

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 841 474**

21 Número de solicitud: 202030007

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

08.01.2020

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.07.2021

Fecha de concesión:

17.01.2022

45 Fecha de publicación de la concesión:

24.01.2022

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID (100.0%)
Ctt-Otri-Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos, s/nº
47001 VALLADOLID (Valladolid) ES**

72 Inventor/es:

**MARTÍN GIL, Jesús;
ANDRÉS JUAN, Celia;
BUZÓN DURÁN, Laura;
PÉREZ LEBEÑA, Eduardo y
MARTÍN RAMOS, Pablo**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

54 Título: **COMPOSICIÓN NUTRACÉUTICA QUE CONSISTE EN UN POLIFENOL EN SOLUCIÓN GLICÓLICA, MÉTODO DE OBTENCIÓN Y SU USO TERAPÉUTICO**

57 Resumen:

Composición nutracéutica que consiste en un polifenol en Solución glicólica, método de obtención y su uso terapéutico.

La invención se refiere a un método de obtención de una composición nutracéutica que consiste en glicerina y un polifenol o un derivado del mismo, que comprende: a) calentar la glicerina a una temperatura comprendida entre 30°C-35°C; b) mezclar la glicerina calentada y el polifenol en una proporción de polifenol y glicerina comprendida entre 1:15 a 1:30 en peso; y c) dispersar la mezcla mediante cavitación inducida por ultrasonidos de 20 kHz, durante al menos 10 minutos, para formar interacciones intermoleculares débiles por enlaces de puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de los componentes de la mezcla. Asimismo, es otro objeto de la invención la composición nutracéutica obtenible a partir del método descrito, así como su uso para el tratamiento de enfermedades como la diabetes, la colesterolemia y las enfermedades neurodegenerativas, siendo una de ellas el Alzheimer.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015. Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 841 474 B2

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN NUTRACÉUTICA QUE CONSISTE EN UN POLIFENOL EN SOLUCIÓN GLICÓLICA, MÉTODO DE OBTENCIÓN Y SU USO TERAPÉUTICO

5 **Sector técnico de la invención**

La invención que se presenta se encuadra en el ámbito de la Bioquímica y halla su aplicación fundamental en el sector de la alimentación, concretamente de los alimentos funcionales y nutraceuticos. Especificamente, trata de una solución glicólica (es decir, a base de glicerina) de compuestos activos, que son específicamente polifenoles, ingerible tal cual se prepara o en disolución acuosa, y que se obtiene mediante cavitación a baja temperatura, lo que incrementa significativamente su solubilidad y, por consiguiente, su biodisponibilidad.

Antecedentes de la invención

15 La Química es un campo de notable amplitud y en continuo progreso tecnológico, aplicable a las industrias farmacéutica, alimentaria, agrícola y cosmética, las cuales necesitan evolucionar con el fin de conseguir una mejora en la eficacia de las sustancias escogidas para un uso pretendido, proporcionando soluciones adaptadas a unas necesidades cada vez más exigentes.

20 Una de estas sustancias son los alimentos funcionales o nutraceuticos. Aunque carecen de una reglamentación precisa, un compuesto nutraceutico se puede definir como una sustancia natural elaborada a partir de uno o varios ingredientes naturales, que se utiliza como suplemento dietético y está presente en los alimentos aunque de forma menos concentrada, es decir, que en el nutraceutico es ingerida en dosis superiores a las que presentan en los alimentos. Este tipo de sustancias naturales son bioactivas porque se les presupone un efecto favorable sobre la salud superior al que muestra al ser ingerida a través de un alimento, siendo incluso capaz de prevenir y tratar enfermedades.

30 El concepto de biodisponibilidad es esencial para garantizar que el compuesto activo que se desea suministrar tenga un aprovechamiento por parte del organismo y sea útil para el fin pretendido. Lamentablemente, la administración de muchos compuestos a menudo sufre de problemas de solubilidad y, por lo tanto, su biodisponibilidad es nula o muy reducida.

35

Dentro del campo nutracéutico, las sustancias bioactivas o compuestos biológicamente activos (CBAs) que habitualmente se utilizan suelen ser insolubles en agua. Este es el caso, entre otros, de los polifenoles, sustancias que habitualmente se encuentran en las plantas o en algunos frutos, cuya solubilidad es prácticamente nula y por tanto, en su formulación normal, no son aprovechables en el interior de los organismos, ya que su absorción ocurre de forma natural a través del agua.

El desarrollo de nuevas técnicas de solubilización, encapsulación o vehiculación de estos CBAs aplicables en el sector de la alimentación, a efectos de su conversión en sustancias biodisponibles, es uno de los caballos de batalla de la Química actual y encierra una gran aplicación futura.

Entre estas técnicas, fuera del campo de la alimentación puede destacarse la descrita en la patente española ES2718225B2, cuya autoría es de los mismos inventores de la presente innovación tecnológica, donde se analiza la solubilización de compuestos activos aplicables a la agricultura mediante el uso de oligómeros de quitosano de bajo peso molecular, compuesto no aceptado para consumo humano, y glucósidos de esteviol como agentes encapsulantes; dicho complejo se forma por sonicación. Existen también técnicas para mejorar la biodisponibilidad de compuestos hidrófobos o parcialmente insolubles en agua que sí están destinados a ingerirse, como es el uso de glicerina como agente vehiculizante de dichas sustancias, uso que ha sido analizado en varias publicaciones científicas: Shehata, Emad & Grigorakis, Spyros & Loupassaki, Sofia & Makris, Dimitris (2015): Extraction optimisation using water/glycerol for the efficient recovery of polyphenolic antioxidants from two Artemisia species; *Separation and Purification Technology*, 149(10).; Corneliu Tanase et al (2019): A Critical Review of Phenolic Compounds Extracted from the Bark of Woody Vascular Plants and Their Potential Biological Activity; *Molecules*, 24: 1182.

Así, en la solicitud de patente JP-A-2008-179547 se ha propuesto una solución en la que se disuelve un polifenol en un triglicérido de ácido graso como preparación que garantice la estabilidad de almacenamiento del compuesto activo. Adicionalmente, en la solicitud de patente JP-A-6-239716 se revela que la decoloración de un polifenol, que suele experimentar durante la preparación de composiciones, puede evitarse con una solución acuosa para contener un compuesto que tenga dos o más grupos

hidroxilo alcohólicos o para contener además un agente reductor orgánico. Sin embargo, en estas técnicas de estabilización de polifenoles se usa un disolvente aceitoso, un triglicérido de ácido graso. Por consiguiente, desde el punto de vista de compatibilidad, seguridad y estabilidad del almacenamiento, ha sido difícil usar esta
5 solución a nivel industrial.

Por su parte, en la patente EP2646041 se describe un método para extraer propóleo, caracterizado porque comprende la complejación de los componentes extraíbles con la hidroxipropil- β -ciclodextrina como agente de inclusión durante la extracción. Tras
10 definir el tamaño de partícula del propóleo con un dispositivo mecánico, en la segunda etapa se dispersan dichas partículas en una mezcla de agua/glicerol, en cuya fase acuosa se ha disuelto previamente la hidroxipropil- β -ciclodextrina. La mezcla de agua y glicerol se realiza para disminuir la viscosidad del medio, debida al glicerol, pero la adición de la ciclodextrinas dificulta posteriormente la liberación y biodisponibilidad de
15 los polifenoles contenidos en el propóleo.

Por otro lado, la solicitud de patente internacional WO2008/096343A1 describe métodos de preparación de una composición farmacéutica líquida (alcohólica) a base de cúrcuma o curcumina y un alcohol, preferiblemente etanol, como compuesto
20 extractivo, que puede ser disuelta en agua para ingerirse, siendo su objetivo el tratamiento médico. El método describe la extracción mediante calentamiento de los componentes turméricos y de la curcumina, y combinarlos para formar la composición etanólica. Al usar el etanol, el calentamiento debe ser considerablemente alto (superior a los 60°C, llegando en la práctica a su temperatura de ebullición, 78°C), y si se añade
25 glicerina como solvente para sustituir parte del etanol, la mezcla se calienta cerca de los 100°C. Por tanto, estas composiciones pueden contener también glicerina, pero sin prescindir del etanol como componente esencial, ya que la glicerina apenas se emplea para sustituir una parte del etanol. La temperatura referida en este documento es demasiado elevada para conservar las propiedades químicas y organolépticas del
30 componente activo (en este caso, la curcumina), lo que afecta a su funcionalidad y a los resultados beneficiosos esperados tras su ingesta. Se ha verificado que la disolución realizada a elevadas temperaturas, similares a las indicadas en la solicitud de patente mencionada, produce una degradación en la estructura química del polifenol, lo que implica la pérdida de sus propiedades bioquímicas.

35

Cabe también señalar la solicitud de patente internacional WO2015/094479, que se refiere a una composición para el cuidado bucal que comprende rutina como agente activo y un solvente que puede ser propilenglicol, glicerina o una mezcla de ambos (aunque en realidad únicamente se emplea propilenglicol con glicerina o sorbitol, nunca glicerina sola), por lo tanto una mezcla de compuestos con los que se pretende incrementar la solubilidad del agente activo. La composición de este colutorio bucal puede prepararse simplemente premezclando ambos compuestos mencionados para después combinar la mezcla con el resto de ingredientes de la composición final. Desafortunadamente, el propilenglicol no es una sustancia admitida en la composición de los compuestos nutracéuticos, ya que según el Reglamento (CE) 1333/2008, en el Anexo III Parte I, su uso está limitado a 1 gr por kg de alimento final, por lo que no es factible usar una mezcla de este tipo en las composiciones nutracéuticas. Por otra parte, el texto no define las condiciones clave del proceso (temperatura, cantidad a solubilizar...), y que determinan el éxito o fracaso del mismo (de manera improbable se consigue, en cualquier condición, conseguir una total solubilidad y a la vez mantener las propiedades organolépticas del agente activo). Asimismo, la efectividad de un agente activo como el polifenol para ser empleado como colutorio no tiene las mismas exigencias que las que debe cumplir como nutracéutico, en concreto para ser ingeridas y posteriormente asimiladas por el organismo.

En definitiva, en la actualidad se dispone en la bibliografía de técnicas de vehiculación de compuestos activos (CBAs) en general, y aplicados a la alimentación en particular, que incrementan su disponibilidad. Sin embargo, a nivel industrial, los mecanismos conocidos adolecen de graves problemas, principalmente porque no se hace uso de técnicas que favorezcan la factibilidad y aceleración de la formación de los complejos (son reacciones complejas y costosas) y disminuyan significativamente el efecto del propio método en las propiedades del compuesto; normalmente, se produce una degradación de las propiedades organolépticas debido a las temperaturas a las que deben ser diluidas las sustancias activas en cuestión.

De lo tratado anteriormente, se deduce la necesidad de desarrollar nuevos sistemas de solubilización de CBAs aplicables al sector de los alimentos funcionales y nutracéuticos, que superen los inconvenientes mencionados y sirvan para vehiculizar estos compuestos insolubles en agua, como es el caso de los polifenoles, y finalmente sean biodisponibles y mantengan sus propiedades bioquímicas y organolépticas.

Descripción general de la invención

La presente invención, sin tratamientos previos de los componentes ni mezclas posteriores con otras sustancias activas u otros aditivos (que no sean simplemente
5 agua), mejora drásticamente la estabilidad y biodisponibilidad de los polifenoles y sus derivados (de ahora en adelante en el texto se habla de forma general de polifenol o polifenoles para referirse al conjunto), originalmente insolubles, y facilita su aplicación directamente como nutracéutico, e incluso en solución acuosa. Para ello, se ha desarrollado una técnica muy simple que se reduce a partir inicialmente de glicerina,
10 como agente vehiculizante, y mezclarlo con el polifenol, como agente activo, llevando entonces a cabo una cavitación asistida por ultrasonidos mediante la introducción del cabezal de sonicación en la solución glicólica, hasta asegurarse la solubilización del compuesto activo en un breve periodo de tiempo.

15 En concreto, la presente invención se refiere a un método de obtención de una composición nutracéutica que consiste en glicerina y un agente activo que es un polifenol o un derivado del mismo, que comprende:

- a) precalentar la glicerina a una temperatura comprendida entre 30°C-35°C, incluidos ambos límites;
- 20 b) mezclar la glicerina precalentada y el polifenol en una proporción de polifenol y glicerina comprendida entre 1:15 a 1:30 en peso, incluyendo ambos límites;
y
- c) dispersar la mezcla mediante cavitación por sonicación directa a 20 kHz durante al menos 10 minutos, hasta formar interacciones intermoleculares
25 débiles por enlaces de puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de los dos componentes de la mezcla.

En definitiva, la técnica propuesta en la presente invención radica en la elaboración de una composición natural, sin aditivos, a partir del empleo de la glicerina, una sustancia
30 inocua que se puede ingerir *quantum satis*. Según lo dispuesto en el artículo 3.2.h) del Reglamento (CE) N° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios, el término "*quantum satis*" significa que no se especifica un nivel máximo y las sustancias se utilizan así de conformidad con la buena práctica de fabricación, en una cantidad no superior a la necesaria para lograr
35 el fin perseguido y a condición de que no se induzca a error al consumidor.

Además del uso de la glicerina como agente vehiculizante, la principal novedad del método propuesto reside en la aplicación de cavitación por ultrasonidos o sonicación (aplicación directa de ultrasonidos sobre la solución) para su obtención, preferentemente usando un cabezal de ultrasonidos que se sumerge en la mezcla. La ventaja del empleo de la cavitación por ultrasonidos es doble: por una parte, catalizan la formación de estos enlaces por puente de hidrógeno entre el glicol y el polifenol y, por otra, permiten mantener temperaturas controladas que se consideran bajas con respecto a lo habitual, de tal forma que reducen la temperatura de la disolución en 40°C-50°C con respecto a otros métodos alternativos (microondas, inductivo,...). Así, partiendo de una temperatura que oscila entre 30-35°C, se ha comprobado que, al aplicar la cavitación, esta temperatura de partida de la mezcla de la primera etapa se ve incrementada progresivamente hasta los 40°C-60°C, pero nunca por encima de dicha temperatura. De este modo, se garantiza que la estructura de los polifenoles no se degrada por el efecto negativo del calor excesivo aplicado en la molécula. Esto supone evidentes ventajas energéticas, evitando entre otras cosas la degradación de las propiedades bioquímicas de los compuestos. Este resultado es de vital importancia para que los agentes activos mantengan íntegras sus beneficiosas propiedades bioquímicas y organolépticas a la hora de consumirse como nutracéutico.

Denominaremos compuestos bioactivos (CBAs) a aquellas sustancias naturales, por lo general insolubles en agua, que se encuentran en las plantas, así como en los productos derivados de ellas (por ejemplo, en la harina, en el aceite...), en pequeñas cantidades, y que tienen un efecto (beneficioso o perjudicial) en los organismos vivos. Más concretamente, en el ámbito de la presente invención el término CBA se refiere a compuestos permitidos para su empleo como nutracéutico, y que se pretenden dispersar uniformemente en un componente seleccionado para tal fin, formando finalmente una disolución íntima, a efectos de su posterior biodisponibilización en el interior de los organismos que lo ingieren. En una realización preferente, dicho polifenol y sus derivados son seleccionados dentro del grupo compuesto por:

- un flavonoide, comprendiendo entre ellos las chalconas, las flavonas, los flavonoles, los flavandioles, las antocianinas, y los taninos condensados. Ejemplos más concretos de ellos son rutina, catequina, epicatequina, isoramnetina, kaempferol, miricetina, quercetina, entre los más importantes;

- resveratrol, hidroxitirosol, curcumina, silimarina, silibina y otros polifenoles similares; y
- ácidos fenólicos, como son los derivados del ácido hidroxicinámico, los derivados del ácido ferúlico y los derivados del ácido cafeico, entre otros.

5

Durante el proceso de preparación de la composición nutracéutica, el pH se encuentra en torno a 6-7, preferentemente a 6. A su vez, como se ha explicado, incluso calentándose como resultado de la etapa de cavitación, la temperatura de la disolución no sube nunca por encima de los 60°C durante el proceso, ya que, en caso contrario, se corre el riesgo de alterar y oxidar la estructura molecular de los polifenoles, inactivando sus propiedades y modificando negativamente sus propiedades orgánicas (oscurecimiento y oxidación del producto, sabor amargo...). En efecto, una de las características especiales del método desarrollado es que la glicerina se precalienta antes de añadir el agente activo, pero sólo a una temperatura reducida y siempre bastante por debajo de las utilizadas habitualmente para mezclar estos componentes (que suelen oscilar alrededor de los 100°C), lo que favorece que las propiedades de dicho agente no se vean modificadas por el procedimiento y, a la vez, que esté totalmente disponible para su asimilación.

10

15

20

25

30

La solubilidad del polifenol se incrementa con la concentración en peso de glicerina en la mezcla, de tal forma que a mayor concentración de glicerina, mayor solubilización del polifenol. Pero ello también implica un mayor gasto económico sobre las concentraciones teóricas requeridas, que para su efectividad no es necesario. Por esta razón, se recomienda como esencial en esta invención (siendo además más económico) el empleo de la estequiometría polifenol:glicerina de 1:15 a 1:30 en peso, siendo más preferentemente de 1:25 en peso, hasta la formación de estructuras supramoleculares en las que el polifenol queda atrapado entre los grupos hidroxilo de la glicerina por interacciones electrostáticas débiles o de corto alcance, al contrario que el enlace covalente, que posee una energía muy superior (y que afectaría a su biodisponibilidad).

35

Así, se obtienen nuevos bioproductos, que son complejos binarios o macromoléculas en forma líquida (glicólica), mediante enlaces débiles de tipo electrostático, debido a la generación de puentes de hidrógeno entre grupos hidroxilo presentes en la glicerina y los grupos hidroxilo presentes en el polifenol. La formación de estos enlaces permite

no sólo una mayor disponibilidad y efectividad al ingerirse, sino también su posterior dilución en agua sin disminuir la efectividad teórica del CBA.

Preferentemente, la etapa de cavitación se lleva a cabo durante 10 minutos.

5

La temperatura de precalentamiento de la glicerina y, por consiguiente, la que adquiere la mezcla en la etapa de cavitación, depende del polifenol o derivado del polifenol que se utilice. Así, en un caso particular de la invención, cuando el polifenol es un flavonoide, como la rutina, la glicerina se calienta en la primera etapa a 30°C; en este caso, como resultado de la segunda etapa, de cavitación, la temperatura se ve incrementada hasta los 40°C. En otro caso particular, cuando el polifenol es seleccionado entre curcumina o resveratrol, la glicerina se calienta a 35°C, y la temperatura en la segunda etapa se eleva hasta los 50°C como consecuencia de la aplicación de ultrasonidos. También en otro caso particular, donde el polifenol es seleccionado entre silimarina o silibina, se calienta la glicerina hasta los 45°C, elevándose en la segunda etapa hasta los 60°C como resultado de la cavitación inducida por los ultrasonidos.

Los estudios de solubilidad y caracterización de los polifenoles se han llevado a cabo con un espectrofotómetro de UV-VIS y/o un cromatógrafo-masas HPLC-Masas, verificando de forma sorprendente e inesperada que la solubilidad en agua de los polifenoles que contiene la composición obtenida se mantiene incluso en diluciones acuosas sucesivas. Este resultado es clave porque permite no sólo formular un producto concentrado, sino también posteriormente poder usarlo o comercializarlo diluido en agua sin ver alteradas sus propiedades. Así, la composición nutracéutica obtenida mantiene la solubilidad en agua de los polifenoles en etapas de dilución posterior, desde una proporción en peso de composición:agua de hasta 1:50, e incluso hasta 1:100 en peso, favoreciendo su almacenamiento y comercialización. Así, el método comprende preferentemente una etapa posterior en la que se diluye la composición obtenida en agua en una proporción comprendida entre 1:1 a 1:100 (composición:agua).

Se ha observado que, cuando la composición nutracéutica se diluye en agua, los grupos hidroxilo de la glicerina que quedan libres tras formar las macromoléculas o complejos con el polifenol, se solvatan con la misma, aumentando aún más la

35

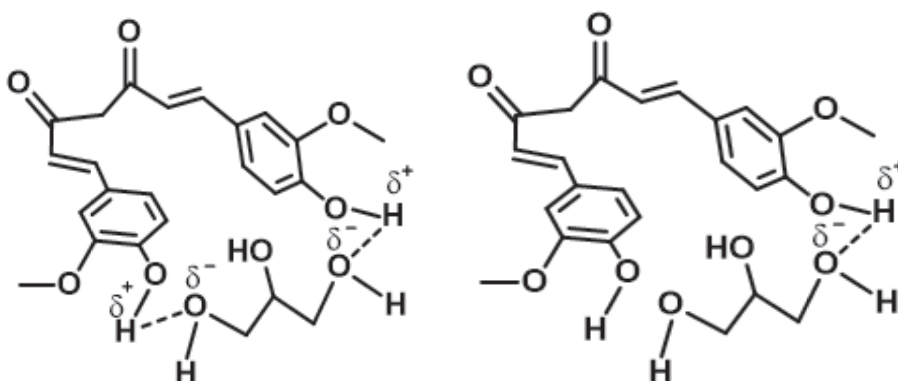
solubilidad de todo el complejo, lo que es un efecto inesperado. La solvatación es una interacción de un soluto con un solvente que conduce a la estabilización de las especies del soluto en la solución. Hemos verificado que este fenómeno ocurre en el complejo formado dentro de la composición nutracéutica, lo que conlleva, de forma
 5 inesperada, un aumento drástico de la solubilidad en agua del complejo formado entre la glicerina y el polifenol.

Otro objeto de la presente invención lo constituye la composición nutracéutica obtenible a partir del método descrito anteriormente, en cualquiera de sus variaciones.
 10 Dicha composición consiste en una solución glicólica de un compuesto activo que es el polifenol, donde la solución comprende complejos binarios o macromoléculas formadas por interacciones débiles de tipo electrostático que son puentes de hidrógeno entre grupos hidroxilo presentes en la glicerina y grupos hidroxilo presentes en el polifenol, estando dicha composición compuesta por una proporción de polifenol
 15 y glicerina comprendida entre 1:15 y 1:30 en peso.

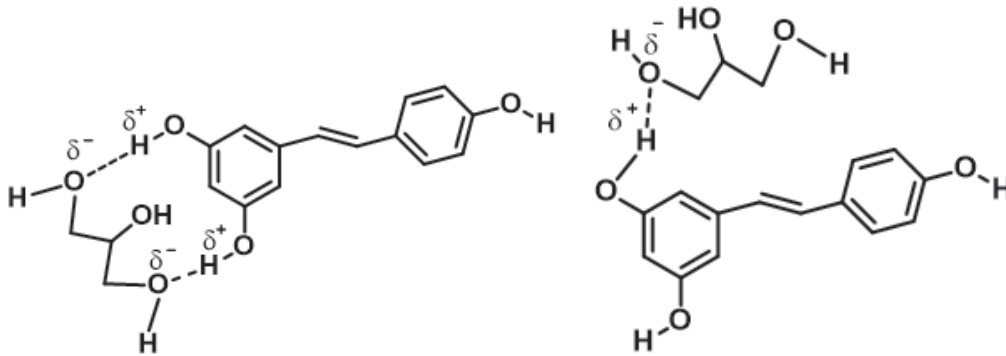
Todas las limitaciones y variaciones descritas para el método se aplican asimismo para el compuesto, como es por ejemplo la selección del polifenol. Del mismo modo, una proporción preferente de polifenol y glicerina es 1:25 en peso.

20

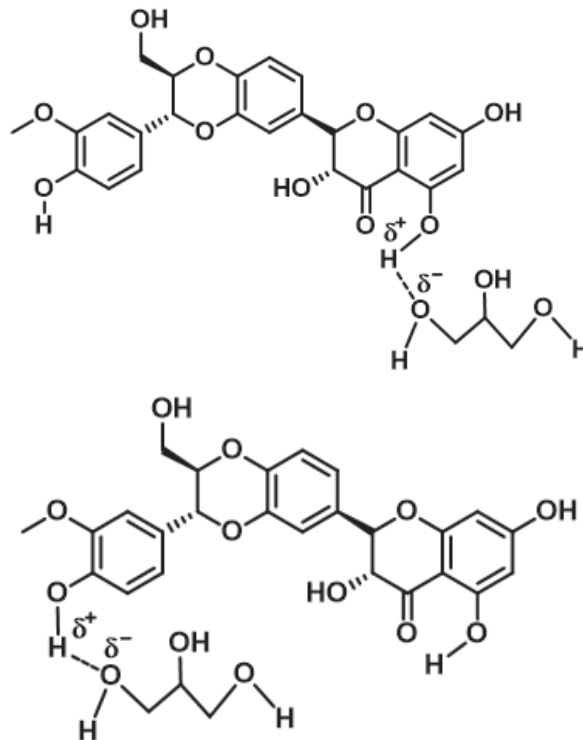
A continuación se representa la estructura química de las macromoléculas o complejos que se forman en la composición nutracéutica objeto de protección cuando está formada por curcumina y glicerol. Se representan las moléculas con las cargas electrostáticas. Debido a los puentes de hidrógeno, la molécula del polifenol queda
 25 plegada. Pueden formarse dos puentes de hidrógeno entre los dos oxígenos de los alcoholes primarios de la glicerina y los dos hidrógenos fenólicos o un único puente de hidrógeno, siendo más estable la primera alternativa:



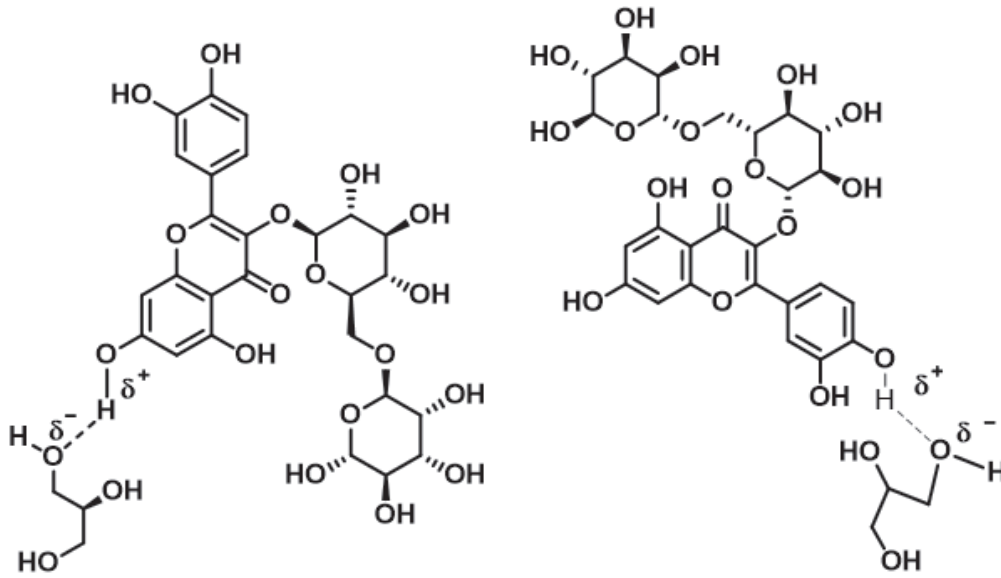
- 5 En el caso del resveratrol (es decir, cuando éste es el compuesto activo seleccionado), se producen estructuras similares a las anteriores, pero en este caso es más estable la segunda alternativa (un único puente de hidrógeno):



- 10 A continuación, se muestra la estructura de las macromoléculas que se forman en la composición, cuando la glicerina se acompleja con la silibina:



- 15 En el caso de la composición con rutina, es más estable la primera alternativa (dos puentes de hidrógeno entre los dos oxígenos de los alcoholes primarios de la glicerina y los dos hidrógenos fenólicos), aunque las dos muestran la misma efectividad:



También es objeto de la presente invención la composición nutracéutica descrita anteriormente en esta memoria, independientemente del método por el cual se obtiene, en cualquiera de las variaciones definidas aquí. Dicha composición consiste por tanto en una solución glicólica (es decir, a base de glicerina) del compuesto activo, que es el polifenol, donde dicha solución comprende complejos binarios o macromoléculas formadas por interacciones débiles de tipo electrostático que son puentes de hidrógeno entre grupos hidroxilo presentes en la glicerina y grupos hidroxilo presentes en el polifenol, estando dicha composición compuesta por una proporción de polifenol y glicerina comprendida entre 1:15 y 1:30 en peso, preferentemente de 1:25.

Asimismo, es otro objeto de la invención una solución acuosa del compuesto nutracéutico descrito anteriormente, donde dicha dilución presenta una proporción de composición:agua comprendida en un intervalo que va desde 1:1 hasta 1:100 en peso, estando dicha proporción preferentemente comprendida entre 1:50 y 1:100 de composición y agua, respectivamente.

Otro aspecto de la presente invención es el uso del compuesto como nutracéutico, es decir, un compuesto como el descrito anteriormente para uso como nutracéutico. Concretamente, se ha observado un efecto del compuesto nutracéutico en la reducción de la diabetes y del colesterol de bajo peso molecular LDL, así como en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como es especialmente el

Alzheimer, de tal forma que preferentemente, la composición se usa para dichas aplicaciones. La dosis y frecuencia de ingesta para dichos usos está entre 3 y 5 ml/día de la composición glicólica objeto de protección. Este efecto beneficioso se debe a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, fortalecimiento de capilares y de mejora de la circulación, entre otros resultados observados.

Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimiento de obtención de compuestos nutracéuticos de acuerdo con la presente invención

10 **1.1.** Un primer proceso consistió en introducir 40 gramos del polifenol, que era el flavonoide rutina, en 1260 gramos de glicerina (peso al que equivale 1 litro de glicerina) a 30°C. Posteriormente, se introdujo el cabezal de ultrasonidos (20 kHz) de alta potencia y se inició el proceso de disolución, de forma que el pH de este gel se encontraba en torno a 6 ó 7.

15

Se aplicó la cavitación durante 10 minutos, produciéndose una subida progresiva de la temperatura hasta los 40°C. En este momento se verificó la solubilización total del flavonoide rutina en la glicerina, así como la formación de los enlaces electrostáticos débiles por medio de puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo, dando lugar a complejos binarios o estructuras macromoleculares.

20

1.2. En un segundo proceso, se inició la dispersión y disolución por cavitación de una mezcla preparada a partir de 5 gramos de curcumina, como polifenol, en 150 gramos de glicerina y en otro proceso aparte, de una mezcla de 5 gramos de resveratrol, como polifenol, en 150 gramos de glicerina; en ambos casos, la glicerina fue previamente calentada a 35°C, antes de la mezcla. En estos casos, se produjo una subida progresiva de la temperatura durante 10 minutos de aplicación de la sonoquímica hasta los 50°C.

25

1.3. En otro proceso, se empleó la silimarina como agente activo, y en un último procedimiento se utilizó la silibina como polifenol. En ambos casos, la mezcla para la cavitación estaba compuesta de 10 gramos del polifenol en 150 gramos de glicerina. También en ambos casos se ajustó la temperatura inicial del baño, es decir de la glicerina antes de la mezcla, a 45°C, produciéndose durante los 10 minutos de la cavitación una subida progresiva de la temperatura hasta los 60°C.

35

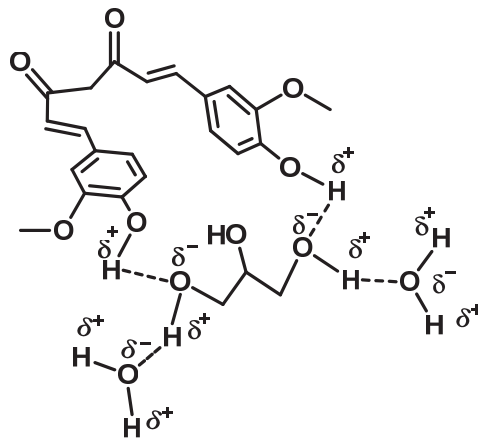
Ejemplo 2: Preparación de una disolución acuosa de los compuestos obtenidos en el Ejemplo 1

Una vez formadas las composiciones de los complejos mencionados entre el polifenol y la glicerina, se adicionó agua para formar una disolución acuosa de las mismas. La
 5 proporción de compuesto nutracéutico y agua fue de 1:50 en peso. Estos polifenoles en solución de glicerina se rodean de una capa de disolvente y se solvatan con las moléculas de agua. Éste es un disolvente prótico, ya que el hidrógeno está unido a un átomo fuertemente electronegativo (el oxígeno) y el enlace está muy polarizado.

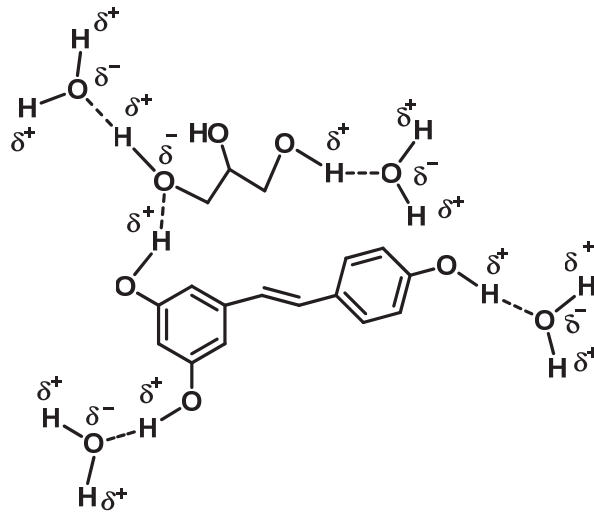
10

La capacidad de formación de puentes de hidrógeno es mayor en el caso del agua que en los alcoholes, por eso estos son apreciablemente solubles en agua. El grupo OH fenólico y los OH de la glicerina se solvatan fácilmente.

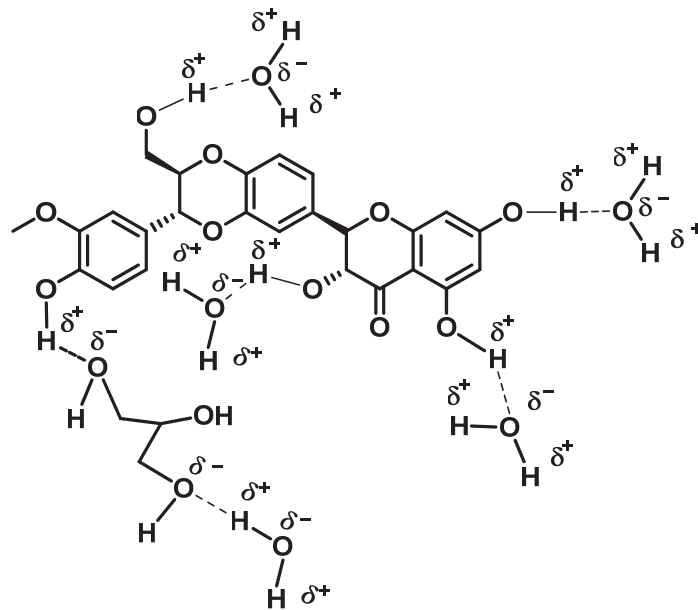
15 En el caso de la curcumina, la solvatación tiene lugar por la formación de puentes de hidrógeno entre el agua y los hidroxilos primarios de la glicerina.



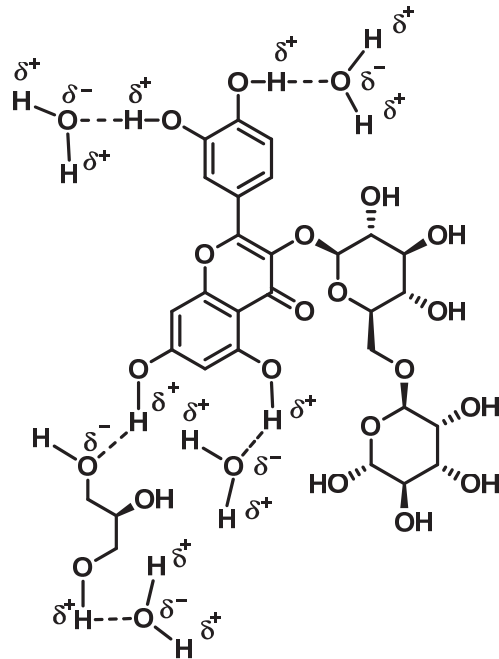
En el caso del resveratrol, tendríamos la misma solvatación con el glicol y además con
 20 los OH fenólicos restantes.



Lo mismo puede comentarse para la silibina.



En la rutina, se produce la solvatación con los fenoles, con la glicerina y no con los OH del disacárido rutinosa que posee la molécula.



Como resumen de los resultados anteriormente expuestos, se observó que en la disolución de los polifenoles en la glicerina y su posterior dilución en agua intervienen dos factores que son los causantes del dramático aumento de solubilidad de los mismos: por una parte, la formación de enlaces por puente de hidrógeno entre los diferentes grupos hidroxilo presentes y, por otra, y no menos importante, la solvatación del complejo obtenido con las moléculas de agua cuando se diluyó.

10 **Ejemplo 3: Aplicación de los compuestos nutraceuticos preparados, en el tratamiento de la diabetes, del colesterol y en el tratamiento del Alzheimer**

Se realizaron ensayos con las formulaciones descritas en este documento, concretamente con las composiciones nutraceuticas obtenidas en el Ejemplo 1, en varios grupos de personas: un primer grupo estaba bajo tratamiento contra el colesterol, los cuales sufrían además de diabetes después de un tratamiento prolongado; un segundo grupo estaba bajo tratamiento de quimioterapia; por último, un tercer grupo estaba con tratamiento para el Alzheimer. Se obtuvieron los siguientes resultados:

20 **3.1.** En el caso de la composición nutraceutica que contiene silimarina, disponibilizando 10 gramos de silimarina en un vial de 125 ml de glicerina, y tomando por vía oral como dosis diaria una cuchara pequeña de 3 ml (similar a las de café)

durante un tiempo comprendido entre 2 y 3 meses, se observó mediante análisis de sangre una reducción de los niveles de glucosa, de hemoglobina glicosada y del colesterol de bajo peso molecular (LDL) en 7 casos de los 10 ensayados (en cada uno de ellos, se vio un efecto en al menos dos de estos parámetros reseñados).

5

Asimismo, se constató que esta composición nutracéutica actuó como hepatoprotector en el caso de hígado graso (se redujeron las transaminasas en sangre), no sólo para las personas con tratamiento de colesterol sino también para las personas que están tomando una medicación agresiva, como es la quimioterapia; así, se confirmó una
10 reducción de los lípidos acumulados en el hígado debido al mal funcionamiento del órgano.

3.2. En el caso de la composición nutracéutica a base de rutina, disolviendo 5 gramos de rutina en 125 ml de glicerina, y administrando oralmente una dosis diaria de 3 ml
15 (cuchara similar a las de café) durante un periodo comprendido entre 2 y 3 meses, se observó una mejora significativa en enfermos con trastornos neurodegenerativos, como es el caso del Alzheimer, con mejora y recuperación de la memoria, debido probablemente a una mejora de la circulación cardiovascular y a la reducción de la inflamación cerebral asociada.

20

En ambos casos de estudio, las composiciones nutracéuticas a base de silimarina y de rutina, no se ha observado ninguna consecuencia desfavorable en la salud de las personas implicadas en el estudio. Claramente, se confirma que, aun incrementando su disponibilidad en dosis más altas de lo habitual, estas sustancias se consideran
25 inocuas y pueden formar parte de complementos alimenticios sin provocar alteraciones negativas reseñables en su organismo.

REIVINDICACIONES

1. Un método de obtención de una composición nutracéutica que consiste en glicerina y un agente activo que es un polifenol o un derivado del mismo, que comprende:
- 5 a) precalentar la glicerina a una temperatura comprendida entre 30°C-35°C;
- b) mezclar la glicerina precalentada y el polifenol en una proporción de polifenol y glicerina comprendida entre 1:15 a 1:30 en peso; y
- c) dispersar la mezcla mediante cavitación inducida por ultrasonidos de 20 kHz durante al menos 10 minutos, hasta formar interacciones intermoleculares débiles por enlaces de puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de los dos componentes de la mezcla.
- 10
2. El método según la reivindicación 1, donde el polifenol o su derivado es seleccionado dentro del grupo compuesto por:
- 15 - un flavonoide, seleccionado dentro del grupo compuesto por: chalconas, flavonas, flavonoles, flavandioles, antocianinas y taninos condensados;
- resveratrol, hidroxitirosol, curcumina, silimarina y silibina; y
- ácidos fenólicos, seleccionados dentro del grupo compuesto por: derivados del ácido hidroxicinámico, derivados del ácido ferúlico y derivados del ácido cafeico,
- 20 entre otros.
3. El método según la reivindicación 2, donde el polifenol o su derivado es seleccionado dentro del grupo compuesto por: rutina, curcumina, resveratrol, silimarina y silibina.
- 25
4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la proporción de polifenol y glicerina es de 1:25 en peso.
5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el tiempo de cavitación es de 10 minutos.
- 30
6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el método comprende una etapa posterior en la que la composición nutracéutica obtenida de la etapa b) se diluye en agua, en una proporción de composición y agua comprendida
- 35 entre 1:1 y 1:100.

7. Una composición nutracéutica obtenible a partir del método descrito en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que consiste en una solución glicólica del polifenol, en la que un medio glicólico comprende
- 5 macromoléculas formadas por interacciones débiles de tipo electrostático, que son puentes de hidrógeno, entre grupos hidroxilo presentes en la glicerina y grupos hidroxilo presentes en el polifenol; dicha composición compuesta por una proporción de polifenol y glicerina comprendida entre 1:15 y 1:30 en peso.
- 10 8. La composición nutracéutica según la reivindicación 7, donde la proporción de polifenol y glicerina es de 1:25 en peso.
9. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 ú 8, para uso como nutracéutico.
- 15 10. Composición según la reivindicación anterior para uso en el tratamiento de una de las enfermedades seleccionadas dentro del grupo compuesto por: diabetes, coleresterolemia y una enfermedad neurodegenerativa.
- 20 11. Composición según la reivindicación anterior para uso en el tratamiento del Alzheimer.
12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde la dosis diaria a ingerir es de 3 ml a 5 ml de la composición nutracéutica.

25