



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 374 482**

21 Número de solicitud: 201031225

51 Int. Cl.:
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/302 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **05.08.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
17.02.2012

71 Solicitante/s: **Universidad Autónoma de Madrid
c/ Einstein, 3
28049 Madrid, ES
Fundación para la Investigación Biomédica del
Hospital Universitario La Paz**

72 Inventor/es: **Miguel del Campo, Enrique de;
Reglero Rada, Guillermo;
Largo Aramburu, Carlota;
Reale, Fornari;
Rodríguez García-Risco, Mónica;
Jaime de Pablo, Laura;
Santoyo Díez, Susana y
Señorans Rodríguez, Francisco Javier**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

54 Título: **Composición para la reducción de síntomas asociados a la menopausia.**

57 Resumen:
Composición para la reducción de síntomas asociados a la menopausia.

La presente invención se dirige a una composición que comprende romero y vitamina E, con el propósito de proporcionar suplementos nutricionales mejorados, así como al uso de dicha composición para la reducción de los procesos inflamatorios y de la peroxidación lipídica, asociados con los trastornos típicos de la menopausia.

ES 2 374 482 A1

DESCRIPCIÓN

Composición para la reducción de síntomas asociados a la menopausia.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se dirige a nuevas composiciones, con el propósito de proporcionar suplementos nutricionales mejorados, así como al uso de dicha composición para la reducción de los procesos inflamatorios y la peroxidación lipídica asociados con la menopausia.

10

Antecedentes de la invención

La menopausia corresponde con la transición del estado reproductivo al estado no reproductivo en la vida de una mujer y se caracteriza por la interrupción de la menstruación. Sin embargo, la menopausia ha llegado a significar mucho más que simplemente la pérdida de la capacidad reproductiva, ya que está asociado con un gran número de condiciones agudas y crónicas. El síndrome menopáusicos consiste en una variedad de síntomas que son el resultado del desbalance hormonal y la deficiencia nutricional en la mujer, tal como los sudores y la inestabilidad vasomotora que afecta a aproximadamente el 75% de las mujeres. También son comunes los síntomas psicológicos y emocionales de fatiga, insomnio, irritabilidad y nerviosismo. Otros síntomas comunes incluyen náuseas, estreñimiento, diarrea y mialgias (*The Merck Manual*, 1793. 16th Ed. 1992). Los cambios hormonales que se producen durante la menopausia provocan diversas manifestaciones clínicas que afectan a la salud y al bienestar de las mujeres. Además de los mencionados anteriormente, se producen alteraciones del sistema genito-urinario, osteoporosis y manifestaciones cardiovasculares que aumentan el riesgo de sufrir un accidente cerebro-vascular o un infarto de miocardio. Aún siendo de intensidad variable, resulta conveniente tratar dichas manifestaciones clínicas, especialmente las que pueden evolucionar a enfermedades crónicas de gravedad o afectar sensiblemente a la calidad de vida de las mujeres.

El tratamiento de los trastornos asociados a la menopausia se realiza mediante terapias hormonales sustitutivas basadas en la administración de estrógenos. Sin embargo, estos tratamientos no están exentos de riesgos y contraindicaciones, que incluyen riesgo de determinados cánceres, como el cáncer de mama, así como cáncer de endometrio. En los últimos años, ha generado mucho interés el uso de fitoestrógenos que ofrecen beneficios positivos con menor número de riesgos y contraindicaciones. Entre las distintas clases de fitoestrógenos, las isoflavonas de la soja y del trébol rojo son las que proporcionan los mejores resultados, según los estudios realizados hasta el momento (Lan Yeb *et al.*, *Molecular and Cellular Endocrinology* (2009) 302: 73-80; Chanteranne, B. *et al.*, *Clin Interv Aging* (2008) 3: 711-718).

Las isoflavonas son sustancias de origen vegetal que pueden actuar como estrógenos. Se encuentran principalmente en la soja y su capacidad terapéutica es mayor que la de otras sustancias fitoestrogénicas como los lignanos. No obstante, los efectos de las isoflavonas son menores que los de las hormonas del estrógeno. Las isoflavonas y los fitoestrógenos ejercen un efecto estabilizante cuando el nivel de estrógenos es bajo, por ejemplo durante la menopausia. Las isoflavonas pueden también reducir el efecto del estrógeno en las células y las capas de la piel cuando los niveles de la hormona son altos, y después, esencialmente, reducir el riesgo de cánceres ligados al estrógeno. La doble actividad de las isoflavonas, actuando como estrogénicas y antiestrogénicas, confieren a las isoflavonas una serie de cualidades que permiten regular el balance hormonal en la mujer, pudiendo prevenir la osteoporosis y actuar como potentes antioxidantes que protegen frente al desarrollo de cáncer de mama. En el aspecto nutricional, se ha observado que las enfermedades mencionadas son infrecuentes en los países en donde se consume soja. El uso de las isoflavonas para tratar los trastornos asociados a la menopausia requiere su combinación con vitaminas y minerales para potenciar su efecto.

50 Existe un gran número de publicaciones sobre productos para mejorar los trastornos de la menopausia basados en el uso de isoflavonas, tal como WO 2000/007566, WO 1993/023069, WO 1989/005655.

Según numerosos estudios, las dietas elevadas en β -Caroteno, precursor de la vitamina A, disminuyen la incidencia de cáncer de aparato respiratorio y digestivo, aunque indican la necesidad de más estudios clínicos. (Harrison. *Internal Medicine* 16ª Edición, 2005: 408).

La absorción y la síntesis de la vitamina D₃ (colecalfiferol) por la piel disminuyen con la edad (Harrison. *Internal Medicine* 16ª Ed 2005: 2247). Se suplementa, por ello, la alimentación con dicha vitamina, para prevención de posibles enfermedades, y a dosis mayores para tratamiento de la osteoporosis. Se han descrito otros beneficios para debilidad/dolor muscular (Nivel de evidencia B), prevención de cáncer de mama (nivel C), diabetes (C), hipertensión (C), depresión (C). Se prescribe casi sistemáticamente a todas las mujeres menopáusicas en todo el mundo (400 UI/día = 5 mg) junto con Calcio (800-1200 mg/día). Se considera necesaria la dosis de 800 UI para una eficaz prevención de su deficiencia (Harrison, *ad supra*). La forma más eficaz de asegurar niveles adecuados de vitamina D₃ es ingerir un multivitamínico diario (Inst Nal Health, USA Sept 2005).

65 La vitamina B9, también llamada ácido fólico, disminuye la hiperhomocisteinemia (uno de los principales factores de riesgo cardiovascular). Aunque se discute esta protección, un estudio reciente aporta evidencia aceptable de ello (Yang. *Circulation*, March 2006; 113(10): 1335-43). Otro estudio sugiere que puede mejorar la función endotelial

y el perfil lipídico (Paradisi *et al.* Human reprod 2004; 19: 1031). En otros ensayos se mostró que la vitamina B9 confería protección contra el ictus (He *et al.* Stroke 2004; 35: 169). Su deficiencia repercute en anemia megaloblástica y trastornos psicomotores, por lo que se aconseja mantener un buen nivel de vitamina B9 durante toda la vida de la mujer.

5 El complejo vitamínico B1, B6 y B12 interviene en numerosas funciones orgánicas neurotrópicas, hemáticas, etc. Las propiedades aisladas de cada una de estas vitaminas se analizan aparte de las propiedades que se atribuyen al conjunto de las tres. Junto con los folatos, a la vitamina B12 se le atribuye cierta protección contra la depresión (Tolmunen *et al.*, Psychother Psychosom 2004; 73: 334).

10 La vitamina B1 o Tiamina es una vitamina soluble en agua, cuyos derivados de fosfatos están implicados en muchos procesos celulares. No se han descrito reacciones adversas por suplementación ni tampoco con las dosis terapéuticas que son mucho más elevadas (hasta 300 mg/día) (Martindale 34^a ed 2005).

15 La vitamina B6 o Piridoxina es una vitamina soluble en agua, cuya deficiencia severa es rara y se manifiesta por neuropatías. Su deficiencia leve produce alteraciones en los epitelios, hiperhomocisteinemia (con aumento del riesgo cardiovascular), anemia microcítica, depresión etc. No existen reacciones adversas por suplementar dicha vitamina (Favier *et al.* J Ginecol Obstet Bio Repro 1997; 26: 102), aunque hay que tener en cuenta que la dosis máxima tolerada es de 100 mg/día (Martindale 34^a Ed 2005).

20 La vitamina B2 o Riboflavina es importante para el metabolismo de las grasas, hidratos de carbono y proteínas. Su déficit es clínicamente similar a las vitaminas del grupo B: úlceras bucales, y cutáneas, vascularización corneal, anemia y alteraciones neurológicas y psíquicas.

25 La vitamina B3 o Nicotinamida es una vitamina soluble en agua, cuya deficiencia severa (conocida como pelagra) es bastante rara. Su deficiencia leve es similar a la de otras vitaminas del grupo B y puede verse como alteraciones cutáneas y de mucosas (úlceras bucales, etc). Con la administración de nicotinamida no se observan los efectos adversos del ácido nicotínico.

30 La vitamina B5 o ácido pantoténico es una vitamina soluble en agua requerida para la vida, es decir, es un nutriente esencial, ya que es crítica para el metabolismo y síntesis de carbohidratos, proteínas y grasas. Su déficit (que es excepcional), podría dar lugar a laxitud, cefaleas, náuseas etc.

35 La vitamina B7 o biotina es necesaria para el crecimiento celular, la producción de ácidos grasos y el metabolismo de grasas y aminoácidos. Normalmente se recomienda para fortalecer uñas y cabello. Su deficiencia (que es muy rara), incluye dermatitis, seborrea, dolor muscular y alopecia. No se conoce que exista toxicidad ni sobredosificación de dicha vitamina.

40 En los últimos años, los avances científicos han puesto de manifiesto las propiedades saludables de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Algunos de los efectos de dichos ácidos grasos, concretamente del ácido docosahe-
xanóico (DHA), son la mejora de los trastornos asociados a la menopausia (Fernandes, *et al.* Front Biosci 2008, 1; 13: 4015). Asimismo, también actúa sobre el sistema cardiovascular porque regula los niveles de triglicéridos y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) en el plasma, debido a que inhibe la síntesis hepática de triglicéridos y VLDL. Por otro lado, también eleva los niveles de HDL, aumenta la vasodilatación arterial, reduce la hipertensión arterial moderada, disminuye el riesgo de trombosis y previene la arritmia (Stark *et al.* Am J Clin Nutr. 2000, 72: 389). Además, el DHA es básico para una óptima comunicación nerviosa. Alguno estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre la depresión y el DHA, en el sentido de que este ácido graso contribuye a reducir la depresión (Fernandes G *et al.*, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (2003) 68: 361-372; Simopoulos AP *et al.* Am Nutr Metab 1999, 43:127-130). Por ello, el DHA se ha utilizado para la preparación de algunas composiciones para el tratamiento de la menopausia, tal como en WO 2004/004638, en donde se describe una composición para la mejora de ciertos síntomas inflamatorios relacionados con la menopausia, entre otros desórdenes. Dicha composición comprende un tocoferol y un ácido graso poli-insaturado omega-3 (como DHA) u omega-9.

55 El *Rosmarinus officinalis* o romero es una especie del género *Rosmarinus* cuyo hábitat natural es la región mediterránea, sur de Europa, norte de África y también Asia Menor. En España se localiza en la mayor parte de Cataluña, hasta los Pirineos en Aragón y Navarra, Castilla-La Mancha, Castilla y León, La Rioja, Madrid, Murcia, Extremadura, en las zonas montañosas de la Comunidad Valenciana, Andalucía e islas Baleares. Es muy poco frecuente en puntos del norte o noroeste de la península. El romero es un arbusto leñoso de hojas perennes muy ramificado, puede llegar a medir 2 metros de altura. Lo encontramos de color verde todo el año, con tallos jóvenes borrosos y tallos añosos de color rojizo y con la corteza resquebrajada. Las hojas, pequeñas y muy abundantes, presentan forma lineal. Son opuestas, sésiles, enteras, con los bordes hacia abajo y de un color verde oscuro, mientras que por el envés presentan un color blanquecino y están cubiertas de vellosidad. En la zona de unión de la hoja con el tallo nacen los ramilletes floríferos.

65 Las propiedades antioxidantes de las especias se conocen desde comienzos de los años 50 (Chipault J.R. *et al.* 1952; Food Res. 17, 46). En 1955 se descubrió que el romero era una de las que poseían esta actividad en mayor medida (Rae M. *et al.* 1955; Rev. Fr. Corps Gras 2, 796). Los compuestos responsables de la misma están bien determinados,

por ejemplo, en 1966 se aisló el carnosol (Briescorn C.H. *et al.* 1966; J. Org. Chem. 29, 2293) y se atribuyeron a este diterpeno fenólico las propiedades antioxidantes de la planta. Su estructura y la del ácido carnósico fueron confirmadas en 1982 (Wu J.W. *et al.* 1982; JAOCS 59, 339) y en ese mismo año se identificaron otros componentes del romero, como el rosmanol y el ácido rosmarínico (Inatani R. *et al.* 1982; Agric. Biol. Chem. 46, 1666). A continuación el rosmadial (Inatani R. *et al.*, 1983, Agric. Biol. Chem. 47, 521), el epirosmanol e isorosmanol (Nakatani N. *et al.* 1984; Agric. Biol. Chem. 48, 2081) el rosmaridifenol y la rosmariquinona (Houlihan C.M. *et al.* 1985; JAOCS 62, 1985). Además de los anteriores compuestos, se sabe que las hojas de romero contienen también flavonoides con actividad antioxidante (Okamura N. *et al.* 1994; Phytochem. 37, 1463). En términos generales, a nivel individual, la mayor actividad antioxidante corresponde al ácido carnósico, seguido del carnosol, ácido rosmarínico, rosmanol y rosmadial (Cuvelier M.E. *et al.* 1996; JAOCS 73, 645). El carnosol es el componente que generalmente se ha detectado como mayoritario, llegando a suponer muchas veces el 90% de los extractos. En realidad procede, junto con otros compuestos fenólicos encontrados en el romero, de la oxidación del ácido carnósico durante las operaciones de extracción.

Los diterpenos fenólicos del romero actúan como antioxidantes primarios (Basaga H. *et al.* 1997, Lebensm. Wiss. Technol. 30: 105; Frankel E.N. *et al.* 1996; J. Agric. Food Chem. 44, 131). Además, se ha demostrado que estos productos tienen una actividad similar a la superóxido dismutasa (Seok J.K. *et al.* 1995, Biosci. Biotechnol. Biochem. 59: 822) y efectos sinérgicos con las enzimas glutatión reductasa y NADPH-quinona reductasa, regenerándolas y aumentando el efecto bloqueante de radicales libres que ejercen. A estas sinergias con las mencionadas enzimas se atribuyen los efectos protectores ante agentes cancerígenos en pulmón, hígado y estómago, que se han puesto de manifiesto en ratones en los últimos años (Singletary K.W. *et al.* 1997, Plant Foods for Human Nutrition 50: 47). Es también conocido el mecanismo de acción de los antioxidantes contra la peroxidación de las lipoproteínas en sangre, que es clave en el desarrollo de la arterioesclerosis (Pinchuk I. *et al.* 2002, Progress in Lipid Research 41: 279).

Los fitoquímicos contenidos en el extracto antioxidante de romero tienen importantes actividades biológicas. El extracto de romero supercrítico es un extracto enriquecido en distintos polifenoles diterpénicos, como el ácido carnósico, carnosol, ácido rosmarínico que se obtiene de la planta *Rosmarinus Officinalis*. Existen artículos científicos que hacen referencia a las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de la planta y de sus extractos (Jindal A *et al.* 2006, J Environ Pathol Toxicol Oncol; 25(4): 633-642; Soyol D *et al.* Phytomedicine 2007; 14(10): 701-705; Peng CH *et al.* Biosci Biotechnol Biochem 2007; 71(9):2223-2232).

La extracción mediante fluidos en condiciones supercríticas es una alternativa ventajosa a la extracción con disolventes para la obtención de antioxidantes a partir de fuentes naturales. Los fluidos supercríticos se comportan como un líquido en el proceso de extracción y por ello facilita la disolución de los solutos, a la vez que, su comportamiento como gas permite una fácil separación de la matriz. Esto conlleva un proceso de extracción más rápido, eficiente y selectivo que en el caso de la extracción líquido-líquido. Además, se pueden usar “disolventes verdes” como el CO₂ evitando el uso de los habituales disolventes clorados de las extracciones líquido-líquido. La extracción en condiciones suaves y no oxidantes permite obtener productos de alta calidad con sus propiedades naturales intactas y exentos de residuos de disolventes. Destaca el caso de las oleorresinas que, generalmente, se pueden fraccionar en el mismo proceso de extracción supercrítica dando lugar a productos de funcionalidades diferentes. Se han encontrado numerosas aplicaciones a la extracción de plantas labiadas (romero, tomillo, orégano, salvia, etc.) (Nguyen U. *et al.* 1994, Supercritical Fluid Processing of Foods and Biomaterials, Ed. S.S.H. Rizvi. Chapman & Hall, London. p.103). En estos casos, mediante extracción con fluidos supercríticos (SFE, de sus siglas en inglés) se obtiene una oleorresina fácilmente fraccionable en dos productos: un aceite esencial, generalmente con funcionalidades aromática y antimicrobiana, y un antioxidante. En la actualidad se conoce bien que los antioxidantes naturales obtenidos por SFE poseen una actividad mayor que los extraídos con disolventes. Djarmati y colaboradores (Djarmati Z. *et al.*, 1991, JAOCS 68, 731) demostraron que los extractos antioxidantes de salvia obtenidos por extracción con CO₂ supercrítico eran más eficaces que el Butil hidroxitolueno (BHT). Más recientemente se ha confirmado que lo mismo ocurre con los extractos de pimienta negra (Tipsrisukond N. *et al.* 1998, J. Agric. Food Chem. 46: 4329).

La vitamina E en estado natural tiene ocho formas diferentes de isómeros, de los cuales cuatro son tocoferoles (formas alfa α , beta β , gamma γ y delta δ) y los correspondientes tocotrienoles. Todos los isómeros tienen anillos aromáticos con un grupo hidroxilo el cual puede donar un átomo de hidrógeno para reducir los radicales libres de los materiales que componen las membranas biológicas hidrófugas de las paredes de las células. Cada una de las formas tiene su propia actividad biológica. La vitamina E o tocoferol alfa es una vitamina liposoluble que actúa como antioxidante a nivel de la síntesis del pigmento hemo, parte esencial de la hemoglobina de los glóbulos rojos. Se encuentra en muchos alimentos, principalmente de origen vegetal, sobre todo en los de hoja verde (el brócoli, las espinacas), semillas, entre ellos la soja, el germen de trigo y la levadura de cerveza; también puede encontrarse en alimentos de origen animal como la yema de huevo. Los beneficios para la salud de la vitamina E son muchos, por ejemplo en el sistema circulatorio, presenta propiedades antioxidantes, propiedades oculares y actúa previniendo la enfermedad de Parkinson.

Existen multitud de artículos en referencia a la vitamina E como antioxidante y anti-inflamatorio. Estudios en humanos demuestran la acción de la vitamina E como un importante inmunomodulador, potenciando el sistema inmune (células periféricas mononucleares) en individuos sanos ancianos (Meydani, S.N. *et al.* 1990, Am. J. Clin. Nutr. 52 (3), 557-563). Debido a que el envejecimiento está asociado a un aumento del estrés oxidativo y una pérdida de la función inmune, en la población anciana existe un incremento de las infecciones, desórdenes autoinmunes y enfermedades degenerativas asociadas a una inflamación crónica como la aterosclerosis, cáncer o enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (Fulop, T. *et al.* 2006, Aging Dev. 127 (6), 526-537). Estudios en ancianos indican

que los efectos de la vitamina E durante largos períodos de tiempo tienen menos infecciones del tracto respiratorio que aquellos que no fueron tratados con vitamina E (Graat, J.M. *et al.* 2002. *Jama* 288 (6), 715-721) También se han descritos ciertos efectos en los síntomas provocados por la rinitis alérgica, disminuyendo los efectos inflamatorios en el tracto respiratorio superior (Shahar, E. *et al.* 2004, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 92 (6), 654-658).

La prevención de las enfermedades cardiovasculares ha sido una de las principales áreas de estudio de la vitamina E, si bien la atribución de la causa de estas enfermedades es consecuencia de la oxidación de las lipoproteínas circulantes y su interacción con la función vascular y la inflamación. Existen numerosos estudios *in vitro* en donde la vitamina E es capaz de revertir la oxidación de lipoproteínas (Libby, P., 2002. *Nature* 420 (6917), 868-874).

Hay múltiples evidencias científicas de la implicación de procesos de oxidación e inflamación en el origen de enfermedades cardiovasculares asociadas a la menopausia. Por ello, es importante el potenciamiento de los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de las composiciones a utilizar en la menopausia. Existe un gran número de patentes y artículos de investigación que tratan sobre productos antioxidantes y anti-inflamatorios, como por ejemplo la revisión de Reiter *et al.* (Reiter *et al.* *Mol. Aspects Med.* 2007; 28:668-91), en donde se describen las propiedades anti-inflamatorias de los tocoferoles o vitamina E. Existen, por ejemplo, composiciones dirigidas a la inhibición específica de COX-2 y 5-LOX (WO 2008/120220), pero sin embargo, dicha composición no incluye compuestos extraídos de romero ni de vitamina E. Otras composiciones existentes se muestran en WO 2004/004638, en donde se describe una composición que comprende un tocoferol y un ácido graso poli-insaturado omega-3 (como DHA) u omega-9 para la mejora de ciertos síntomas inflamatorios relacionados con la menopausia, entre otros desórdenes.

El mayor desafío de los tratamientos preventivos y terapéuticos basados en la administración de fármacos es conseguir una alta eficacia en la intervención sobre los mecanismos moleculares a los que van dirigidos, con la mayor seguridad y comodidad posibles para el paciente. En este sentido, la utilización de productos procedentes de fuentes naturales con larga tradición de uso, tal como el romero y la vitamina E, son generalmente reconocidos como seguros y su aceptación es mayor por parte de los consumidores. Por ello, constituyen una alternativa especialmente favorable a los fármacos de síntesis. Los productos naturales son siempre extractos o fracciones de materias primas de origen vegetal o animal. Cuando dichos extractos o fracciones se obtienen mediante tecnologías físicas limpias, la seguridad y aceptabilidad es aún mayor.

Por tanto, a pesar de que existen varias composiciones descritas para la reducción de los procesos inflamatorios y la peroxidación lipídica, asociados a menopausia, aún existe la necesidad de disponer de composiciones mejoradas para la reducción efectiva de dichos trastornos, en la que el efecto sea mayor que los descritos.

Compendio de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición oral que comprende vitamina E y *Rosmarinus officinalis*, con la condición de que dicha composición no es una composición farmacéutica.

En otro aspecto, la invención se refiere a un suplemento nutricional que comprende una composición que incluye vitamina E y *Rosmarinus officinalis* y un vehículo de grado alimentario.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición que comprende vitamina E y *Rosmarinus officinalis* para su uso en trastornos que cursan con aumento de procesos inflamatorios o trastornos que cursan con un aumento de la peroxidación lipídica.

En un último aspecto, la invención se relaciona con el uso de una composición que comprende vitamina E y *Rosmarinus officinalis* en la preparación de un medicamento para trastornos que cursan con aumento de procesos inflamatorios o trastornos que cursan con un aumento de la peroxidación lipídica.

Descripción detallada de la invención

Los autores de la presente invención han observado que, sorprendentemente, se puede utilizar una nueva composición que comprende *Rosmarinus officinalis* y vitamina E para la reducción de los procesos inflamatorios o para la reducción de la peroxidación lipídica. En concreto, dicha composición presenta un efecto sinérgico inesperado con respecto a ambos ingredientes administrados separadamente, tal como se muestra en los Ejemplos 1 y 2.

Por tanto, en un primer aspecto, la invención se refiere a una composición oral, en adelante composición de la invención, que comprende vitamina E y *Rosmarinus officinalis*, con la condición de que dicha composición no es una composición farmacéutica.

Tal como se usa en la presente invención, los términos “*Rosmarinus officinalis*” y “romero” son intercambiables. Dicha composición comprende un extracto de romero obtenido a partir de las inflorescencias y partes superiores, tal como las hojas del arbusto. El extracto de romero se puede obtener por métodos clásicos convencionales conocidos por el experto en la materia. Entre los distintos métodos de extracción de romero, se utilizan extracción con solventes, extracción por prensado y extracción con fluidos supercríticos. En el caso de la extracción con solventes, el material

previamente debe de ser molido, macerado o picado, para permitir mayor área de contacto entre el sólido y el solvente. Para lograr mejor eficiencia en la operación, es conveniente realizar el proceso en movimiento continuo. Se realiza preferiblemente a temperatura y presión ambientales. El proceso puede ejecutarse en *batch* (por lotes) o en forma continua (tal como la percolación, lixiviación y extracción tipo *soxhlet*). Los solventes más comúnmente empleados son etanol, metanol, isopropanol, hexano, ciclohexano, tolueno, xileno, ligroína, éter etílico, éter isopropílico, acetato de etilo, acetona, cloroformo, etc. El siguiente paso es separar el solvente del extracto mediante evaporación, destilación bajo vacío, destilación molecular o mediante extracción por fluidos supercríticos. El extracto resultante, verde y altamente viscoso, se suele someter a concentración por destilación molecular. Un segundo método es la extracción por prensado, en donde el material vegetal es sometido a presión, bien sea en prensas tipo *batch* o en forma continua, dentro de éstos se pueden utilizar los siguientes equipos tornillo sin fin de alta o de baja presión, extractor *expeller*, extractor centrífugo, extractor *decanter* y rodillos de prensa. En cuanto a la extracción en condiciones supercríticas, el punto crítico corresponde a las condiciones de temperatura y presión, para un gas o un vapor, por encima de las cuales la sustancia ya no puede ser “licuada” por incremento de presión. Adicionalmente las propiedades de la fase líquida y/o vapor son las mismas, es decir no hay diferenciación visible ni medible entre gas y líquido. La sustancia mas empleada para la extracción en condiciones supercríticas es el dióxido de carbono (CO₂), que en estas condiciones presenta baja viscosidad, baja tensión superficial, alto coeficiente de difusión (10 veces más que un líquido normal), que conlleva a un alto contacto con la superficie del material y puede penetrar a pequeños poros y rendijas del mismo lo que asegura una buena eficiencia en la extracción en un corto tiempo. En la parte final del proceso hay una eliminación total del solvente y se realiza a una temperatura baja, se disminuye la pérdida de sustancias volátiles y se evita la formación de sabores y olores extraños. La temperatura y presión críticas para el CO₂ son presión de 73 bares y temperatura de 31°C. Se puede trabajar con CO₂ de alta (P 150 bar; T 50°C) o de baja densidad (P 90 bar; T 30°C). En una realización preferida, la extracción del romero se lleva a cabo por extracción en condiciones supercríticas utilizando CO₂.

Los extractos vegetales obtenidos por fluidos supercríticos mantienen una composición más o menos constante. A pesar de ello, debido a la variabilidad vegetal, la composición química de los extractos puede presentar variaciones. Algunos de los compuestos mayoritarios y que se encuentran siempre presentes en los extractos obtenidos a partir de *Rosmarinus officinalis* son por ejemplo, aunque sin limitarse, rosmanol, carnosol, ácido carnósico, ácido rosmarínico, metil carnosato, flavonoides como genkwanina, escutellareina y otros compuestos como verbenona, alcanfor, borneol y 1,8-cineol. Por otro lado, dentro de los extractos vegetales no todos los compuestos presentes tienen igual actividad. En los extractos de romero, los compuestos antioxidantes que han demostrado un mayor potencial son el ácido carnósico, el carnosol y el ácido rosmarínico. Por todo ello, en una realización preferida de la composición de la invención, el extracto de romero contiene, al menos, ácido carnósico, carnosol y ácido rosmarínico.

La vitamina E, tal como se utiliza en la presente memoria, puede ser cualquiera de las isoformas existentes de dicha vitamina E, es decir las cuatro formas de tocoferoles (formas alfa α , beta β , gamma γ y delta δ) y los correspondientes tocotrienoles. Asimismo, puede referirse a una forma liposoluble (acetato de tocoferilo), hidrosoluble (fosfato de tocoferilo). También se incluyen otros posibles derivados de la vitamina E obtenidos de forma sintética, tal como, el α -tocopherol acetato y di- α -tocopherol y tocoferoles mixtos obtenidos por destilación de frutos grasos vegetales o tocotrienoles. La vitamina E se obtiene comúnmente a partir de proveedores comerciales, tal como Calbiochem®, Sigma-Aldrich®, etc.

La composición oral de la invención no es una composición farmacéutica. Tal como se usa en la presente invención, una composición farmacéutica comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de los ingredientes de la composición y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término “vehículo” se refiere a un diluyente, coadyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el principio activo. Tales portadores o vehículos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los que proceden del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Preferiblemente, se emplean como vehículos agua o soluciones salinas de disolución acuosa y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para disoluciones inyectables, también tampones, agentes isotónicos o agente que pueden aumentar la solubilidad. La composición de la invención puede comprender adicionalmente un vehículo adecuado para administración oral.

La composición de la invención puede comprender además de vitamina E y extracto de *Rosmarinus officinalis*, ácido docosahexanoico o DHA. Adicionalmente puede comprender un ingrediente seleccionado entre isoflavonas, una vitamina y un oligoelemento, en donde la vitamina se puede seleccionar entre el grupo de vitamina A, vitamina D3, vitamina B9, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina K y el oligoelemento se puede seleccionar entre el grupo de calcio, hierro, zinc, magnesio, fósforo, cobre, yodo y selenio. En una realización preferida, las isoflavonas son la daidzeína, gliciteína o genisteína. En la siguiente Tabla 1 se indican las cantidades preferidas de cada uno de dichos ingredientes:

ES 2 374 482 A1

Ácido docosahexanoico (DHA)	100-500 mg
Isoflavonas	40-100 mg
Vitamina A	500-800 µg
Vitamina D3	100-300 µg
Vitamina B9	100-300 µg
Vitamina B6	1-2 mg
Vitamina B12	1-2 µg
Vitamina C	40-80 mg
Vitamina B1	1-2 mg
Vitamina B2	0,5-1,5 mg
Vitamina B3	10-20 mg
Vitamina B5	2-8 mg
Vitamina B7	20-40 µg
Vitamina K	25-75 µg
Calcio	600-800 mg
Hierro	6-12 mg
Zinc	10-20 mg
Magnesio	100-400 mg
Fósforo	100-200 mg
Cobre	200-600 µg
Yodo	25-75 µg
Selenio	25-75 µg

Tal como se usa en esta descripción, el término “vitamina” se refiere a compuestos orgánicos requeridos por un organismo como nutrientes en pequeñas cantidades, es decir, no pueden ser sintetizados en cantidades suficientes por un organismo y debe ser obtenida en la dieta. Ejemplos de vitaminas incluyen, sin limitación, tiamina (B1), riboflavina (B2), ácido nicotínico (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), ácido fólico (B9), vitamina B (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 y B12), ácido lipoico, ácido ascórbico (vitamina C), vitamina A, vitamina D (D1 a D5), vitamina E y vitamina K. El término vitamina también incluye colina, carnitina, y alfa, beta y gamma-carotenos.

El término “oligoelemento” se refiere en la presente memoria a elementos químicos requeridos por los organismos en pequeñas cantidades, diferentes de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno y obtenidos por la dieta. Ejemplos de oligoelementos incluyen, sin limitación, calcio, hierro, zinc, magnesio, fósforo, cobre, yodo, selenio, cromo, potasio, cloro, elementos químicos similares, y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, la composición de la invención se presenta en forma de cápsulas de gelatina.

A los efectos de la presente invención, se entiende por “vehículo adecuado para administración oral” cualquier producto susceptible de ser usado para su administración por vía oral que se pueda emplear para acompañar el extracto de *Rosmarinus officinalis* y vitamina E, de manera que lleven a cabo su función de una manera segura y efectiva.

La composición de la invención se puede administrar por vía oral. Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas convencionales, cápsulas de liberación sostenida, comprimidos convencionales, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos masticables, comprimidos sublinguales, comprimidos efervescentes, píldoras, suspensiones, polvos, gránulos y geles. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos activos pueden mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse para que contengan una mezcla de los compuestos o composiciones activos de la invención y aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto activo en combinación con un vehículo sólido, pulverulento tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa y gelatina. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse con recubrimientos entéricos. Una revisión de las distintas formas de administración de principios activos, de los excipientes a utilizar y de sus procedimientos de fabricación puede encontrarse en el Tratado de Farmacia Galénica, C. Faulf i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993. En una realización preferida, la forma de administración son cápsulas de gelatina, preferiblemente de gelatina blanda, que comprenden, además de la composición de la invención, agua, gelatina, glicerina y aceite vegetal. En una realización preferida, el aceite vegetal es aceite de oliva virgen.

Los componentes de la composición de la invención están presentes en una cantidad efectiva para que se consiga el efecto perseguido, es decir, reducir los procesos inflamatorios y/o reducir la peroxidación lipídica. En una realización preferida, el extracto de romero supone entre un 10% y un 90% y la vitamina E entre un 10% y un 90% del total de la composición de la invención. En otra realización preferida, la relación ponderal entre romero y vitamina E es preferiblemente de 1:5 a 5:1. Aún más preferiblemente, dicha relación del extracto de *Rosmarinus officinalis* y vitamina E es de 1:2 a 2:1.

En general, la cantidad efectiva de la composición de la invención a administrar dependerá, entre otros factores, del individuo que vaya a ser tratado, de la severidad del trastorno que padezca dicho individuo, etc. Por este motivo, las dosis mencionadas en esta invención deben ser consideradas tan solo como guías para el experto en la materia, y éste debe ajustar las dosis en función de las variables citadas anteriormente. En una realización preferida, dicha dosis recomendada es de 1 a 3 cápsulas de gelatina blanda diarias.

Por último, la composición de la invención puede formar parte de un producto alimenticio enriquecido. Ejemplos de estas composiciones pueden ser, entre otras, un producto lácteo o derivado del mismo tal como un batido, queso, leche, incluyendo leche aromatizada y fermentada, un yogurt, etc.; un zumo, un producto harinoso o derivado del mismo tal como una tarta, un pan, una galleta; un aceite, una golosina, tal como un chicle, un caramelo, etc., productos basados en cereales fermentados, suspensiones líquidas, suplementos orales secos, suplementos orales no secos, etc.

En un segundo aspecto la invención se refiere a un suplemento nutricional, en adelante suplemento nutricional de la invención, que comprende una composición que incluye vitamina E y *Rosmarinus officinalis* y un vehículo de grado alimentario.

A efectos de la presente invención, se entiende por “suplemento nutricional” todo aquel aporte dietético que se consume por vía oral y que contiene uno o más nutrientes destinados a complementar la alimentación o a remediar una deficiencia. Dichos nutrientes están a menudo ausentes de la dieta o bien están presentes a bajas concentraciones. Generalmente los suplementos nutricionales se distribuyen en forma de diferentes presentaciones, como comprimidos, cápsulas, cápsulas blandas, líquidos (jarabes o bebidas) y polvos. Dicho suplemento nutricional puede contener los excipientes convencionales, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, etc., y puede ser preparado por métodos convencionales. Ejemplos de suplementos nutricionales pueden ser, entre otros, suspensiones líquidas, suplementos orales secos, suplementos orales no secos, etc.

A los efectos de la presente invención, se entiende por “vehículo de grado alimentario” cualquier producto susceptible de ser usado en alimentación humana o animal. La elección del vehículo adecuado para administración oral para cada caso se realiza por un experto en la materia a partir de los vehículos convencionales existentes en el estado de la técnica.

Los componentes del suplemento nutricional de la invención están presentes en una cantidad efectiva para que se consiga el efecto perseguido. En una realización particular, dicho efecto es la reducción de los procesos inflamatorios y/o la reducción de la peroxidación lipídica. En una realización preferida, el extracto de *Rosmarinus officinalis* supone entre un 10% y un 90% y la vitamina E entre un 10% y un 90% del total de la composición. En una realización particular, la relación ponderal entre *Rosmarinus officinalis* y vitamina E es de 1:5 a 5:1. Aún más preferiblemente, dicha relación es de 1:2 a 2:1.

El suplemento nutricional de la invención puede comprender además de vitamina E y extracto de *Rosmarinus officinalis*, ácido docosahexanoico o DHA. Adicionalmente puede comprender un ingrediente seleccionado entre iso-flavonas, una vitamina y un oligoelemento, en donde la vitamina se selecciona entre el grupo de vitamina A, vitamina D3, vitamina B9, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina K y el oligoelemento se selecciona entre el grupo de calcio, hierro, zinc, magnesio, fósforo, cobalto, yodo y selenio. Las cantidades preferidas de cada uno de los componentes del suplemento nutricional de la invención se encuentran en la Tabla 1, así como los detalles de los componentes.

El suplemento nutricional de la invención se puede administrar por vía oral. Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas convencionales, cápsulas de liberación sostenida, comprimidos convencionales, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos masticables, comprimidos sublinguales, comprimidos efervescentes, píldoras, suspensiones, polvos, gránulos y geles. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos activos pueden mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse para que contengan una mezcla de los compuestos o composiciones activos de la invención y aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto activo en combinación con un vehículo sólido, pulverulento tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa y gelatina. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse con recubrimientos entéricos. Una revisión de las distintas formas de administración de principios activos, de los excipientes a utilizar y de sus procedimientos de fabricación puede encontrarse en el Tratado de Farmacia Galénica, C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993. En una realización preferida, la forma de administración son cápsulas de gelatina, preferiblemente de gelatina blanda, que comprenden, además de la composición de la invención, agua, gelatina, glicerina y aceite vegetal. En una realización preferida, el aceite vegetal es aceite de oliva virgen. Dichas cápsulas contienen entre 25 y 3000 mg de la composición que incluye vitamina E y extracto de *Rosmarinus officinalis*, comprendiendo adicionalmente, entre otros ingredientes, agua, gelatina, glicerina y aceite vegetal. En una realización particular, la cantidad total del extracto de *Rosmarinus officinalis* empleado está entre 100-500 mg, mientras que la cantidad total de vitamina E está entre 5-15 mg.

La composición de la invención se puede utilizar para el tratamiento de trastornos que cursan con aumento de los procesos inflamatorios y/o con aumento de la peroxidación lipídica. Así, en un aspecto la invención se relaciona con la composición de la invención, que comprende romero y vitamina E para su uso en trastornos que cursan con aumento de procesos inflamatorios o trastornos que cursan con un aumento de la peroxidación lipídica.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de la composición de la invención, que comprende romero y vitamina E en la preparación de un medicamento para trastornos que cursan con aumento de procesos inflamatorios y/o trastornos que cursan con un aumento de la peroxidación lipídica.

El término “proceso inflamatorio”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio, y está generada por los agentes inflamatorios. La respuesta inflamatoria ocurre sólo en tejidos conectivos vascularizados y surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado. Se considera por tanto un mecanismo de inmunidad innata, estereotipado, en contraste con la reacción inmune adaptativa, específica para cada tipo de agente infeccioso. La acción fundamental de las citoquinas es la regulación del mecanismo de la inflamación. Las principales citoquinas pro-inflamatorias que actúan en la respuesta inespecífica o inflamación son: Interleuquina 1 (IL-1), Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), Interleuquina 8 (IL-8), Interleuquina 12 (IL-12), Interleuquina 16 (IL-16) e Interferones. IL-6 e IL-12, además, actúan en la inmunidad específica: IL-6 es un factor autocrino de linfocitos B7 mientras que IL-12 estimula la inmunidad celular citotóxica. Además de las citoquinas inflamatorias se han identificado otros marcadores de la respuesta sistémica inflamatoria, incluyendo por ejemplo, la proteína C reactiva (CRP) (Ridker *et al.* N. E. J. M. 342(12):836-43, 2000), ciertas moléculas de adhesión celular, tal como SICAM-1 (US 6049147) y B61 (US 5688656). Otros marcadores asociados con inflamación incluyen el leucotrieno, tromboxano, isoprostano y receptores de TNF solubles.

Trastornos que cursan con aumento de los procesos inflamatorios incluyen, aunque no se limitan a alergias, miopatías, diferentes tipos de cáncer, acné, asma, prostatitis crónica, glomerulonefritis, hipersensibilidad, cistitis intersticial, aterosclerosis, osteoartritis, esclerosis múltiple, síndrome Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad de rechazo de injertos, lupus sistémico eritematoso, obesidad y diabetes mellitus dependiente de insulina. Asimismo, la composición de la invención podría utilizarse para tratar otros trastornos asociados con niveles altos de citoquinas proinflamatorias, tal como en respuesta a agentes infecciosos y en un gran número de enfermedades auto-inmunes, tal como artritis reumatoide, síndrome del shock tóxico, diabetes, etc. En una realización particular, dichos procesos inflamatorios están relacionados con la menopausia.

En dichos trastornos que cursan con procesos inflamatorios, la composición de la invención es capaz de disminuir la inflamación, específicamente disminuyendo las citoquinas pro-inflamatorias, preferiblemente las citoquinas TNF-alfa e IL-6.

Con el fin de determinar si se ha producido una reducción de los procesos inflamatorios, se procede a medir la expresión de alguno/s de los compuestos mencionados anteriormente. En una realización preferida, se miden las citoquinas pro-inflamatorias. Por tanto, un experto en la materia sabe que si se detecta una disminución de la expresión de las citoquinas pro-inflamatorias, implica un efecto anti-inflamatorio y por tanto, un efecto positivo de la composición de la invención.

Tal como se usa en la presente invención, el término “peroxidación lipídica” hace referencia a la degradación oxidativa de los lípidos. Se trata del proceso a través del cual los radicales libres capturan electrones de los lípidos en las membranas celulares. Este proceso es iniciado por un mecanismo de reacción en cadena de un radical libre. En la mayoría de los casos afecta los ácidos grasos poli-insaturados, debido a que contienen múltiples dobles enlaces entre

los cuales se encuentran los grupos metileno (-CH₂-) que poseen hidrógenos particularmente reactivos. La peroxidación lipídica es un mecanismo bien conocido de daño celular en animales, siendo por ello utilizado en ocasiones como indicador del estrés oxidativo y biomarcador de contaminación ambiental. Tras la descomposición de los ácidos grasos poli-insaturados de las membranas biológicas se generan, entre otros, malonildialdehído (MDA) y 4-hidroxiacetaldehído (4-HNE) como productos finales de la reacción. Gracias a su determinación se puede cuantificar la peroxidación lipídica y por tanto, el estrés oxidativo en los organismos. Trastornos asociados con un aumento de la peroxidación lipídica incluyen, aunque no se limitan a enfermedades hepáticas (tal como hepatitis, cirrosis, cáncer hepático), Alzheimer, diferentes tipos de cáncer, SIDA, isquemia intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc. La determinación de los niveles de peroxidación lipídica en la invención se lleva a cabo por métodos convencionales que un experto en la materia conoce.

En una realización particular, los procesos inflamatorios y la peroxidación lipídica están relacionados con los síntomas típicos de la menopausia. El término "menopausia", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la transición del estadio reproductivo de una mujer al estadio no-reproductivo. Dichos síntomas incluyen pero no se limitan a uno o más síntomas experimentados comúnmente por las mujeres durante períodos asociados con fluctuaciones hormonales, como puede ser la menopausia, tal como dismenorrea, retención de fluidos en el cuerpo, fatiga, mareos, dolores de cabeza, sudores repentinos, insomnio, náuseas, diarrea, estreñimiento, palpitaciones de corazón, calambres abdominales, cambios de humor, irascibilidad, tendencias violentas, ansiedad, nerviosismo, tensión, dificultad en la concentración, depresión, olvidos, aumentos de apetito, dolores de espalda, osteoporosis y aumento de la sensibilidad emocional.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Efecto de la administración de la composición de romero y vitamina E en el sistema digestivo

La obtención del extracto de romero se realiza en un extractor para fluidos supercríticos utilizando CO₂ como agente extractante. Hojas de romero secas en oscuridad y sometidas a molienda criogénica son extraídas mediante percolación de CO₂ a una presión entre 100 y 300 bares y una temperatura entre 40 y 60°C. La cantidad de CO₂ utilizada es de entre 10 y 40 kg por cada kg de romero seco y molido. El extracto obtenido se fracciona en línea en dos separadores diferentes montados en serie con control independiente de temperatura y presión. El primer separador trabaja a 30°C y a una presión entre el 30 y el 60% de la de extracción, y el segundo separador trabaja a 30°C y a una presión entre el 30 y el 60% de la del primer separador. Una vez disueltos los principios activos del romero en el CO₂, se realiza la descompresión hasta presión atmosférica de la disolución de forma que el CO₂ gasifica y se elimina espontáneamente. Si la descompresión se realiza hasta los 50 bares, el CO₂ no gasifica pero se separa de los principios activos extraídos del romero y se puede recircular para su utilización.

Para evaluar el efecto anti-inflamatorio y antioxidante de la composición de vitamina E y extracto de romero en tejido digestivo, se diseñó un modelo de daño por radiación en ratas Wistar adultas jóvenes (n=10 por grupo) a las que se les aplicó una única dosis de radiación de 6Gy (cuerpo total) mediante un acelerador de electrones (SLI) con una tasa de 2Gy/min. Durante los siete días previos a la radiación, se administró extracto de romero (140 mg) y/o vitamina E (140 mg)- por kg de peso y día (n=10 por grupo).

Tras la radiación, se obtuvieron muestras de mucosa intestinal e hígado a las 2 y 72 horas post-radiación y se evaluó la acción del tratamiento con extracto de romero y/o vitamina-E a las 2 horas y 72 horas después del daño por radiación sobre la expresión de las citocinas proinflamatorias TNF-alfa e IL-6, así como sobre la peroxidación lipídica (MDA/mg de proteína total) en los tejidos, en comparación con un grupo control sometido la misma radiación gamma pero sin haberse administrado el tratamiento con extracto supercrítico de romero y vitamina-E. En todos los animales se mantuvo el tratamiento con extracto de romero y/o vitamina E hasta su sacrificio.

Se determinó la expresión de las citoquinas pro-inflamatorias TNF-alfa e IL-6, así como la peroxidación lipídica (malonildialdehído/mg de proteína total) en los tejidos. También se analizó la expresión de quimioquinas CXCR4/SDF1 Alpha en los órganos indicados mediante RT-PCR, que mide los niveles de mRNA. Todos estos resultados se pueden observar en la Tabla 1. La respuesta proliferativa en los tejidos fue valorada mediante el estudio de la inmunoreactividad para Ki-67 y PCNA, marcadores de proliferación celular en cortes histológicos de intestino.

ES 2 374 482 A1

TABLA 1

Niveles de la quimioquina SDF1- α /CXCR4, y citoquinas proinflamatorias en hígado e intestino

	Control	Extracto de Romero y vitamina E	vitamina E	Extracto de Romero
SDF1-α/S26 Hígado (72 horas)	0,36 \pm 0,04	0,002 \pm 0,0003 ^a	0,0049 \pm 0,0007 ^a	0,0037 \pm 0,0005 ^a
SDF1-α/S26 Intestino (72 horas)	0,72 \pm 0,08	0,28 \pm 0,03 ^c	0,3 \pm 0,03 ^d	0,5 \pm 0,049 ^d
CXCR4/S26 Intestino (72 horas)	1,56 \pm 0,23	2,03 \pm 0,21 ^b	1,93 \pm 0,18 ^d	1,73 \pm 0,21 ^d
TNF-α/S26 Hígado (72 horas)	7,75 \pm 1,0	4,22 \pm 0,6 ^b	7,57 \pm 1,4 n.s.	5,32 \pm 1,8 ^d
IL-6/S26 Intestino (72 horas)	2,4 \pm 0,4	0,6 \pm 0,009 ^a	0,69 \pm 0,09 ^b	0,72 \pm 0,09 ^b

Significación estadística: ^aP<0,001 frente al control ^bP<0,01 frente al control ^cP<0,02 frente al control ^dP<0,05 frente al control, n.s. no significativo.

Los resultados en intestino e hígado indican una clara acción antiinflamatoria tanto del extracto de romero como de la vitamina E. Tanto en hígado como en intestino se observa que cada compuesto reduce la concentración de citoquinas proinflamatorias minimizando el daño en el tejido. La administración de ambos compuestos hace que los efectos de cada uno de los compuestos se vean potenciados provocando un aumento en la respuesta antiinflamatoria.

TABLA 2

Niveles de peroxidación lipídica en hígado e intestino

	Control	Extracto de Romero + vitamina E	vitamina E	Extracto de Romero
P. Lipídica (MDA)/mg prot total Hígado (2 h)	6,9 \pm 1,4	3,7 \pm 0,9 ^b	5,93 \pm 3,98 n.s.	4,78 \pm 1,77 n.s.
P. Lipídica (MDA)/mg prot total Intestino (2 h)	16,2 \pm 1,7	11,8 \pm 1,3 ^b	15,76 \pm 2,3 n.s.	12,22 \pm 3,3 n.s.

^bP<0,01 frente al control; n.s. no significativo.

Los resultados de la peroxidación lipídica (mostrados en la Tabla 2) en intestino e hígado arrojan un claro efecto antioxidante de los elementos de la composición. Ambos compuestos reducen la peroxidación lipídica refrendando el efecto antioxidante. Los efectos obtenidos son sinérgicos ya que se obtienen con mayor intensidad cuando se combina extracto de romero y vitamina E que cuando estos productos se administran de forma independiente.

Estos resultados indican que el efecto citoprotector de la aplicación de la combinación de los dos compuestos es mucho más intenso que sí solo se administrase uno de ellos.

Ejemplo 2

Efecto de la administración de la composición de romero y vitamina E en el sistema nervioso

5 Para evaluar el efecto anti-inflamatorio y antioxidante en el sistema nervioso de la composición de vitamina E junto con extracto de romero, se diseñó un modelo de daño en ratas Wistar adultas jóvenes irradiadas mediante un acelerador de electrones (SLI) con una dosis total de 6 Gy y una tasa de dosis de 2Gy/minuto. Durante siete días previos a la radiación, se administró oralmente extracto supercrítico de romero (140 mg) y/o vitamina E (140 mg) por kg de peso y día (n=10 por grupo). Tras obtenerse las muestras de tejido nervioso (hipocampo) a las 2 y 72 horas post-radiación, se analizó la expresión de quimioquinas (SDF1-alfa-CXCR4) mediante RT-PCR, que mide los niveles de mRNA, la expresión de la IL-1 β y la peroxidación lipídica (MDA/mg de proteína total).

TABLA 4

15 *Niveles de citoquinas proinflamatorias, peroxidación lipídica y quimioquina SDF1- α /CXCR4, en sistema nervioso (hipocampo)*

	SDF1-α/S26 (72 horas)	CXCR4/S26 (72 horas)	IL-1-β/S26 (72 horas)	P. Lipídica (MDA)/mg prot total (2 horas)
Control	0,35 \pm 0,04	0,53 \pm 0,07	13,9 \pm 1,8	4,9 \pm 0,6
Romero + vitamina E	0,001 \pm 0,0002 ^a	1,22 \pm 0,16 ^b	8,9 \pm 1,0 ^c	1,9 \pm 0,3 ^a
vitamina E	0,002 \pm 0,0003 ^a	1,09 \pm 0,11 ^c	9,2 \pm 1,1 ^d	3,22 \pm 1,3 ^c
Romero	0,014 \pm 0,002 ^b	1,14 \pm 0,19 ^b	9,5 \pm 1,1 ^d	3,73 \pm 0,45 ^d

35 Significación estadística: ^aP<0,001 frente al control ^bP<0,01 frente al control ^cP<0,02 frente al control ^dP<0,05 frente al control.

40 Los resultados obtenidos en el hipocampo indican una clara acción de la composición para disminuir la peroxidación lipídica, tanto administrando romero y vitamina E por separado que cuando se administran conjuntamente. Esta acción se observa tanto por la acción antiinflamatoria que demuestra por la reducción que ejerce en la expresión de citoquinas proinflamatorias tras la exposición a radiación, como por la acción antioxidante que ejercen los compuestos al analizar la peroxidación lipídica. A pesar de estos efectos independientes, los efectos son sinérgicos ya que se obtienen con mayor intensidad cuando se combina extracto de romero y vitamina E que cuando estos productos se administran por separado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición oral que comprende vitamina E y *Rosmarinus officinalis*, con la condición de que dicha composición no es una composición farmacéutica.
2. Composición según la reivindicación 1 en donde *Rosmarinus officinalis* supone entre un 10% y un 90% y la vitamina E entre un 10% y un 90% del total de la composición.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1 ó 2 en donde la relación de *Rosmarinus officinalis* y vitamina E es de 1:5 a 5:1.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación de *Rosmarinus officinalis* y vitamina E es de 1:2 a 2:1.
- 15 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende adicionalmente ácido docosahexanoico.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende adicionalmente al menos un ingrediente seleccionado entre isoflavonas, una vitamina y un oligoelemento.
- 20 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la vitamina se selecciona entre vitamina A, vitamina D3, vitamina B9, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina K.
- 25 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el oligoelemento se selecciona entre calcio, hierro, zinc, magnesio, fósforo, cobre, yodo y selenio.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se presenta en forma de cápsulas de gelatina.
- 30 10. Suplemento nutricional que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo de grado alimentario.
- 35 11. Suplemento nutricional según la reivindicación 10 en donde el *Rosmarinus officinalis* supone entre un 10% y un 90% y la vitamina E entre un 10% y un 90% del total de la composición.
12. Suplemento nutricional según la reivindicación 10 ó 11 en donde la relación de *Rosmarinus officinalis* y vitamina E es de 1:5 a 5:1.
- 40 13. Suplemento nutricional según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde la relación de *Rosmarinus officinalis* y vitamina E es de 1:2 a 2:1.
14. Suplemento nutricional según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 que comprende adicionalmente ácido docosahexanoico.
- 45 15. Suplemento nutricional según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde la vitamina se selecciona entre vitamina A, vitamina D3, vitamina B9, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina K.
- 50 16. Suplemento nutricional según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en donde el metal se selecciona entre calcio, hierro, zinc, magnesio, fósforo, cobre, yodo y selenio.
17. Suplemento nutricional según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se presenta en forma de cápsulas de gelatina para su administración oral.
- 55 18. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende vitamina E y *Rosmarinus officinalis* para su uso en trastornos que cursan con aumento de procesos inflamatorios o trastornos que cursan con un aumento de la peroxidación lipídica.
- 60 19. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende vitamina E y *Rosmarinus officinalis* en la preparación de un medicamento para trastornos que cursan con aumento de procesos inflamatorios o trastornos que cursan con un aumento de la peroxidación lipídica.
- 65 20. Uso según la reivindicación 19 en donde el proceso inflamatorio o la peroxidación lipídica están relacionados con la menopausia.

ES 2 374 482 A1

21. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20 en donde la reducción del proceso inflamatorio implica reducción de las citoquinas proinflamatorias.

5 22. Uso según la reivindicación 21 en donde la reducción de las citoquinas proinflamatorias se produce en el sistema digestivo afectado por inflamación.

23. Uso según la reivindicación 21 en donde la reducción de las citoquinas proinflamatorias se produce en el sistema nervioso afectado por inflamación.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



②① N.º solicitud: 201031225

②② Fecha de presentación de la solicitud: 05.08.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 6352712 B1 (LUKACZER, D. O. et al.) 05.03.2002, columna 5, líneas 39-45; columna 6, líneas 47-60; columna 8, líneas 2-5; columna 9, Tabla 4; columna 13, Tabla 9.	1,6-8,10,15,16
X	US2007141170 A1 (LANG, J. C.) 21.06.2007, página 2, [0023]; página 3, [0026]-[0027]; páginas 5-6, [0044]-[0064]; páginas 8-11, ejemplos 1-11; reivindicaciones 1,3-13.	1,5-10,14-17
Y		6-8,15-17
X	WO 2009120091 A1 (PHARMALOGICA AS) 01.10.2009, páginas 7- 8, Ejemplo 2; reivindicaciones 22,23,25,27.	1,4,6-8,18,19
X	WO 2007141764 A1 (THE IAMS COMPANY) 13.12.2007, páginas 5,12-14,17; reivindicaciones 3,4,7.	1,2,5-7,10,11
Y		2,3,5,11-14
X	WO 2010083206 A1 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 22.07.2010, páginas 2,4,5,8; página 10, Tabla IV; página 11, Tabla V; reivindicaciones 1-3,5,8.	1,4-6
Y		4,10,11,14
X	WO 2009136410 A2 (NISARGA BIOTECH PVT. LTD.) 12.11.2009, páginas 11,12,20,21; reivindicación 2,4-7,16.	1,9,10
Y		1,3,4,12,13
X	EP 1902631 A2 (INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE AGRONOMIQUE) 26.03.2008, página 2, [0007]-[0013]; página 3, [0017],[0019],[0024],[0025],[0029]; página 4, [0031]; página 6, [0052],[0053]; reivindicaciones 2,4,5.	1,10
Y		1,2,18-23
Y	US2007253941 A1 (NAIDU et al.) 01.11.2007, página 3, [0031]; página 4, [0048]-[0050],[0062]; páginas 6-7, [0090]; ejemplos 5,9,18,20,23; reivindicaciones 14,16-18,38-40,55.	6-9,15-23

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
02.12.2011

Examinador
A. Sukhwani

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A23L1/30 (2006.01)

A23L1/302 (2006.01)

A61K36/53 (2006.01)

A61K31/355 (2006.01)

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

A23L, A61K

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

INVENES, EPODOC, WPI, X-FULL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.12.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 3, 12, 13, 20-23	SI
	Reivindicaciones 1, 2, 4-11, 14-19	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1 - 23	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

Consideraciones:

La presente invención tiene por objeto una composición oral que comprende vitamina E y *Rosmarinus officinalis* con la condición de que dicha composición no es una composición farmacéutica (reiv. 1), en donde el *Rosmarinus officinalis* supone entre un 10 y un 90% y la vitamina E entre un 10 y un 90% del total de la composición (reiv. 2). Composición en donde la relación de *Rosmarinus officinalis* y vitamina E es de 1:5 a 5:1 (reiv. 3), o de 1:2 a 2:1 (reiv. 4).

La composición comprende adicionalmente ácido docosahexanoico (reiv. 5) y, al menos, un ingrediente seleccionado entre Isoflavonas, una vitamina y un oligoelemento (reiv. 6). La vitamina se selecciona entre vitamina A, vitamina D3, vitamina B9, B6, B12, C, B1, B2, B3, B5, B7 y vitamina K (reiv. 7). El oligoelemento se selecciona entre calcio, hierro, zinc, magnesio, fósforo, cobre, yodo, selenio (reiv. 8). La composición se presenta en forma de cápsulas de gelatina (reiv. 9).

También es objeto de protección el suplemento nutricional que comprende la composición reivindicada y un vehículo de grado alimentario (reiv. 10), en donde el *Rosmarinus officinalis* supone entre un 10 y un 90% y la vitamina E entre un 10 y un 90% del total de la composición (reiv. 11), en donde la relación de *Rosmarinus officinalis* y vitamina E es de 1:5 a 5:1 (reiv. 12), o de 1:2 a 2:1 (reiv. 13).

El suplemento nutricional comprende adicionalmente ácido docosahexanoico (reiv. 14) y vitaminas y oligoelementos según reivindicaciones 7 y 8 (reivs. 15, 16), y se presenta en forma de cápsulas de gelatina para su administración oral (reiv.17).

La composición que comprende vitamina E y *Rosmarinus officinalis* se usa en trastornos que cursan con aumento de procesos inflamatorios o trastornos que cursan con un aumento de la peroxidación lipídica (reiv. 18) y para la preparación de un medicamento para dichos trastornos (reiv. 19) relacionados con la menopausia (reiv. 20) de forma que la reducción del proceso inflamatorio implica reducción de las citoquinas proinflamatorias (reiv. 21) en el sistema digestivo afectado por inflamación (reiv. 22) o en sistema nervioso afectado por inflamación (reiv. 23).

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 6352712 B1 (LUKACZER, D. O. et al.)	05.03.2002
D02	2007141170 A1 (LANG, J. C.)	21.06.2007
D03	WO 2009120091 A1 (PHARMALOGICA AS)	01.10.2009
D04	WO 2007141764 A1 (THE IAMS COMPANY)	13.12.2007
D05	WO 2010083206 A1 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY)	22.07.2010
D06	WO 2009136410 A2 (NISARGA BIOTECH PVT. LTD.)	12.11.2009
D07	EP 1902631 A2 (INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE AGRONOMIQUE)	26.03.2008
D08	US 2007253941 A1 (NAIDU et al.)	01.11.2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

NOVEDAD

Los documentos citados **D01** a **D07** son muy relevantes porque se refieren a composiciones orales que comprenden romero (*Rosmarinus officinalis*) y vitamina E, siendo la mayoría utilizados como suplementos alimentarios. En efecto,

- **D01** se refiere un suplemento dietético que comprende romero y vitamina E (columna 5, líneas 39-45; columna 6, líneas 47-60), además de otras vitaminas y oligoelementos como vitamina A, vitaminas B, calcio, zinc, selenio, cobre, magnesio, fósforo, yodo (columna 9, Tabla 4: columna 13, Tabla 9), que se pueden suministrar en cápsulas (columna 8, líneas 2-5) anticipando las características técnicas de las reivindicaciones 1, 6-8, 10, 15,16.

- **D02** divulga también suplementos alimenticios que contienen vitamina E y romero (pagina 3, [0026], [0027]; página 6, [0055]), además de DHA, vitaminas del grupo B, vitamina D (página 5, [0044]-[0053]), minerales como calcio, yodo, magnesio, fósforo, selenio (página 6, [0056]-[0064]). Diversos ejemplos con vitamina E, romero y estos componentes se recogen en los Ejemplos 1-11 (páginas 8-11, reivindicaciones 1, 3-13), y además que se puede suministrar en cápsulas de gelatina (página 2, [0023]), anticipando las características técnicas de las reivindicaciones 1, 5-10, 14-17

- **D03** se refiere a fórmula para bebida que comprende extracto de romero, vitamina E, vitamina C, selenio entre otros componentes, en donde la cantidad extracto de romero es el doble que la vitamina E (páginas 7-8, Ejemplo 2). La bebida se puede utilizar para la prevención y/o profilaxis de enfermedades asociadas a estrés oxidativo elevado y desórdenes inflamatorios y cardiovasculares (reivindicaciones 22, 23, 25, 27), anticipando las características técnicas de las reivindicaciones 1, 4, 6-8, 18, 19.

- **D04** divulga el uso de polifenoles para promover la salud ocular como el extracto de romero que puede estar en la composición entre un 0,01 a un 90% (páginas 4-5; reivindicaciones 3, 4). Además de otros compuestos, la composición comprende un antioxidante como la vitamina E presente en un 0,01 al 10% (páginas 12-13), además de otras vitaminas (reivindicación 7). Divulga que los polifenoles con su actividad antioxidante previenen el stress oxidativo y el efecto antiinflamatorio (página 5) anticipando las características técnicas de las reivindicaciones 1, 2, 5-7, 10, 11.

- **D05** se refiere a una composición antioxidante para mejorar la estabilidad oxidativa del aceite de pescado concentrado que comprende entre otros DHA, vitamina E y extracto de romero, en donde los tocoferoles pueden estar presentes de un 0,1 a 0,2% y el extracto de romero entre un 0,05 a 0,1% (página 2, 4, 5, 8), diversos ejemplos están contemplados en los que la cantidad de tocoferoles es el doble que la de extracto de romero (página 10, Tabla IV; página 11, Tabla V), además de estar presente el ácido docosahexanoico (DHA) (reivindicaciones 1-3, 5, 8) anticipando las características técnicas de las reivindicaciones 1, 4-6.

- **D06** se refiere a una composición de hierbas que se suministra como complemento alimenticio en cápsulas de gelatina y comprende entre otros extractos, extracto de romero y vitamina E en cantidad que varía entre Rosmarinus 0,10% y vitamina E de 0 a 2% (reivindicación 2), en estos márgenes están cubiertas las premisas de las reivindicaciones 3, 4, 12, 13. También se contempla la relación 10:1 (páginas 11, 12, 20, 21: reivindicaciones 5-7) o puede ser superior la cantidad de vitamina E de 2-6% frente al extracto de romero de 0,3 a 0,6%(reivindicación 4), la composición de hierbas es efectiva para reducir el estrés oxidativo (reiv. 16), anticipando las características técnicas de las reivindicaciones 1, 9, 10.

- **D07** se refiere a un aditivo antioxidante natural de origen vegetal para ser suministrado como complemento alimentario en donde se divulga que para limitar eficazmente la oxidación de lípidos no es suficiente solo con vitamina E, sino debe acompañarse con extractos vegetales (página 2, [0007]-[0013]); de los extractos citados (página 3, [0017], al menos el extracto de romero debe estar presente (página 3, [0019]), siendo el extracto mayoritario (pág. 3, [0024], [0025]) para ser administrado con la vitamina E (página 3, [0029]). El romero puede representar de un 70 a 95% del aditivo antioxidante (reivindicaciones 1, 2, 4, 5), anticipando las características técnicas de las reivindicaciones 1, 10

Por lo tanto, se infiere que las características técnicas de las reivindicaciones 1, 2, 4-11, 14-19 están anticipadas en los documentos citados.

Por ello, a la vista de los documentos citados D01 a D07, se puede concluir que las reivindicaciones **1, 2, 4-11, 14-19** carecen de novedad de acuerdo con el Artículo 6 LP 11/86.

ACTIVIDAD INVENTIVA

La composición objeto de la invención que comprende vitamina E y *Rosmarinus officinalis* (romero) que no sea composición farmacéutica resulta muy evidente para el experto en la técnica puesto que esta composición está ampliamente divulgada como suplemento nutricional en los documentos citados.

En efecto, los documentos **D01** a **D07** además de anticipar la novedad de muchas de las reivindicaciones afectan a la actividad inventiva de todas las reivindicaciones, puesto que la composición oral que no sea composición farmacéutica ya está divulgada en estos documentos citados.

Pero además, el documento **D08** es también relevante para el estudio de la actividad inventiva. Así,

- **D08** se refiere a composiciones con antioxidantes como la vitamina E, el extracto de romero, carnosol, ácido carnósico con DHA para síntomas perimenopáusicos (página 3, [0031]; página 4, [0048]-[0050], [0062]); páginas 6-7, [0090]; otras vitaminas, minerales están contempladas en los ejemplos 5, 9, 18, 20, 23 y reivindicaciones 14, 16-18, 38-40, 55).

No representa ningún esfuerzo inventivo para el experto en la técnica preparar una composición con vitamina E y *Rosmarinus officinalis* (romero) que no sea una composición farmacéutica sino un suplemento nutricional puesto que es conocido que para limitar la oxidación lipídica se requiere la presencia de vitamina E y extracto de romero (**D07**), las composiciones no farmacéuticas que llevan vitamina E y romero y que se utilicen en suplementos nutricionales están ampliamente divulgadas en los documentos citados, así la adición de ácido docosahexanoico (**D02, D05**), de vitaminas y minerales (**D01, D02**) es ampliamente conocida en el estado de la técnica, así como el uso en procesos inflamatorios relacionados con la menopausia (**D08**).

Las otras característica técnicas como la relación de cada componente que sean iguales, el doble, el quintuple resulta obvia puesto que están divulgadas muchos rangos y relaciones de vitamina E y romero, desde iguales a el doble de uno, diez veces más de uno, etc. y que la inflamación sea en el sistema digestivo o nervioso, resulta evidente para el experto en la técnica.

Por ello, a la vista de los documentos D01 a D08, se puede concluir que las reivindicaciones **1 – 23** carecen de actividad inventiva según el Artículo 8 LP 11/86.