra un gráfico de los incrementos de la temperatura nasal experimentados después de la ingestión de los diversos compuestos. La fig. 7 muestra que la capsaicina y el cinamaldehído incrementan las temperaturas nasales durante los quince minutos siguientes a la ingestión, lo que sugiere que estimulan la misma ruta autonómica de termorregulación.

Se analizó la temperatura en la barbilla de los sujetos durante los ochenta minutos siguientes a la ingestión de los diversos compuestos. La fig. 8 muestra un gráfico y una tabla de la temperatura en la barbilla, respecto a la línea base, como función del tiempo transcurrido después de la ingestión de los diversos compuestos. La fig. 8 muestra que el cinamaldehído incrementa la temperatura en la barbilla durante un tiempo prolongado después de la ingestión, indicando un flujo sanguíneo incrementado, que probablemente refleja la actividad autonómica simpática.

Dichos resultados indican que la capsaicina y el cinamaldehído podrían inducir la misma respuesta autonómica a corto plazo de termorregulación mediante la inducción de un reflejo de vasodilatación en los capilares de la nariz. La actividad simpática incrementada identificada mediante la medición de la temperatura facial (flujo sanguíneo incrementado en la barbilla) podría explicar el gasto energético incrementado medido mediante calorimetría indirecta.

Ejemplo 2

En sujetos humanos se administró una composición que comprendía 4,8 ppm de capsaicina o 350 ppm de cinamaldehído. La fig. 9 muestra un gráfico de los resultados comparativos de ensayos de sabor. El 87,9% de los participantes consideró que la capsaicina era intensa a muy intensa, en comparación con sólo 20,5% para el cinamaldehído. Para conseguir un efecto similar sobre la oxidación de las grasas de la capsaicina y el cinamaldehído,

la dosis de capsaicina es aproximadamente 1,5 veces más baja que el máximo que puede utilizarse como saborizante (7 ppm según Fenaroli's Handbook; Burdock, 2010) y la dosis de cinamaldehído es aproximadamente 17,5 veces inferior al máximo que puede utilizarse como saborizante (6.191,0 ppm según Fenaroli's Handbook; Burdock, 2010).

5 Ejemplo 3

Se midió la actividad in vitro de TRPA1_h expresado en células CHO para cinamaldehído 10 μ M y cinc 0,3 μ M, por separado y también en combinación. Se muestran los resultados en la fig. 10 y muestran un efecto sinérgico al combinar cinamaldehído y cinc (Cin+Cinc). C+ representa el control positivo experimental para dicho ensayo y es cinamaldehído 50 mM, que proporciona una eficacia máxima según la curva de dosis-respuesta.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende cinamaldehído y cinc para la utilización en la mejora de uno o más de rendimiento cognitivo, cognición, humor o memoria en un individuo que lo necesita, en la que el individuo presenta una condición seleccionada del grupo que consiste en declive cognitivo, deterioro cognitivo leve, demencia, un trastorno del humor, pérdida de memoria y combinaciones de los mismos, en el que la composición es un producto alimentario en el que la proporción cinamaldehído:cinc es de 1:0,5 a 1:0,005 en molaridad, y el cinamaldehído se encuentra presente a una concentración saborizante de 31,87 ppm a 6.191 ppm.
- 10 2. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que la composición comprende extracto de aceite esencial de canela que proporciona por lo menos una parte del cinamaldehído.
- 15 3. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que por lo menos una parte del cinamaldehído se selecciona del grupo que consiste en cinamaldehído aislado y cinamaldehído sintetizado.
4. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que la composición se administra en el individuo por lo menos una vez al día durante por lo menos una semana.

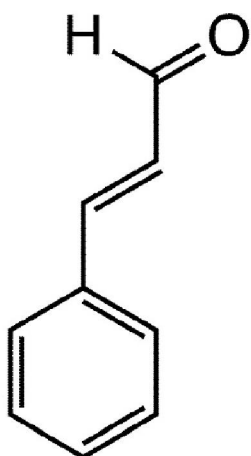


Fig. 1. La estructura química del cinamaldehído.

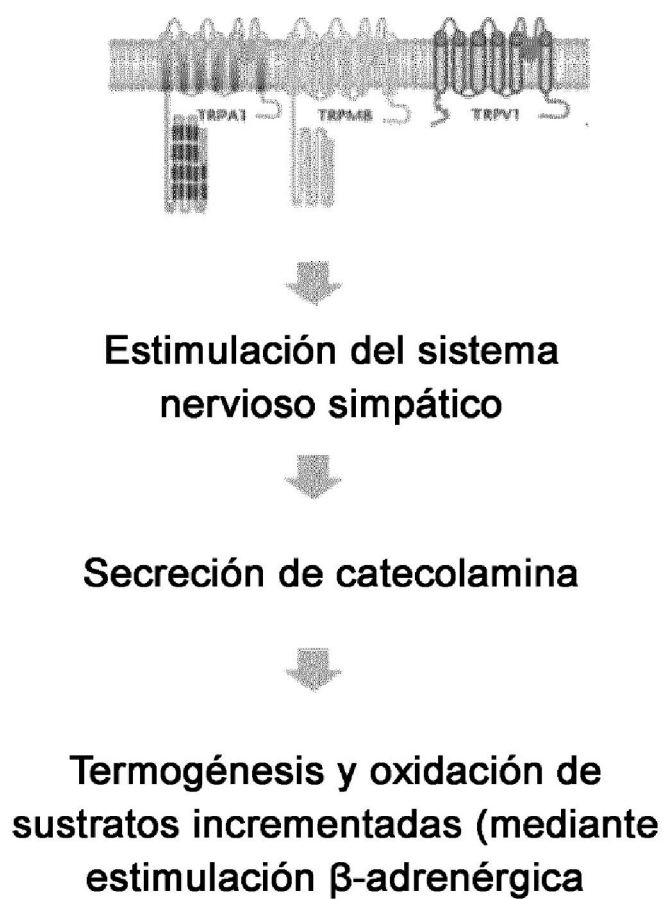


Fig. 2. Mecanismo propuesto de gasto energético incrementado del cinamaldehído y el cinc.

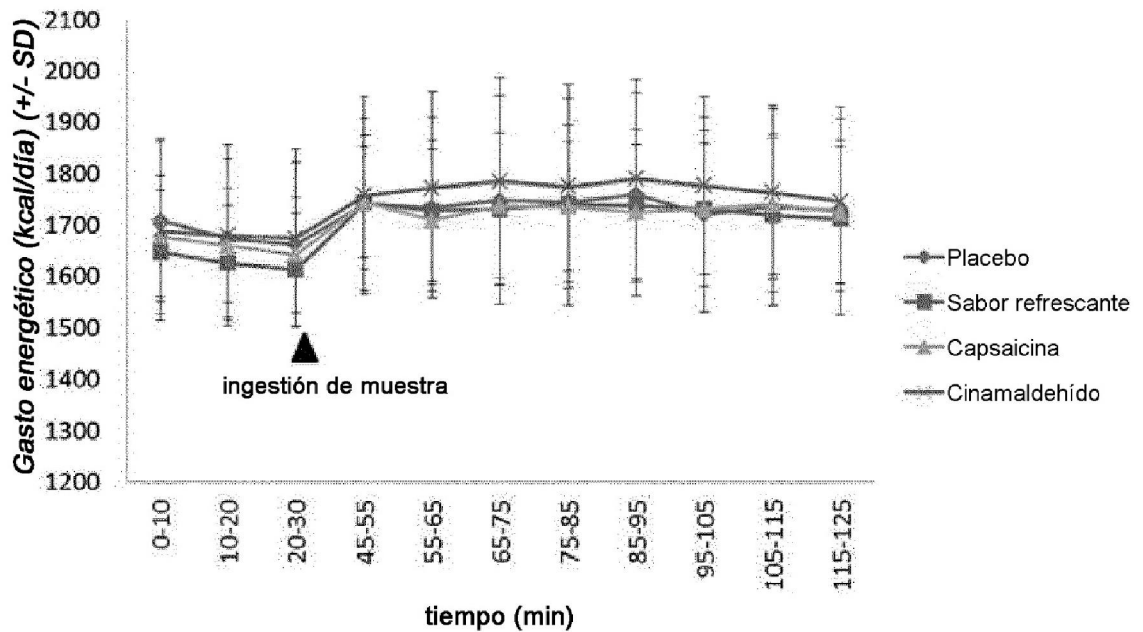


Fig. 3: cambio del gasto energético después de la ingestión de diversos compuestos.

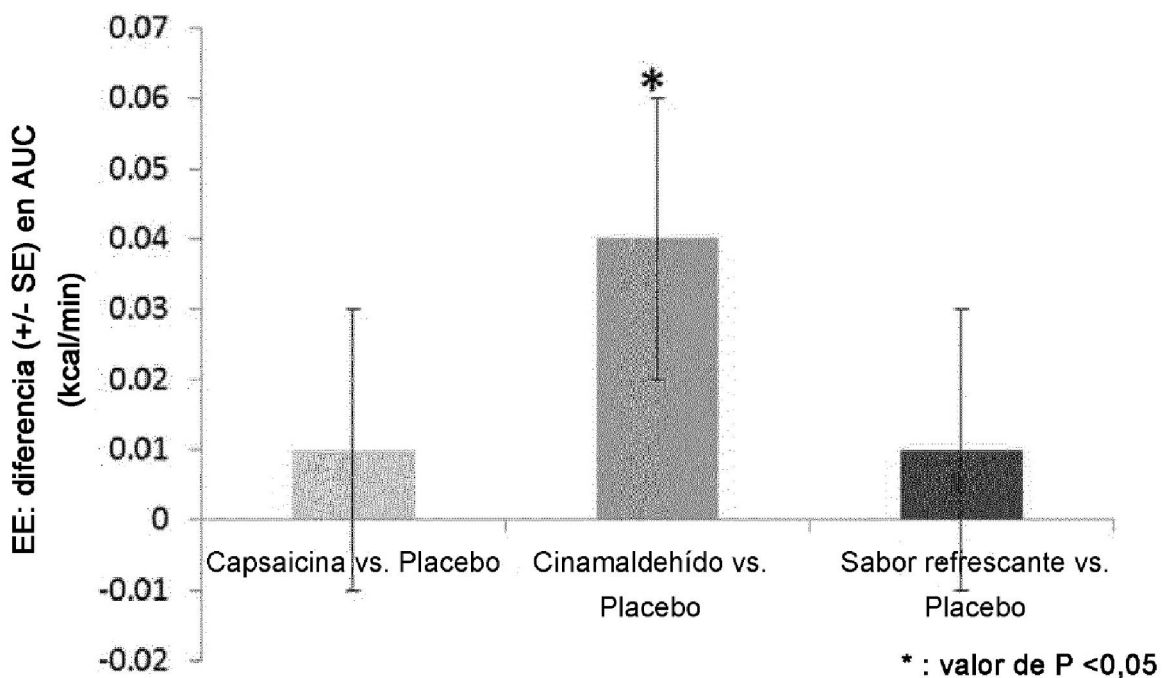


Fig. 4: cambio del gasto energético (AUC) después de la ingestión de diversos compuestos.

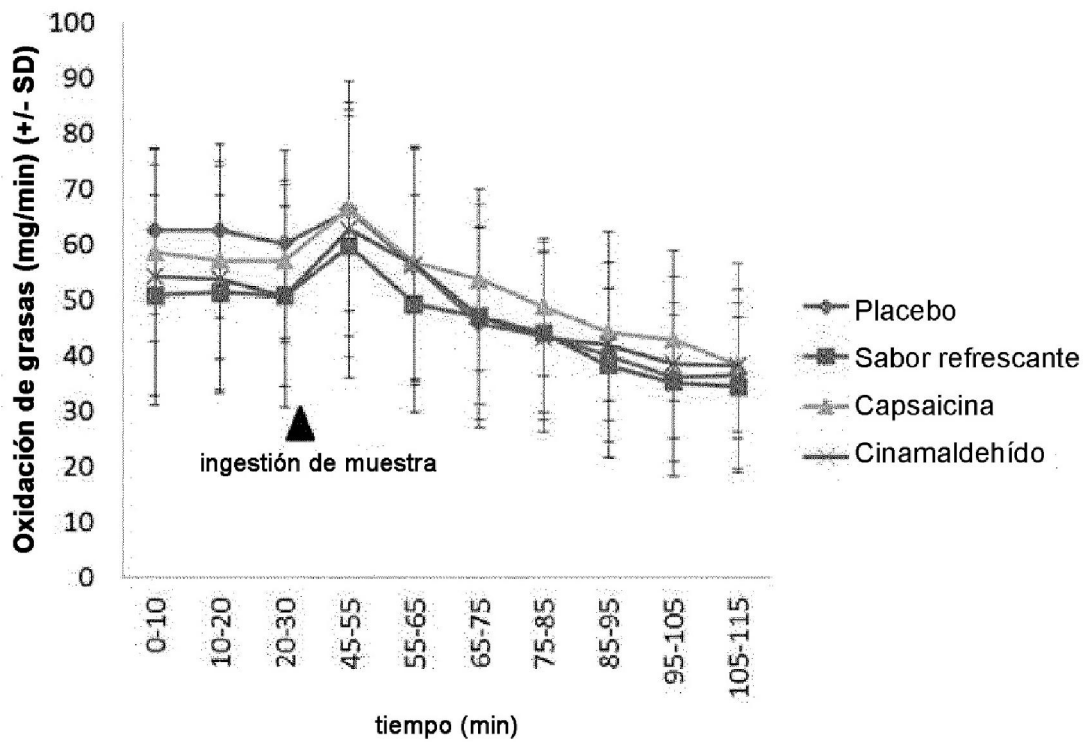


Fig. 5. Oxidación postprandial de grasas después de la ingestión de diversos compuestos.

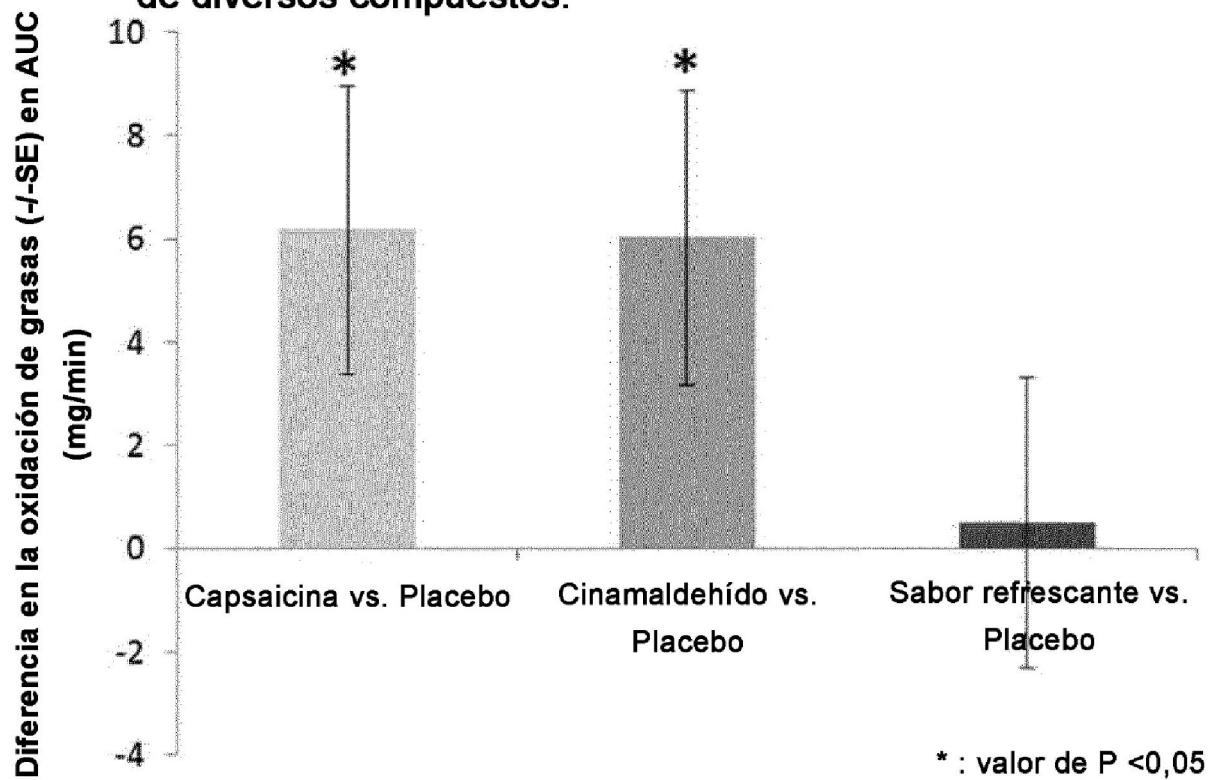


Fig. 6: oxidación postprandial de grasas (AUC) después de la ingestión de diversos compuestos.

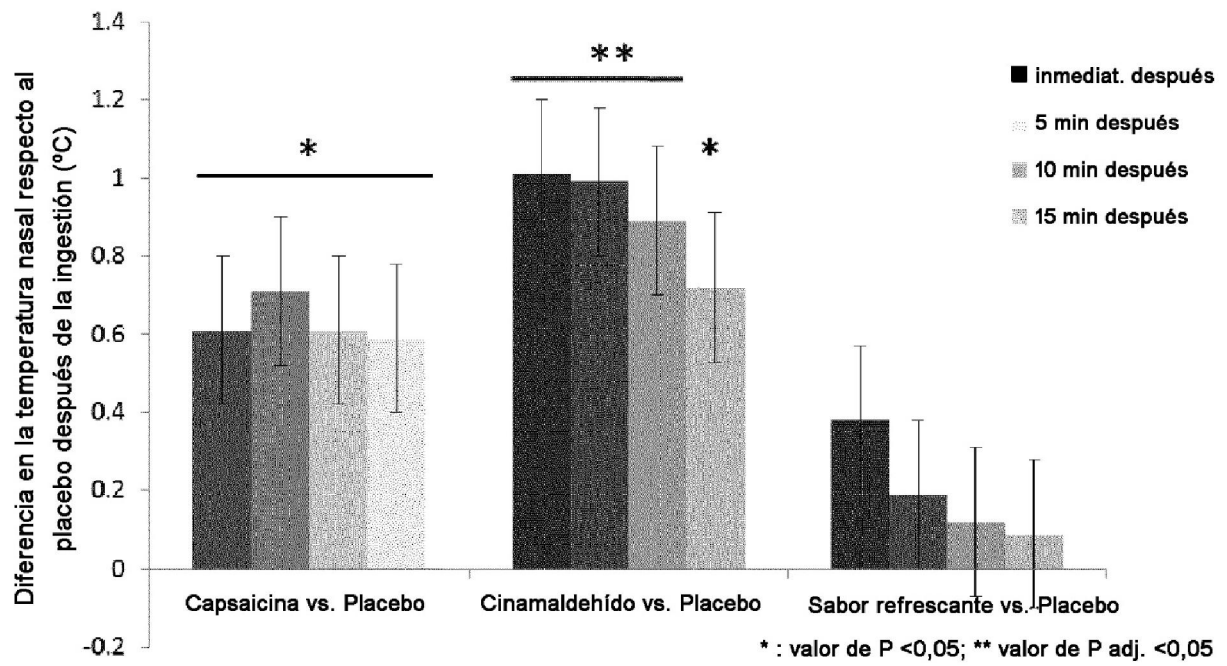
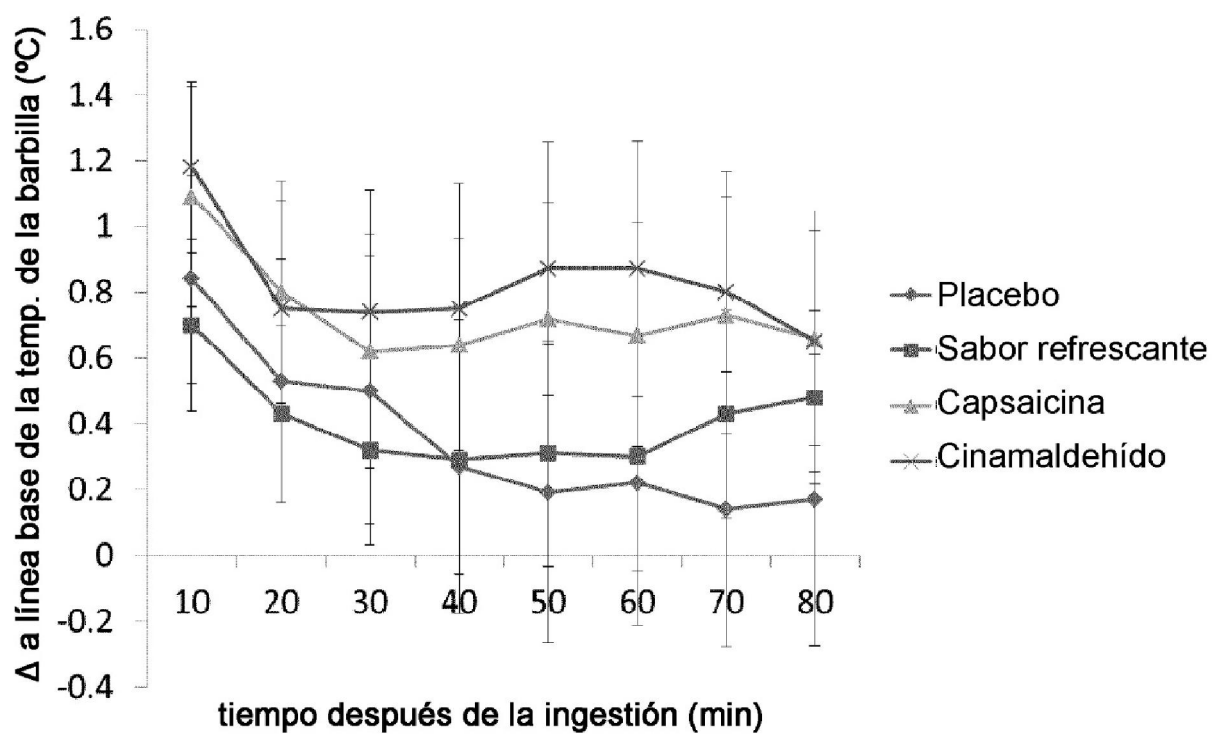


Fig. 7. Temperatura nasal después de la ingestión de diversos compuestos.



AUC

Comparaciones	Diferencia	SE	98.33% CI	Valor de p en bruto	Valor de p ajustado
Z10 Cap vs PI	25.26	13.943	[-9.583;60.104]	0.0775	0.2325
Z10 Cin vs PI	34.072	13.567	[0.166;67.977]	0.0162	0.0486
Z10 CF vs PI	3.486	13.557	[-30.394;37.367]	0.7984	1

Fig. 8. Temperatura de la barbilla después de la ingestión de diversos compuestos, indicativo de flujo sanguíneo.

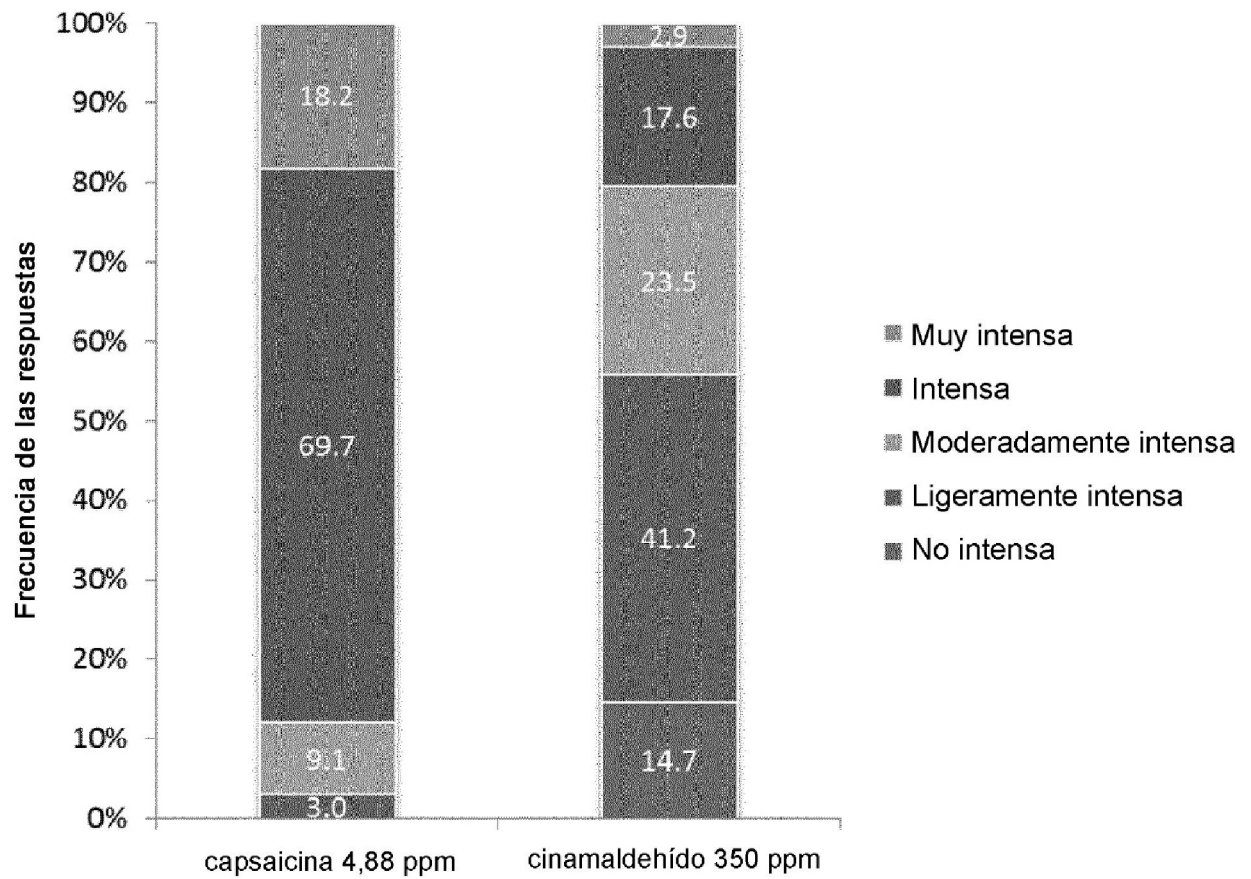


Fig. 9. Resultados de intensidad del sabor de ensayos del sabor, de comparación entre capsaicina y cinamaldehído.

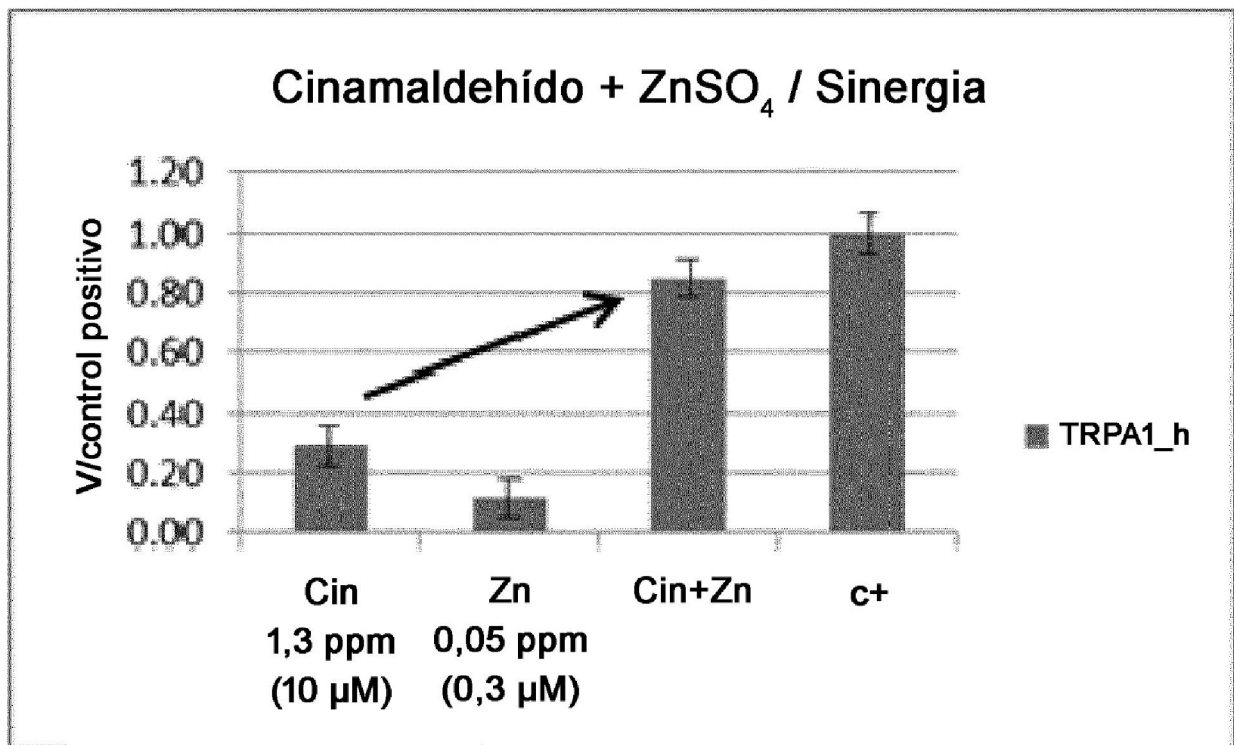


Fig. 10. Evaluación *in vitro* de la sinergia de cinamaldehído con cinc.

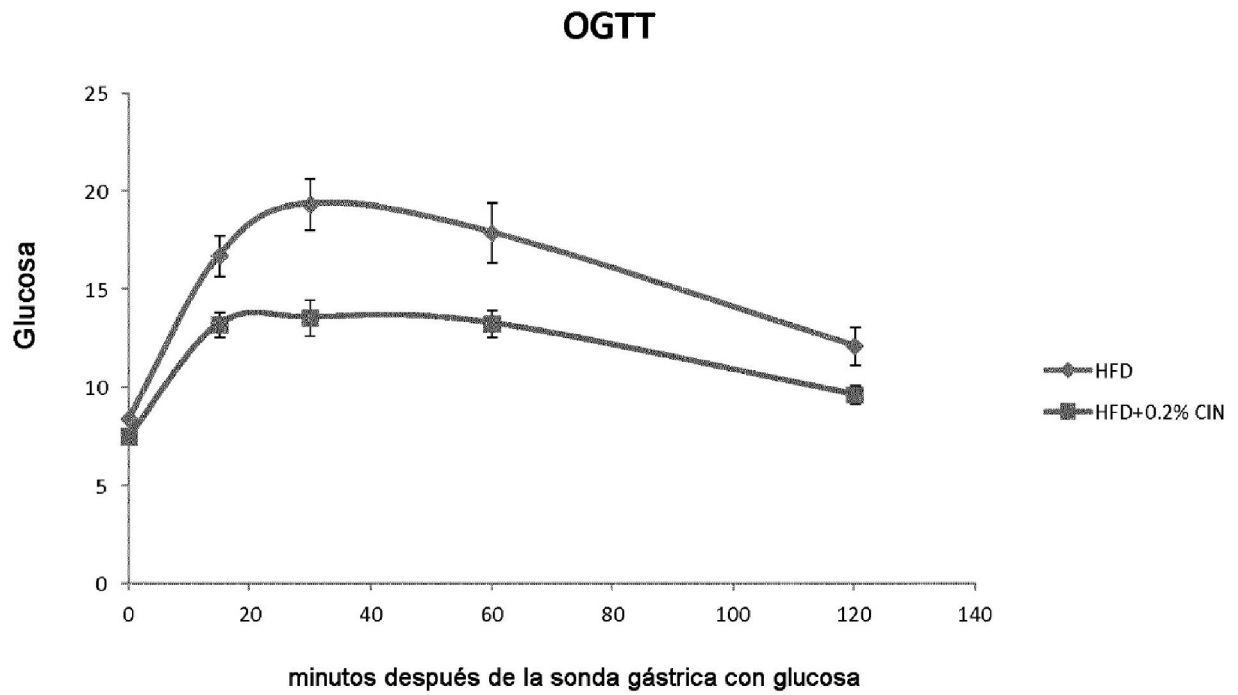


Fig. 11. Efecto en ratones de la ingestión crónica del agonista de TRPA1 cinamaldehído sobre la sensibilidad a la insulina.