

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
BEBIDA FUNCIONAL A BASE DE UVA QUE CONTIENE COMO AGENTE PRINCIPAL POLIFENOLES DE TAMAÑOS INTERMEDIOS DENTRO DE UNA MATRIZ LÍQUIDA DE JUGO DE UVA PAÍS			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloedacamacho.com
Dirección:	Barrio Universitario s/n, Edificio Empredec, Conception, Chile.	Domicilio/País de constitución:	CHILE - BIO BIO - CONCEPCION
Identificación: <input type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA <input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA <input checked="" type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/> PASAPORTE		Número: 516861775290-	
3	Solicitantes		
Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación	

4 Datos del Inventor

Nombre:	Ninón ROJAS BORQUEZ	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	Barrio Universitario s/n, Edificio Empreudec, Concepción, Chile.	Domicilio/País de constitución:	CHILE - BIO BIO - CONCEPCION

<p>Identificación:</p> <p><input type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA <input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA</p> <p><input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA <input type="checkbox"/> NIT</p> <p><input type="checkbox"/> PASAPORTE <input checked="" type="checkbox"/> No Aplica</p> <p>Número: -</p>	
---	--

5 Inventor(es)

	Apellidos - Nombres	Domicilio
1.	ROJAS BORQUEZ Ninón	CHILE
2.	ALBORNOZ ALARCÓN Francisco	CHILE
3.	FREER CALDERÓN Juanita	CHILE

6 Datos Inventor(es)

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	CHILE	BIO BIO	CONCEPCION	Barrio Universitario s/n, Edificio Empreudec, Concepción, Chile.

2.	CHILE	BIO BIO	CONCEPCION	Barrio Universitario s/n, Edificio Empreudec, Concepción, Chile.
3.	CHILE	BIO BIO	CONCEPCION	Barrio Universitario s/n, Edificio Empreudec, Concepción, Chile.
7 Datos del Representante Legal / Apoderado				
Nombre:		ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Calle 72 No 5-83, piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación:				
<input checked="" type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA <input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA <input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA <input type="checkbox"/> PASAPORTE				
Número:		53215-		
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8 Datos Solicitud: PCT / WO				
Número Solicitud:		PCT/CL2013/000091	Fecha Solicitud:	17/12/2013
Número Publicación:		WO 2015/085443 A1	Fecha Publicación:	18/06/2015
9	Declaraciones de prioridad		<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
1.	(33) País de origen CHILE	Codigo del país CL	(31) No. Solicitud 3571-2013	(32) Fecha 13/12/2013
10 Reivindicaciones				
Número reivindicaciones:		9	Pago Reivindicaciones:	No
11 Reducción de tasas.				

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

SI NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas

Universidades públicas o privadas

Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

Reivindicaciones

Descripción

Dibujos y/o Figuras

Resumen

Certificado Depósito Material Biológico

Uso de Conocimiento tradicional

Listado de secuencias

Artes finales 12 x 12 cm

Poderes, si fuere el caso

Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad

Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

Otros Anexos

BEBIDA FUNCIONAL A BASE DE UVA QUE CONTIENE COMO AGENTE PRINCIPAL POLIFENOLES DE TAMAÑOS INTERMEDIOS DENTRO DE UNA MATRIZ LÍQUIDA DE JUGO DE UVA PAÍS

SECTOR TÉCNICO

La presente tecnología está orientada a la industria alimenticia y al área salud, principalmente a la búsqueda de alimentos funcionales, que poseen una eficacia en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

TÉCNICA ANTERIOR

Las enfermedades Cardiovasculares son la principal causa de muerte y enfermedad en el mundo occidental constituyendo una carga económica muy significativa para los sistemas sanitarios, de modo que las estrategias destinadas a su prevención son consideradas relevantes y de alto impacto poblacional.

Estudios epidemiológicos en el sur de Francia han asociado la ingesta moderada de vino tinto con la disminución en 40% en mortalidad cardiovascular, a pesar de una dieta con alta ingesta de grasas saturadas y tabaquismo (fenómeno denominado “paradoja francesa”). El beneficio biológico es atribuido mayormente a una serie de compuestos denominados “polifenoles”. Otros estudios epidemiológicos han encontrado que la ingesta de polifenoles dietarios se asocia a menor mortalidad por enfermedad isquémica. Numerosos estudios mayoritariamente en modelos animales y celulares, han demostrado propiedades anti-oxidantes, anti plaquetarias, vaso-activas y arterio-dilatadoras directas de vasos mesentéricos y coronarios mediada por óxido nítrico. Recientemente se les han asociado con efectos anti-inflamatorios sistémicos, lo que contribuiría a disminuir la progresión de la inflamación vascular crónica y a preservar la función endotelial.

Desafortunadamente, existe información limitada de la farmacología de estos compuestos en seres humanos lo cual arroja incerteza si realmente ejercen o no efectos biológicos de importancia *in vivo*. La mayor dificultad se debe a que existen como mezclas complejas de enorme variabilidad y no en formas libres, haciendo particularmente difícil estudios de biodisponibilidad y efectos fisiológicos. Además, los polifenoles más abundantes en la dieta no son necesariamente los más activos en el organismo, no siendo absorbidos con igual eficacia, algunos metabolizados extensamente en intestino e hígado y otros rápidamente eliminados y excretados. A manera de ejemplo, en el caso de la uva el contenido de

polifenoles totales en vino tinto es 20 veces superior al del vino blanco y el jugo de uva contiene aproximadamente la mitad de concentración de flavonoides comparados con el vino tinto. Se ha estimado que en promedio los vinos tintos contienen entre 1200-4000 mg/l de polifenoles totales. Esta variabilidad en concentración, no sólo de polifenoles totales, sino que del tipo de polifenol en los distintos vinos y uvas dificulta interpretar la validez de estudios clínicos con formulaciones basadas en “extractos y/o concentrados de polifenoles totales” y que son comercializados como formulaciones nutraceuticas.

En cuanto a productos similares, en un estudio reciente denominado “Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release” de Freedman et al, *Circulation*, 2001, se observa que el uso del jugo de uvas tintas permite una disminución de la agregación plaquetaria, un aumento en la concentración de óxido nítrico liberado, y un decaimiento en la producción de superóxido. En el estudio se les dio a 20 individuos sanos una cantidad de 500 ml por día de jugo.

En “Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease” de Stein et al, *Circulation*, 1999, se informa que el consumo diario de 700 ml de jugo de uvas tintas aumenta la vasodilatación mediada por flujo, y reduce el colesterol LDL, esto sugiere que los flavonoides contenidos en las uvas tintas pueden prevenir eventos cardiovasculares.

En el estudio “An Innovative grape juice enriched in polyphenols by microwave-assisted extraction” de Al Bittar et al, *Food Chemistry* 141 (2013), en él se divulga un jugo de uvas enriquecido con polifenoles, los cuales son extraídos a través del método de hidrodifusión por microondas y gravedad, desde la misma torta obtenida del prensado de las uvas. Los polifenoles obtenidos son incorporados sin ningún procesamiento previo, en el jugo proveniente del prensado.

DIVULGACION DE LA INVENCION

La presente tecnología consta de una formulación nutraceutica del tipo jugo, este se encuentra enriquecido con polifenoles de peso molecular intermedio, que al ser administrado genera efectos biológicos benéficos en salud cardiovascular, demostrando su potencialidad en la prevención de la enfermedad al ser utilizado como alimento funcional. Distingue a la invención el proceso extractivo, el tamaño

molecular de la formulación polifenólica y la dosis utilizada para demostrar el efecto biológico benéfico en seres humanos.

Para la elaboración de este nutraceutico se utilizan técnicas destinadas a maximizar el contenido de moléculas extraíbles de alto valor, a diferencia de los procesos industriales tradicionales, que buscan fundamentalmente maximizar el rendimiento en la producción de jugo. Los polifenoles obtenidos desde el orujo (pepas más hollejo) de diferentes variedades de uvas tintas, se separan por tamaño molecular a través de ultrafiltración, concentrándose la fracción con polifenoles de tamaño mayores a 1500 Dalton hasta 4500 Dalton. Esta fracción obtenida es puesta posteriormente en una matriz líquida, obteniéndose así la bebida funcional.

Extracción de polifenoles:

El concentrado de polifenoles es obtenido desde el orujo (pepas más hollejo) proveniente del prensado de uvas utilizadas en la elaboración de jugos, correspondientes a cepas tintas, tales como Tintorera, Cabernet Sauvignon, Syrah o Carménere. No deben existir procesos de fermentación de por medio, para evitar la pérdida de las propiedades de los polifenoles a causa de modificaciones químicas, por este motivo el orujo proveniente del proceso de vinificación no es apto para la extracción de estos polifenoles.

El orujo, que es obtenido a partir del prensado neumático para la separación del jugo, es molido y luego llevado a un proceso extractivo con etanol bebestible al 50%. Esta mezcla se filtra para separar el orujo de la solución madre. La solución madre filtrada se purifica a través de resinas calidad alimento, donde se eliminan azúcares y polisacáridos. La solución resultante se concentra y se separa por tamaño molecular a través de ultrafiltración, separándose dos fracciones con tamaño menor o igual a 1500 Dalton y mayores de 1500 Dalton hasta los 4500 Dalton.

En la Figura 1 se muestra la distribución de masas moleculares de los polifenoles extraídos, la fracción marcada (*), corresponde a los polifenoles poliméricos desde 1500 hasta 4500 Dalton, que son los primeros en salir en la columna de HPLC-GPC, esta separación por columna es solo analítica, ya que en la elaboración de la bebida funcional se utiliza la ultrafiltración.

Este fraccionamiento permite dejar fuera de la bebida los monómeros y oligómeros pequeños de tamaños hasta 1500 Dalton, dándole así una especificidad a la actividad referida a la bebida funcional.

La fracción de polifenoles separada, se concentra y se seca en secador spray, para luego ser añadida a la formulación de la bebida.

Bebida Funcional:

La bebida funcional se compone de una base de jugo de uva proveniente de la cepa país, *vitis vinífera* Chilena, la cual presenta una concentración de polifenoles base de 0.95 mg/l, a la cual se le agrega la fracción de polifenoles de mayor tamaño, en una concentración 0.1 a 10 g/l, preferencialmente la concentración utilizada es de 1 a 5 gr/l. Luego la bebida funcional es envasada en contenedores individuales.

Para evaluar las características organolépticas de la bebida se realizó un panel, donde el 100% de los jueces reconoció las muestras como jugo de uva, pero no distinguieron el tipo o cepa de uva. Los jueces además determinaron la palatabilidad indicando que la bebida posee un aroma ligero, levemente astringente y espumoso.

Por otra parte, se realizaron estudios de las características de la bebida, los cuales son mostrados en la tabla 1.

Tabla N° 1: Caracterización de la bebida funcional.

Muestra	Bebida funcional A
Sólidos Solubles	21 °Brix
Acidez (pH)	3.51
Color	Rubí oscuro
Turbidez	21°

Al evaluar los polifenoles totales según Folin Ciocalteau, se determina que la bebida funcional tiene 3.66 veces más polifenoles que el jugo de uva país, ver figura 2.

La bebida funcional presenta un significativo incremento en la capacidad antioxidante si se le compara con el jugo de uva país, el cual posee una capacidad antioxidante equivalente en trolox (TEAC) de 0,082 mmol/l comparado con los 0,576 mmol/l de la bebida funcional, es decir, posee 7 veces más capacidad antioxidante.

En la figura 3 se muestra la gráfica de estos datos donde se puede relacionar el contenido de polifenoles con capacidad antioxidante, se observa que a mayor cantidad de polifenol mayor es la capacidad antioxidante.

Evaluación clínica:

Se evaluó *in vivo* la capacidad de la bebida frente a diferentes biomarcadores de aterosclerosis y disfunción endotelial validados clínicamente, como son:

- a) La disfunción endotelial, la cual fue medida clínicamente con la capacidad vasodilatadora inducida por flujo hiperémico. La pérdida de la capacidad vasodilatadora a estos estímulos, medida en la arteria humeral, representa un predictor independiente de riesgo cardiovascular.
- b) La inflamación, esta caracteriza todas las fases del fenómeno aterotrombótico y es considerado el enlace fisiopatológico entre la formación de la placa aterosclerótica y su ruptura que lleva al infarto y oclusión arterial. La proteína C reactiva (*hsCRP*) es el biomarcador mejor caracterizado de inflamación y es reconocido indicador de riesgo cardiovascular.
- c) El perfil lipídico, es considerado una de las herramientas para ayuda diagnóstica para enfermedades cardiovasculares, ya que existe una estrecha relación entre el aumento en los niveles de colesterol y el riesgo elevado de presentación de enfermedad cardiovascular coronaria (OMS 2011).

En base a los estudios clínicos realizados para evaluar estos parámetros, podemos indicar que, la bebida funcional posee un efecto estadísticamente significativo antiinflamatorio, hipolipémico y vasodilatador dependiente de óxido nítrico, que se manifiesta a las 4 semanas de uso y se mantiene hasta 4 semanas post suspensión del producto. Estos efectos fisiológicos benéficos no se asocian a eventos adversos significativos y la tolerancia al consumo del producto fue de 100%.

Las potenciales aplicaciones en prevención cardiovascular de este producto en términos epidemiológicos son de enorme importancia, considerando la pandemia de obesidad y enfermedad cardiovascular a nivel mundial.

EJEMPLOS DE APLICACIÓN

Ejemplo 1: Bebida Funcional:

Obtención del jugo de Uva País:

Se recibieron las uvas de la cepa País en contenedores de 500 kilos, posteriormente se realizó el análisis visual de la fruta, la cual fue separada del racimo de manera mecánica por una despalladora. Las uvas ya individualizadas fueron prensadas en un tornillo prensa para la extracción del jugo y separación del orujo y la pepa, las cuales fueron desechadas dejando solo el jugo en el proceso. Este jugo presentó una concentración de 0.95 mg/l de polifenol total base. Se procedió a filtrar el jugo para eliminar rastros de fibra o pedazos de orujo. Este jugo fue pasteurizado a 60°C por 30 min y refrigerado a 4°C por 2 días para realizar el estudio de estabilidad.

Adición de las fracciones de polifenoles:

Se elaboró una bebida que contenía la fracción de polifenoles de alto peso molecular (de 1500 a 4500 Da).

Para lo cual, se procedió a calentar el jugo a 60°C y se adiciono la fracción de polifenoles a una concentración de 1 gr/l permitiendo envases individuales de 250 ml de jugo con 250 mg de principio activo. El envasado se realizó en caliente en botellas de vidrio individuales. Se esperaron 5 días para realizar el análisis microbiológico seguido de etiquetado y embalaje para su despacho.

Evaluación de polifenoles totales según Folin Ciocalteau

Se evaluó el contenido de polifenoles totales, por el método Folin Ciocalteau, en el jugo de uva país y en la bebida funcional que contenía los polifenoles de alto peso molecular, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2 y son expresados como equivalentes de ácido gálico en mg/l.

Tabla 2: Contenido de polifenoles totales.

Muestras	Equivalentes Acido gálico (mg/l)
Jugo Uva País	376,0 ± 0,1
Bebida funcional	1377,9 ± 0,6

SD: ± desviación estándar

Análisis microbiológicos

Se realizó un análisis microbiológico del contenido de la bebida funcional, el cual fue realizado de acuerdo al Manual de técnicas microbiológicas para alimentos y aguas 1998, emitido por el Instituto de Salud Pública de Chile.

En la tabla 3 se muestran los resultados de este análisis.

Tabla N°3: Análisis microbiológico.

Muestra	Bebida funcional
Recuento de mesófilos aerobios (UFC/g)	2.6x10 ²
<i>Escherichia coli</i> (UFC/g)	< 10
<i>Enterobacterias</i> (UFC/g)	< 10
<i>Staphylococcus aureus</i> (UFC/g)	< 10
Mohos (UFC/g)	< 10
Levaduras (UFC/g)	< 10
<i>Salmonella spp</i> (25 g Muestra)	ausencia

Ejemplo 2: Ensayos clínicos:

Se realizaron 2 protocolos: El primero corresponde al estudio de tolerancia del nutraceutico y con el cual se obtiene la “dosis máxima tolerada”. El segundo es el estudio del efecto de los nutraceuticos en función endotelial. Ambos estudios fueron conducidos con autorización del Comité de Etica del establecimiento y bajo las normas de Buenas Prácticas Clínicas y conforme a las norma regulatorias del país.

Protocolo I: Protocolo de Tolerancia Suplemento Alimentario Polifenoles

El estudio fue realizado en el Hospital Las Higueras de Talcahuano, en la Unidad de Medicina Cardiovascular Integrada (UAT).

La evaluación de la dosis máxima tolerada (MTD) para la bebida funcional se realizó utilizando 4 grupos de 3 pacientes voluntarios, con esquemas diferentes de dosis. Participaron en este protocolo solo voluntarios sanos y sin uso de ningún tipo de fármaco conforme a criterios de exclusión e inclusión descritos en la tabla 4.

Tabla 4: Criterios de inclusión y exclusión del protocolo.

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Ser mayor de 18 años	Menor de 18 años
No tener enfermedades psiquiátricas o neurológicas	Enfermedades psiquiátricas o neurológicas

No tener enfermedades generales	Enfermedades crónicas y/o uso de medicamentos en forma habitual.
Exámenes de sangre (bioquímicos) y electrocardiograma de reposo normales	Exámenes de sangre (bioquímicos) y electrocardiograma de reposo anormales
	Incapacidad para consentir
	Cualquier condición que a juicio del equipo de investigación impida la apropiada participación del sujeto en el estudio.

Los pacientes que calificaron para el ensayo fueron sometidos a 2 días de estudio. En el primer día, el voluntario, que ingresó en ayunas, fue sometido a exámenes de laboratorio: perfil bioquímico, examen de orina, electrolitos plasmáticos electrocardiograma de reposo. Los sujetos con alteraciones clínicamente significativas en sus exámenes fueron excluidos. Aquellos sujetos que calificaron, se les entregó botellas individuales de 250 cc del producto conteniendo 500mg de polifenoles para ingesta oral diariamente y por 7 días según el siguiente esquema:

- Grupo 1: 500 mg de polifenoles diluidos en 250 cc de jugo con ingesta a las 9 am.
- Grupo 2: 1000 mg al día fraccionados en una toma de 500 mg en 250 cc de jugo a las 9 am y otra de 500 mg en 250 cc de jugo a las 9 pm.
- Grupo 3: 1500 mg al día, fraccionados en 500 mg en 250 cc de jugo a las 9 am, 500 mg en 350 cc de jugo a las 1 pm y 500 mg en 350 cc de jugo a las 9 pm.
- Grupo 4: 2000 mg al día fraccionados en 500 mg en 250 cc de jugo a las 9 am, 1 pm, 5 pm y 9 pm como dosis diaria.

A los sujetos se les proporcionó un formulario con instrucciones dietéticas con el objeto de controlar la ingesta de polifenoles provenientes de la dieta.

Habiendo completado 7 días de ingesta del producto, los sujetos fueron citados en ayunas nuevamente para el día de estudio 2, donde se procedió a realizar la encuesta de tolerancia, examen físico, toma de muestra de exámenes bioquímicos, examen de orina y electrocardiograma.

Dentro de los datos recolectados, los voluntarios completaron la “*Encuesta de Tolerancia Suplemento alimentario polifenoles*” luego de la ingesta de bebida funcional, en la tabla 5 se describen el número de síntomas descritos por los voluntarios.

Tabla 5: Total de síntomas y signos que presentaron los participantes del estudio.

	Voluntarios	Nº Síntomas
Grupo 1	J001	0
	J002	1
	J003	0
Grupo 2	J004	6
	J005	6
	J006	1
Grupo 3	J007	2
	J008	2
	J009	1
Grupo 4	J010	2
	J011	1
	J012	7
	J013	2

De acuerdo a los resultados podemos indicar que de los 4 grupos, los que presentaron mayores síntomas fueron los participantes del grupo 4 y del grupo 2. Los voluntarios del Grupo 1 fueron los que menos efectos presentaron y mejor toleraron la ingesta. Cabe señalar que la relación de dosis diaria con número de síntomas no fue lineal.

Si individualizamos los síntomas más recurrentes, el más referido de parte de los voluntarios fue “aumento del tránsito Intestinal” (54% de los voluntarios), para algunos voluntarios acostumbrados a constipación, refirieron este síntoma como beneficioso. En segundo lugar con un 23% encontramos falta de apetito, cambio de peso y náuseas. Le siguen con un 15% los síntomas de epigastralgia, dolor abdominal y ansiedad. El resto de síntomas equivalen a un 7.5% y son cefalea, vértigo, dolor precordial, vómito, deposiciones líquidas, sed, poliuria y dolor muscular.

Tabla 6: Signos y Síntomas Presentados por los Voluntarios:

Signo o Síntoma	Cantidad
Falta de apetito	3
Cambio peso	3
Cefalea	1
Vértigo	1
Dolor precordial	1
Cardiovascular	0
Respiratorio	0
Epigastralgia	2
Dolor abdominal	2
Náuseas	3
Vómito	1
Diarrea	1
Piel	0
Fluidos/electrolitos (Sed)	1
Renal/Urinario (Poliuria/disuria)	1
Hematopoyetico	0
Dolor muscular	1
Ansiedad, nerviosismo	2
Gastrointestinal (Aumento tránsito)	7

Se consideró toxicidad la elevación de más de 2 veces el valor superior normal de las transaminasas hepáticas, fosfatasas alcalinas, bilirrubina total y conjugada y elevación de más de 20% del valor basal de las pruebas hepáticas o creatininemia o caída del clearance de creatinina calculado, elevación de la glicemia a rangos diagnósticos de diabetes tipo 2, prolongación del Qtc mayor a 20% del valor basal. Esto se obtiene comparando los resultados del día de estudio 1 versus el día de estudio 2. Se consideraron efectos adversos gastrointestinales la aparición de náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pirosis y flatulencia.

El cálculo de la dosis máxima tolerada (MTD) se hizo de la siguiente manera: Se administró a 3 voluntarios un nivel de dosis. Si no se observó toxicidad en ninguno de los voluntarios se avanzó al segundo nivel de dosis. Si se observó toxicidad en al menos 1 individuo por grupo, se repitió en otro grupo el

mismo nivel de dosis. Si nuevamente se encontró toxicidad, se declara MTD al nivel de dosis previa.

El análisis de los datos estableció que la formulación con 500 mg se asoció a toxicidad hepática a la ingesta de 3 frascos de producto diario, definida como elevación de más de un 20% de los niveles basales de GOT, GGT, GPT y bilirrubinemia. Esto se puede apreciar en la figura 4 donde se muestran el porcentaje de la diferencia entre los valores obtenidos en los días 1 y 2, tomando como referencia de toxicidad un aumento del 20%.

Al analizar los otros parámetros encontramos que la misma dosis no afectó las fosfatasas alcalinas ni otros parámetros bioquímicos. No se observó cambios en el metabolismo de la glucosa ni alteraciones en el electrocardiograma.

En la tabla 7 se muestran los valores de glicemia donde la toxicidad se estableció para una elevación de la glicemia a rangos diagnósticos de diabetes tipo 2, esto es mayor o igual a 110 mg/dl en ayunas.

Tabla 7: Valores de Glicemia por voluntarios sanos.

	DÍA 1	DÍA 2
J001	91	89
J002	77	80
J003	85	93
J004	94	82
J005	90	89
J006	97	103
J007	83	77
J008	84	71
J009	75	88
J010	85	90
J011	84	80
J012	90	106
J013	75	77

Todos los participantes presentaron rangos normales de uremia, BUN, FA y creatinemia en los días 1 y 2, a pesar que hubo valores en el día 2 que aumentaron al basal de uremia y BUN, pero no alcanzaron el máximo normal. De

la misma forma sólo 1 paciente en grupo 3 presentó elevación de más del 20% de FA comparado con la basal, pero que no ocurrió en el grupo siguiente de dosis.

En base a estos resultados, considerando los hallazgos de laboratorio, las tolerancias descritas y el margen de seguridad de consumo, se formuló a un producto jugo con 250 mg de polifenoles por frasco, para ser utilizada en los protocolos siguientes. De la misma forma se sugirió una ingesta de jugo que no sobrepase los 250 mg de polifenoles diarios.

Protocolo II: Estudio del efecto de la bebida funcional en la función endotelial.

En este estudio se evaluó la bebida funcional: 250 cc de jugo con 250 mg de polifenoles de peso molecular intermedio (1500 – 4000 Dalton) extraídos de uvas tintas, de una toma diaria, realizado en voluntarios con factores de riesgo cardiovascular.

Metodología.

El estudio fue diseñado doble ciego (paciente e investigador), randomizado y crossover, con una duración de 10 semanas. Este diseño permitió que cada voluntario fuese su propio control, disminuyendo el tamaño de muestra requerido para demostrar el efecto fisiológico buscado y disminuir los sesgos de selección y observación.

Se invitó a participar voluntariamente a sujetos según criterios de inclusión/exclusión (ver tabla 8). Posterior a consentimiento informado, se realizó un screening a 70 sujetos, de los cuales se seleccionaron 35 con $_{hs}$ PCR mayor o igual a 2 mg/dl y que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión. De estos, 18 sujetos fueron asignados a placebo (Grupo A) y 17 a producto activo (Grupo B).

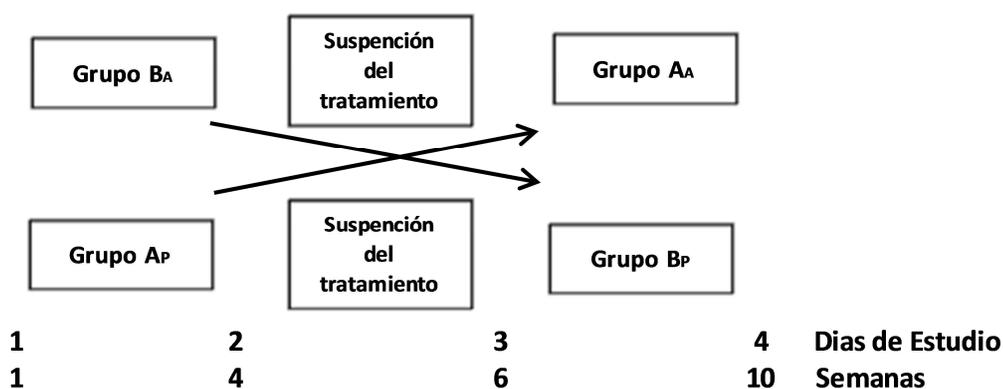
Tabla 8: Criterios de Inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
1. Hombres y mujeres >18 años 2. Al menos 2 factores de riesgo cardiovascular tales como: a) sobrepeso/obesidad, b) dislipidemia, DM2, c) tabaquismo, d) sedentarismo, e) cardiopatía coronaria,	1. Negación a firmar consentimiento informado. 2. Infecciones agudas o crónicas presentes al momento de la inclusión. 3. Enfermedades Inflamatorias agudas o crónica. 4. Enfermedad hepática aguda o crónica.

<p>f) antecedente de stroke o enfermedad vascular periférica,</p> <p>g) antecedentes familiares de enfermedad coronaria,</p> <p>h) hsPCR mayor a 2 mg/dl,</p> <p>i) edad mayor a 55 años en hombres y más de 55 años en mujeres.</p>	<p>5. Alcoholismo o drogadicción.</p> <p>6. Enfermedades Neoplásicas.</p> <p>7. Insuficiencia cardiaca descompensada.</p> <p>8. Nuevo usuario de estatinas.</p> <p>9. Tratamiento anti-inflamatorio o inmuno-supresor.</p> <p>10. Antecedentes de hipersensibilidad al producto en estudio.</p> <p>11. Embarazo</p> <p>12. Participación simultánea en otro estudio de investigación clínica o farmacológica</p> <p>13. Toda aquella condición que el equipo de investigación considere inapropiada para participar en el estudio.</p>
--	--

Cada paciente fue sometido a 4 días de estudio, en el cual se realizaron las mediciones bioquímicas, fisiológicas y se proporcionó educación junto a la entrega del producto en estudio. Estos días de estudios fueron realizados al inicio (basal o día de estudio 1), después de 4 semanas de tratamiento (día de estudio 2), después de un periodo de suspensión del tratamiento (periodo de washout) de 2 semanas (día de estudio 3) y al finalizar el estudio luego de 4 semanas de cambio de tratamiento (día de estudio 4). En la tabla 9 se ilustra el diseño del estudio.

Tabla 9: Diseño de estudio.



En los días de estudio, los sujetos fueron sometidos a historia clínica, examen físico general, toma de muestra para realizar las siguientes determinaciones:

- a) Bioquímicos generales: Recuento globular, perfil bioquímico, orina completa, perfil lipídico, electrocardiograma.
- b) *hsPCR*: Proteína C reactiva ultrasensible
- c) FMD: Dilatación de arteria braquial mediada por flujo, mediante ultrasonido.

Para el análisis bioquímico general, se obtuvo una muestra de sangre venosa en tubo con activador de coagulación, separando el plasma mediante centrifugación de sangre total a 3000 rpm durante 3 minutos, que se analizó inmediatamente después de su obtención, en el laboratorio central del Hospital Las Higueras. Entre los resultados obtenidos, se observó una disminución significativa de los niveles de colesterol total plasmático comparado con placebo, como se puede observar en la figura 5, lo cual traduce un efecto hipolipemiente del producto.

Para la medición de *hsPCR* se obtuvo una muestra de sangre venosa en tubo con activador de la coagulación, separando el plasma mediante centrifugación a 3000 rpm durante 3 minutos y congelando la muestra a -70°C para su análisis respectivo posterior utilizando técnica de nefelometría, en el laboratorio central del Hospital Las Higueras. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 6, en ella se puede apreciar, que en los individuos que consumieron el producto activo existe una disminución significativa de los valores de *hsPCR* plasmática que se prolonga hasta 4 semanas después que se ha suspendido el tratamiento, traduciendo un efecto antiinflamatorio del producto.

Para la medición de la capacidad vasodilatadora mediante ultrasonido se utilizó un Ecocardiógrafo 2D con Doppler color y espectral y sonda vascular de 7 a 12 MHz con registro ECG permanente y tensiómetro con manguito de diámetro adecuado al brazo del paciente. El voluntario fue instruido para que el día del estudio no hubiese consumido cafeína, fumado ni realizado ejercicios en las últimas 4 a 6 horas, no haber consumido grasas ni alimentos con vitamina C al menos 12 hrs previo al momento del examen. El sujeto fue citado el día de estudio y puesto en reposo en decúbito supino por al menos 10 minutos en un ambiente con temperatura ambiente. La imagen de la arteria braquial se obtuvo justo por encima de la fosa antecubital en un plano longitudinal. La imagen fue obtenida en escala de grises para distinguir claramente el lumen de la arteria braquial (humeral) y el complejo mio-intimal tanto anterior como posterior. Luego, se colocó en el brazo del sujeto un manguito de los utilizados comúnmente para el control de la tensión arterial. Se midió el diámetro de la arteria braquial en eje largo en modo

2D y M. Obtenido el diámetro basal se insufló el manguito un mínimo de 20 mmHg por sobre la presión sistólica del individuo controlando el cese del flujo arterial en el monitor del equipo de ultrasonido, asegurando la generación de isquemia durante 5 minutos. Transcurrido ese tiempo el manguito fue desinflado restaurando el flujo en la arteria braquial, produciéndose hiperemia. Al minuto se midió nuevamente el diámetro de la arteria braquial. La respuesta normal (endotelio normofuncionante) es que aumente al menos un 10% el diámetro en relación a la medición basal. Las condiciones basales se recuperan por completo tras 10 minutos de reposo aproximadamente. Las variables a medir incluyeron diámetro absoluto de la arteria, de íntima-íntima en condiciones basales, al minuto del desinflado del manguito, y el porcentaje de cambio tras la isquemia. La comparación de la velocidad sistólica post isquemia al minuto es representada en la figura 7 en donde se demuestra un aumento significativo de la velocidad en el grupo sometido a producto activo comparado con el placebo, significando una mejora en la capacidad vasodilatadora en los voluntarios sometidos a este tratamiento.

Para el análisis de los datos de estos biomarcadores se utilizó Wilcoxon Signed rank test para muestras pareadas de distribución no normal y a un nivel de significancia de $P \leq 0.05$. En la tabla 10 se muestran los resultados de estos análisis, los valores son expresados en medianas con desviación standard. Las unidades de medida fueron iguales para ambos grupos.

Tabla 10: Resumen de valores de Biomarcadores.

Grupo A	día estudio 1	día estudio 2	día estudio 3	día estudio 4
hsPCR (mg/dl)	4,47 + 1,76	4,62 + 2,12	4,14 + 2,98	4,83 + 3,53
Colesterol Total (mg/dl)	206,50 + 68,11	220,00 + 55,10	209,50 + 50,63	211,00 + 58,65
Peso promedio (Kg)	75,00 + 12,10	76,70 + 12,53	76,30 + 12,60	77,00 + 12,55
QTc (milisecs)	428,00 + 34,70	412,00 + 25,07	431,00 + 26,41	419,00 + 35,77
Vel. Sistólica post isquemia	80,50 + 24,08*	82,00 + 17,78	82,50 + 19,52***	102,00 + 26,51****

un minuto (cm/segundo)				
Vel. Sistol. Inmediata	104,00 + 24,84	100,50 + 23,82	114,10 + 31,47	143,00 + 27,42
Diámetro art humeral inmediata post isquemia	0,40 + 0,09	0,42 + 0,04	0,41 + 0,05	0,43 + 0,04
Diámetro art humeral un minuto post isquemia (cm)	0,39 + 0,11	0,42 + 0,05	0,43 + 0,07	0,44 + 0,04
GOT (mg/dl)	19,50 + 10,15	22,00 + 9,13	19,50 + 5,92	19,00 + 8,01
GPT (mg/dl)	22,50 + 16,89	27,00 + 17,42	23,50 + 10,09	22,00 + 13,39
GGT (mg/dl)	32,00 + 25,34	35,00 + 27,70	32,50 + 38,26	30,00 + 26,25
Grupo B	Día estudio 1	Día estudio 2	Día estudio 3	día estudio 4
hsPCR	*5,20 + 2,82	**4,84 + 3,13	***4,38 + 2,57	5,87 + 3,30
Colesterol total	205,50 + 35,43	183,50 + 30,76	184,00 + 33,32	190,50 + 37,53
Peso promedio pctes	78,40 + 19,77	78,75 + 19,36	78,10 + 19,05	77,30 + 19,47
QTc	423,00 + 24,19	420,00 + 22,42	426,50 + 20,37	419,00 + 21,88
Vel. Sistólica post isquemia un minuto	77,82 + 18,71	79,00 + 17,24	76,50 + 12,59	79,00 + 18,23
Vel. Sistol. Inmediata	101,38 + 23,51	103,50 + 25,92	108,00 + 27,47	119,00 + 38,02
Diámetro art humeral inmediata post	0,42 + 0,07	0,44 + 0,06	0,43 + 0,09	0,46 + 0,07

isque				
Diámetro art humeral un minuto post isque	0,45 + 0,07	0,41 + 0,07	0,41 + 0,08	0,44 + 0,07
GOT	23,00 + 12,88	23,00 + 17,09	25,00 + 13,74	23,50 + 15,43
GPT	29,00 + 30,81	30,50 + 35,49	29,50 + 36,41	32,50 + 30,09
GGT	23,00 + 27,28	23,00 + 32,29	22,00 + 30,42	22,00 + 28,92

REIVINDICACIONES

1. Bebida funcional a base de uva CARACTERIZADA porque contiene como agente principal polifenoles adicionados que presentan un tamaño entre 1500 y 4500 Dalton, provenientes de uvas tintas, dentro de una matriz líquida de jugo de uva país.
2. Bebida funcional a base de uva, según reivindicación 1, CARACTERIZADA porque los polifenoles adicionados provienen de orujo de cepas tintas como Tintorera, Cabernet Sauvignon, Syrah o Carménere, utilizadas en la elaboración de jugos.
3. Bebida funcional a base de uva, según reivindicación 1, CARACTERIZADA porque los polifenoles están a una concentración de 0.1 a 10 g/l.
4. Bebida funcional a base de uva, según reivindicación 1, CARACTERIZADA porque posee un aroma ligero, levemente astringente y espumoso.
5. Bebida funcional a base de uva, según reivindicación 1, CARACTERIZADA porque posee una concentración de sólidos soluble de 21° Brix, un pH de 3.51 y una turbidez de 21°.
6. Bebida funcional a base de uva, según reivindicación 1, CARACTERIZADA porque posee 3.66 veces más polifenoles que el jugo de uva país.
7. Bebida funcional a base de uva, según reivindicación 1, CARACTERIZADA porque posee 7 veces más capacidad antioxidante que el jugo de uva país.
8. Bebida funcional a base de uva, según reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene un efecto antiinflamatorio e hipolipémico.
9. Bebida funcional a base de uva, según reivindicación 1, CARACTERIZADA porque permite una mejora en la capacidad vasodilatadora óxido nítrico dependiente.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:

**SEPULVEDA BARRERA, Ximena
BARRIO UNIVERSITARIO s/n,
Edificio EMPREUDEC
CONCEPCIÓN
- CHILE -**

PCT

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

(Regla 43bis.1 del PCT)

		Fecha de expedición (<i>día/mes/año</i>)	09- JUNIO-2014 (09.06.2014)
Referencia del expediente del solicitante o del mandatario		PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase el punto 2	
Solicitud internacional N° PCT/CL2013/000091	Fecha de presentación internacional (<i>día/mes/año</i>) 17 DICIEMBRE 2013 (17.12.2013)	Fecha de prioridad (<i>día/mes/año</i>) 13 DICIEMBRE 2013 (13.12.2013)	
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP A23L2/02 (2006.01) A23L1/29 (2006.01)			
Solicitante UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN.			

1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- Recuadro I Base de la opinión
- Recuadro II Prioridad
- Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
- Recuadro IV Falta de unidad de invención
- Recuadro V Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
- Recuadro VI Ciertos documentos citados
- Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional
- Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

2. **CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN**

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1 bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) N° de fax: 91 349 53 04	Fecha en que se ha concluído efectivamente esta opinión 30 mayo 2014 (30.05.2014)	Funcionario autorizado I. Galíndez Labrador N° de teléfono: 91 349 55 95
--	---	--

Recuadro I. Base de la opinión

1. Por lo que respecta al **idioma** esta opinión se ha establecido sobre la base de:
 - la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
 - una traducción de la solicitud original al , que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3.a) y 23.1.b)).
2. Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43bis.1 a)).
3. En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de una lista de secuencias presentada o entregada:
 - a. Medios
 - en papel
 - en formato electrónico
 - b. Cuando
 - en la solicitud internacional tal y como se presentó
 - presentado junto con la solicitud internacional en formato electrónico
 - presentado posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda
4. Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla relacionada con ella, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.
5. Comentarios adicionales:

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	1-10	Sí
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones		Sí
	Reivindicaciones	1-10	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-10	Sí
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	WAYNE, R.L. ET AL. "Cardioprotective actions of grape polyphenols" Nutrition Research 28 (2008) 729-737. todo el documento.	
D02	WO 2013021076 A1 (ABRO BIOTECH, S.L.)	14.02.2013
D03	US 2009297681 A1 (WILKES, D.F.)	03.12.2009
D04	SU 1493232 A (FOOD IND CORRESP IN)	15.07.1989
D05	"Grupo Elivo lanza un vino funcional y saludable enriquecido con polifenoles" 13/07/2011. Recuperado de Internet el 28/05/2014. URL: https://www.vinetur.com/201107132912/grupo-elivo-lanza-un-vino-funcional-y-saludable-enriquecido-con-polifenoles.html	

La solicitud a estudio tiene por objeto una bebida funcional a base de jugo de uva *Vitis vinífera*, enriquecida con polifenoles de peso molecular intermedio extraídos de cepas tintas, en una concentración de 0,1-10 g/l. Esta bebida genera efectos biológicos benéficos en salud cardiovascular, ya que tiene efectos anti-inflamatorio e hipolipémico, además de mejorar la capacidad vasodilatadora.

El documento D01 citado en el Informe de Búsqueda Internacional divulga la actividad cardioprotectora de los polifenoles de la uva, que ayudan a prevenir enfermedades mediadas por inflamación y disminuyen la agregación plaquetaria. Dichos polifenoles tienen propiedades vasoprotectoras, y ejercen acciones anti-arterioesclerótica, anti-aritmica y vasorelajante. Los flavonoides de la uva roja reducen la oxidación de las LDL, que juega un papel fundamental en la arterioesclerosis.

El documento D02 citado describe un extracto seco de uva caracterizado porque comprende uno o más compuestos polifenólicos. Dicho extracto puede emplearse como ingrediente funcional de un alimento, para reducir los niveles de lipoproteínas-colesterol y/o para aumentar la capacidad antioxidante.

Continúa en página siguiente...

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración.
Continuación 2

El documento D03 citado hace referencia a una bebida no alcohólica de vino, opcionalmente carbonatada, que contiene 150-700 mg/0,18-0,24l de polifenoles, pudiendo contener también una fuente secundaria de polifenoles.

El documento D04 citado describe la preparación de una bebida no alcohólica a partir de un zumo de uva que contiene 700-900mg/l de polifenoles y 100-200mg/l de antocianinas.

El documento D05 citado divulga el lanzamiento de un vino sin alcohol funcional enriquecido en polifenoles: Cardio Zero

A la vista del Estado de la Técnica, se considera que las reivindicaciones 1-10 de la solicitud a estudio tienen novedad, en el sentido del artículo 33(2) del PCT.

Se considera, sin embargo, que ninguna de las reivindicaciones de la solicitud analizada tiene actividad inventiva, de acuerdo con el artículo 33(3) del PCT, debido a que los documentos citados, en combinación (D01 y D02) o por sí solos D03-D04 (en los que las concentraciones de polifenoles empleadas caen dentro de los intervalos empleados en la solicitud que nos ocupa), hacen evidente que una bebida de uva, que es de sobra conocido en el estado de la técnica que contiene polifenoles en abundancia y que éstos tienen un alto poder antioxidante y disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular, enriquecida en polifenoles constituye un alimento funcional en el que los efectos beneficiosos de dichos polifenoles se ven potenciados. El contenido de las reivindicaciones es muy general, y en ningún momento se menciona en la solicitud que, por ejemplo, el peso molecular de los polifenoles empleados sea una característica que dé origen a ventaja técnica alguna.

Las reivindicaciones 1-10 de la solicitud a estudio tienen aplicación industrial, en el sentido del artículo 33(4) del PCT.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN	ver Formulario PCT/ISA/220 y, en su caso, el punto 5 de esta hoja.
Solicitud internacional N°	Fecha de presentación internacional (<i>día/mes/año</i>)	Fecha de prioridad (la más antigua) (<i>día/mes/año</i>)
PCT/CL2013/000091	17 DICIEMBRE 2013 (17.12.2013)	13 DICIEMBRE 2013 (13.12.2013)
Solicitante <p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN.</p>		

El presente informe de búsqueda internacional, elaborado por esta Administración encargada de la búsqueda internacional, se transmite al solicitante, conforme al Artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende un total de 4 hojas.

Se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica citados en el informe.

1. Base del informe

a. En lo que se refiere al **idioma**, la búsqueda internacional se ha realizado sobre la base de :

la solicitud en el idioma en el que se presentó

una traducción de la solicitud al ____, que es el idioma de la traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))

b. Este informe de búsqueda internacional se ha realizado teniendo en cuenta la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43.6bis.a)).

c. En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional, véase Recuadro I.

2. **Se estima que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda** (ver Recuadro II).

3. **Falta unidad de invención** (ver Recuadro III).

4. Con respecto al **título**,

el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

el texto ha sido establecido por esta Administración con la siguiente redacción:

5. Con respecto al **resumen**,

el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

el texto (reproducido en el Recuadro IV) ha sido establecido por esta Administración de conformidad con la Regla 38.2.

El solicitante puede presentar observaciones a esta Administración en el plazo de un mes a contar desde la fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional.

6. Con respecto a los **dibujos**,

a. la figura de los **dibujos** a publicar junto con el resumen es la Figura N° _

propuesta por el solicitante.

propuesta por esta Administración, por no haber propuesto el solicitante ninguna figura.

propuesta por esta Administración, por caracterizar mejor, esta figura, la invención.

b. no debe publicarse ninguna figura.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/CL2013/000091

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A23L2/02 (2006.01)

A23L1/29 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A23L

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, FSTA, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, XPESP2

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
Y	WAYNE, R.L. ET AL. "Cardioprotective actions of grape polyphenols" Nutrition Research 28 (2008) 729-737. todo el documento.	1, 8-10
Y	WO 2013021076 A1 (ABRO BIOTECH, S.L.) 14.02.2013, Reivindicaciones 1-8, 19, 21.24	1, 8-10
X	US 2009297681 A1 (WILKES, D.F.) 03.12.2009, Reivindicaciones 1-2, 6-8, 10	1, 4-7
X	SU 1493232 A (FOOD IND CORRESP IN) 15.07.1989, Recuperado e la Base de Datos WPI (World Patent Index) Nº acceso: 1990-006451 DW 199001 Resumen de la Base de Datos	1-4

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 28/05/2014	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional. 09 de Junio de 2014 (09/06/2014)
---	---

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Nº de fax: 91 349 53 04	Funcionario autorizado I. Galíndez Labrador Nº de teléfono 91 3495595
---	---

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/CL2013/000091

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	"Grupo Élivo lanza un vino funcional y saludable enriquecido con polifenoles" 13/07/2011. Recuperado de Internet el 28/05/2014. URL: https://www.vinetur.com/201107132912/grupo-elivo-lanza-un-vino-funcional-y-saludable-enriquecido-con-polifenoles.html	1, 9-10

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/CL2013/000091

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2009297681 A1	03.12.2009	MX2010002580 A WO2009032323 A1 EP2190306 A1 EP2190306 A4 CA2698696 A1	31.08.2010 12.03.2009 02.06.2010 01.09.2010 12.03.2009
----- WO2013021076 A1 -----	----- 14.02.2013 -----	----- NINGUNO -----	----- -----
----- SU1493232 A1 -----	----- 15.07.1989 -----	----- NINGUNO -----	----- -----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CL2013/000091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A23L2/02 (2006.01)

A23L1/29 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, FSTA, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, XPESP2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WAYNE, R.L. ET AL. "Cardioprotective actions of grape polyphenols" Nutrition Research 28 (2008) 729-737. the whole document.	1, 8-10
Y	WO 2013021076 A1 (ABRO BIOTECH, S.L.) 14.02.2013, claims 1-8, 19, 21.24	1, 8-10
X	US 2009297681 A1 (WILKES, D.F.) 03.12.2009, claims 1-2, 6-8, 10	1, 4-7
X	SU 1493232 A (FOOD IND CORRESP IN) 15.07.1989, Retrieved e the DataBase WPI (World Patent Index) access N°: 1990-006451 DW 199001 Abstract from DataBase	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
28/05/2014

Date of mailing of the international search report
(09/06/2014)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
I. Galíndez Labrador

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3495595

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CL2013/000091

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"Grupo Élvivo lanza un vino funcional and saludable enriquecido con polifenoles" 13/07/2011. Retrieved from Internet the 28/05/2014. URL: https://www.vinetur.com/201107132912/grupo-elivo-lanza-un-vino-funcional-and-saludable-enriquecido-con-polifenoles.html	1, 9-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/CL2013/000091

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2009297681 A1	03.12.2009	MX2010002580 A WO2009032323 A1 EP2190306 A1 EP2190306 A4 CA2698696 A1	31.08.2010 12.03.2009 02.06.2010 01.09.2010 12.03.2009
----- WO2013021076 A1 -----	----- 14.02.2013 -----	----- NONE -----	----- ----- -----
----- SU1493232 A1 -----	----- 15.07.1989 -----	----- NONE -----	----- ----- -----

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
18 de junio de 2015 (18.06.2015)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2015/085443 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A23L 2/02 (2006.01) *A23L 1/29* (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/CL2013/000091
- (22) Fecha de presentación internacional:
17 de diciembre de 2013 (17.12.2013)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
3571-2013
13 de diciembre de 2013 (13.12.2013) CL
- (71) Solicitante: UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN [CL/CL]; Barrio Universitario s/n, Edificio Empreudec, Concepción (CL).
- (72) Inventores: ROJAS BORQUEZ, Ninón; Barrio Universitario s/n, Edificio Empreudec, Concepción (CL). ALBORNOZ ALARCÓN, Francisco; Barrio Universitario s/n, Edificio Empreudec, Concepción (CL). FREER CALDERÓN, Juanita; Barrio Universitario s/n, Edificio Empreudec, Concepción (CL).
- (74) Mandatario: SEPÚLVEDA BARRERA, Ximena; Barrio Universitario s/n, Edificio Empreudec, Concepción (CL).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE,

AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
— con reivindicaciones modificadas (Art. 19(1))



WO 2015/085443 A1

(54) Title: FUNCTIONAL GRAPE-BASED DRINK CONTAINING, AS ITS MAIN AGENT, POLYPHENOLS OF INTERMEDIATE SIZES IN A LIQUID MATRIX OF PAÍS GRAPE JUICE

(54) Título : BEBIDA FUNCIONAL A BASE DE UVA QUE CONTIENE COMO AGENTE PRINCIPAL POLIFENOLES DE TAMAÑOS INTERMEDIOS DENTRO DE UNA MATRIZ LIQUIDA DE JUGO DE UVA PAÍS

(57) Abstract: The invention relates to a functional drink based on Chilean *vitis vinifera* grape juice enriched with polyphenols of an intermediate molecular weight, extracted from red grape varieties. This drink generates biological effects beneficial for cardiovascular health as it has an anti-inflammatory and hypolipemic effect, as well as improving the dependent nitric oxide vasodilatory capacity.

(57) Resumen: La presente tecnología consta de una bebida funcional a base de jugo de uva *vitis vinifera* Chilena, enriquecida con polifenoles de peso molecular intermedio, extraídos de cepas tintas. Esta bebida genera efectos biológicos benéficos en salud cardiovascular, porque tiene un efecto antiinflamatorio e hipolipémico, además de mejorar la capacidad vasodilatadora óxido nítrico dependiente.

(21) No. de solicitud:	(22) Fecha de solicitud: 30-06-16		
(51) Clasificación Internacional: A23L 2/02			
(71) Solicitante(s): UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN			
(72) Inventor(es): ROJAS BORQUEZ, Ninón; ALBORNOZ ALARCÓN, Francisco y FREER CALDERÓN, Juanita.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	3571-2013	13-12-13	CL
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-07-16	(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	Fecha: 18-06-15		
Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-13	No. Publicación: WO 2015/085443 A1		
No. de solicitud: PCT/CL2013/000091			
(54) Título: BEBIDA FUNCIONAL A BASE DE UVA QUE CONTIENE COMO AGENTE PRINCIPAL POLIFENOLES DE TAMAÑOS INTERMEDIOS DENTRO DE UNA MATRIZ LÍQUIDA DE JUGO DE UVA PAÍS			
(57) Resumen:			
Resumen.-			
La presente tecnología consta de una bebida funcional a base de jugo de uva <i>vitís vinífera</i> Chilena, enriquecida con polifenoles de peso molecular intermedio, extraídos de cepas tintas. Esta bebida genera efectos biológicos benéficos en salud cardiovascular, porque tiene un efecto antiinflamatorio e hipolipémico, además de mejorar la capacidad vasodilatadora óxido nítrico dependiente.			
Sector: Ingeniería química.			

 <p>Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA</p>		<p>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</p> <p>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES</p> <p>TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS</p>	
PATENTE DE INVENCION ____		PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud:	(22) Fecha de solicitud: 30-06-16		
(51) Clasificación Internacional: A23L 2/02			
(71) Solicitante(s): UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN			
(72) Inventor(es): ROJAS BORQUEZ, Ninón; ALBORNOZ ALARCÓN, Francisco y FREER CALDERÓN, Juanita.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	3571-2013	13-12-13	CL
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-07-16	(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 18-06-15		
Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-13	No. publicación: WO 2015/085443 A1		
No. de solicitud: PCT/CL2013/000091			
(54) Título: BEBIDA FUNCIONAL A BASE DE UVA QUE CONTIENE COMO AGENTE PRINCIPAL POLIFENOLES DE TAMAÑOS INTERMEDIOS DENTRO DE UNA MATRIZ LÍQUIDA DE JUGO DE UVA PAÍS			

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: A23L 2/02
(22) Fecha de solicitud: 30-06-16	(71) Solicitante(s): UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 3571-2013 13-12-13 CL	(72) Inventor(es): ROJAS BORQUEZ, Ninón; ALBORNOZ ALARCÓN, Francisco y FREER CALDERÓN, Juanita.
	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-07-16	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-13 No. de solicitud: PCT/CL2013/000091	Fecha: 18-06-15 No. publicación: WO 2015/085443 A1
54) Título: “BEBIDA FUNCIONAL A BASE DE UVA QUE CONTIENE COMO AGENTE PRINCIPAL POLIFENOLES DE TAMAÑOS INTERMEDIOS DENTRO DE UNA MATRIZ LÍQUIDA DE JUGO DE UVA PAÍS”	

Resumen - Sector(es):

Resumen.-

La presente tecnología consta de una bebida funcional a base de jugo de uva *vitis vinifera* Chilena, enriquecida con polifenoles de peso molecular intermedio, extraídos de cepas tintas. Esta bebida genera efectos biológicos benéficos en salud cardiovascular, porque tiene un efecto antiinflamatorio e hipolipémico, además de mejorar la capacidad vasodilatadora óxido nítrico dependiente.

Sector: Ingeniería química.

**BEBIDA FUNCIONAL A BASE DE UVA QUE CONTIENE COMO AGENTE
PRINCIPAL POLIFENOLES DE TAMAÑOS INTERMEDIOS DENTRO DE UNA
MATRIZ LÍQUIDA DE JUGO DE UVA PAÍS**

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente tecnología consta de una bebida funcional a base de jugo de uva *vitis vinífera* Chilena, enriquecida con polifenoles de peso molecular intermedio, extraídos de cepas tintas. Esta bebida genera efectos biológicos benéficos en salud cardiovascular, porque tiene un efecto antiinflamatorio e hipolipémico, además de mejorar la capacidad vasodilatadora óxido nítrico dependiente.

SECTOR: Ingeniería química.

1/4

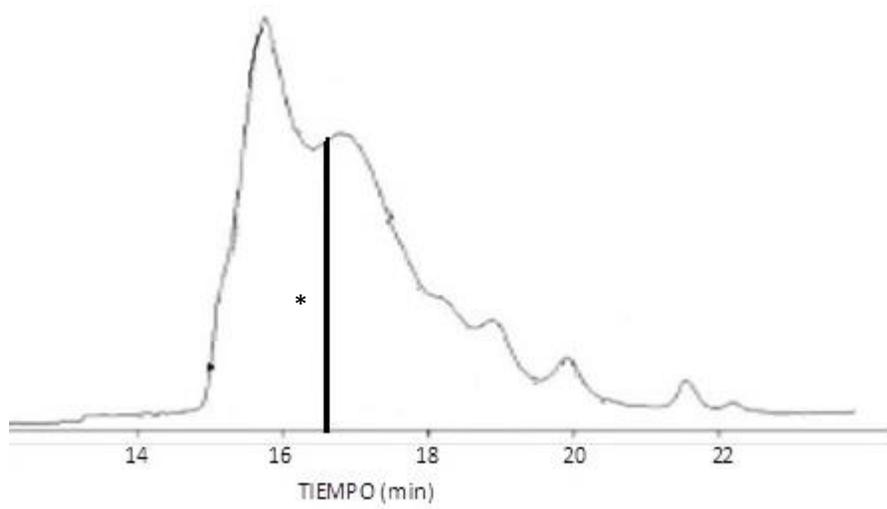


Fig. 1

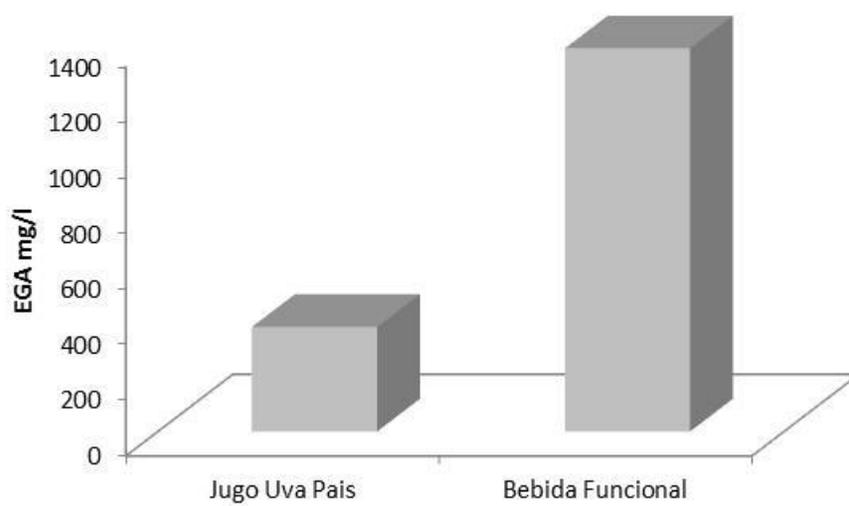


Fig. 2

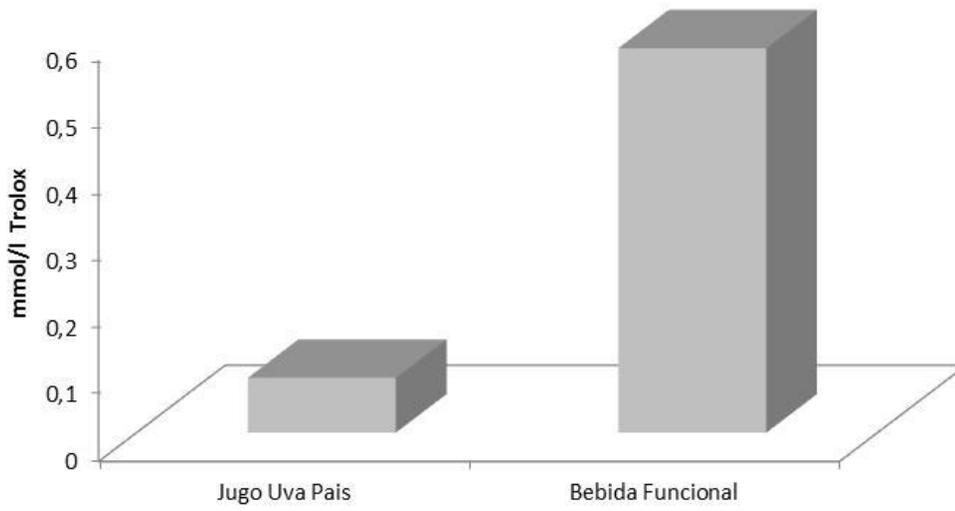


Fig. 3

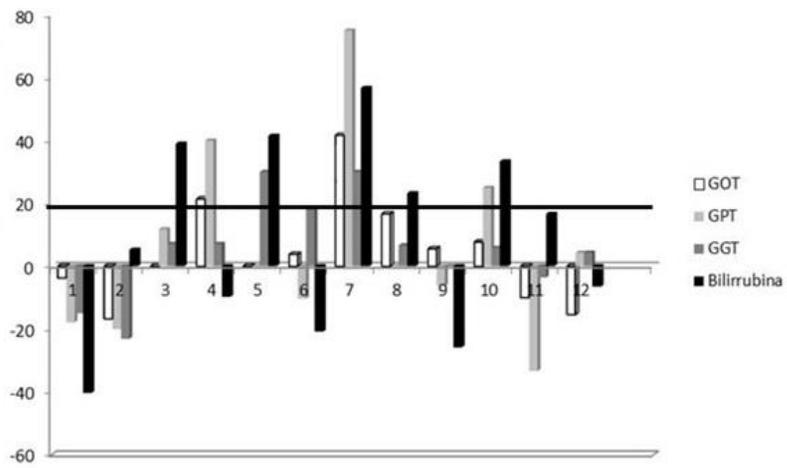


Fig. 4

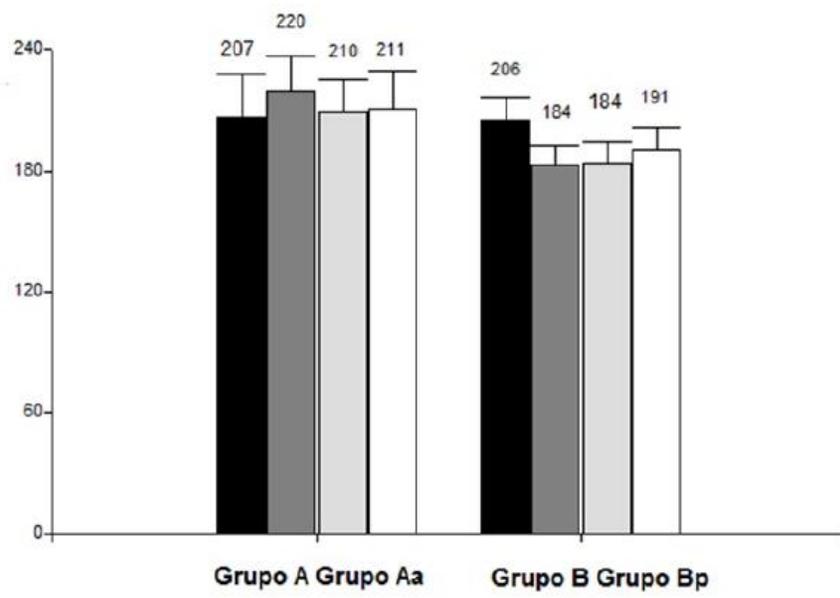


Fig. 5

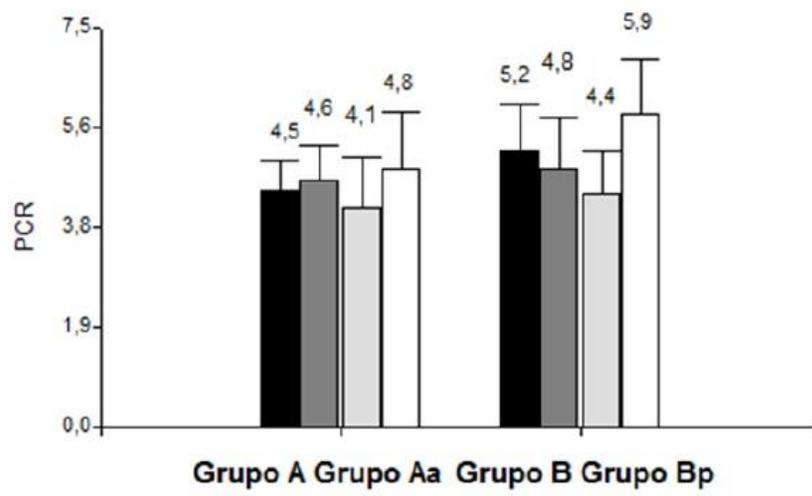


Fig. 6

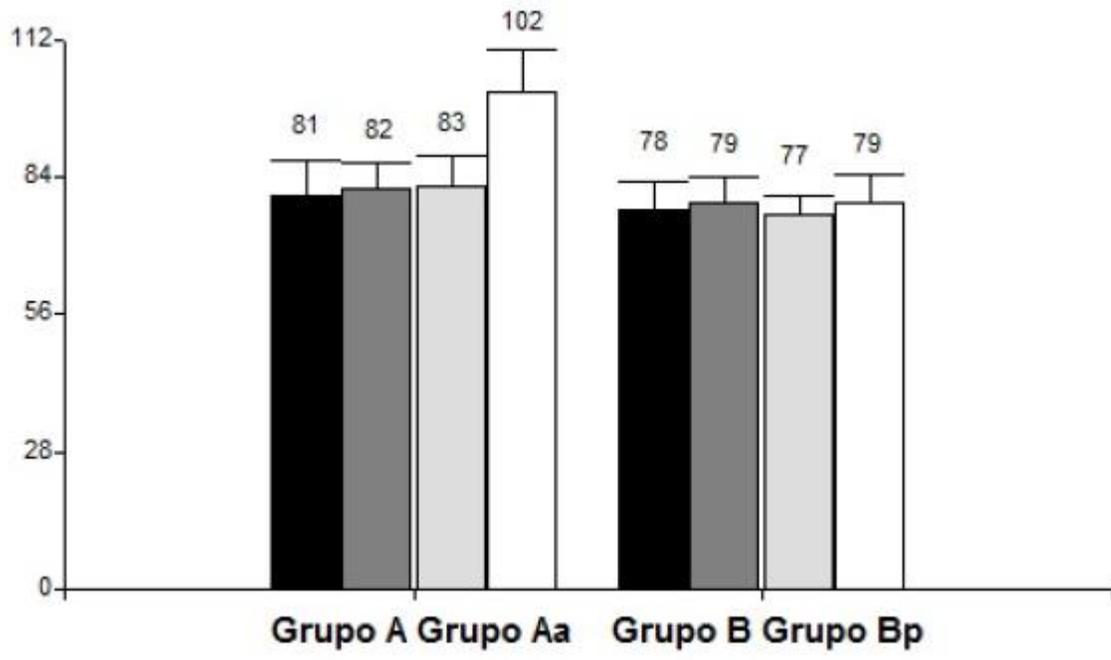


Fig. 7