

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 494**

21 Número de solicitud: 201230461

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.03.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

07.03.2014

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (95.0%)**

Serrano, 117

28006 Madrid ES y

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN
RED: ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y
DIGESTIVAS (CIBEREHD) (5.0%)**

72 Inventor/es:

FERNÁNDEZ-CHECA TORRES, José Carlos;

GARCÍA RUIZ, María Del Carmen;

MORALES MUÑOZ, Albert;

COLELL RIERA, Anna;

MARI GARCÍA, Monserrat y

NÚÑEZ POZUELO, Susana

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

54 Título: **Aplicación terapéutica de necrostatina-1 en esteatohepatitis**

57 Resumen:

Aplicación terapéutica de necrostatina-1 en esteatohepatitis.

La presente invención se refiere al uso de necrostatina-1 para fabricar una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la esteatohepatitis tanto alcohólica (ASH) como no alcohólica (NASH). Así como, al uso de necrostatina-1 para fabricar una composición nutracéutica para prevenir la esteatohepatitis. Adicionalmente, la presente invención también hace referencia a un alimento funcional que comprende necrostatina-1 para prevenir la esteatohepatitis.

ES 2 446 494 A1

DESCRIPCIÓN

Aplicación terapéutica de necrostatina-1 en esteatohepatitis

5 ESTADO DE LA TÉCNICA

La esteatohepatitis (SH) es una etapa intermedia en la progresión de la enfermedad del hígado graso que puede progresar a estadios más avanzados como cirrosis y carcinoma hepatocelular (Tilg, H., and Diehl, A.M. (2000). Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 343, 1467-1476). La esteatohepatitis engloba tanto a la esteatohepatitis alcohólica (ASH) como no alcohólica (NASH) y juntas constituyen posiblemente las enfermedades hepáticas más prevalentes a nivel mundial. Aunque la etiología de ASH y NASH es obviamente diferente, las características histológicas y los mecanismos implicados son muy similares. En el caso de la esteatohepatitis alcohólica, el consumo crónico de alcohol y su metabolismo oxidativo junto con la generación de acetaldehído y perturbación del metabolismo de la metionina, juegan un papel crítico en el desarrollo de ASH. La esteatohepatitis no alcohólica, por otra parte, está asociada a obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Debido al alarmante incremento de la obesidad, la incidencia mundial de NASH es progresiva. A pesar de la creciente investigación, los mecanismos patogénicos de ASH/NASH no son del todo conocidos, lo que limita considerablemente la lucha terapéutica contra estas enfermedades.

Una de las características de la esteatohepatitis es la disfunción mitocondrial y la consiguiente generación de radicales libres que induce un estrés oxidativo; este proceso no sólo determina la pérdida (muerte) de hepatocitos por necrosis sino que sensibiliza a los mismos a factores inflamatorios a los que normalmente los hepatocitos serían resistentes como el factor de necrosis tumoral (TNF- α). La prevalencia de la necrosis respecto a la apoptosis en ambas enfermedades (ASH/NASH) se debe a la caída energética y consumo de ATP y a la incapacidad de su generación en la oxidación fosforilativa. Además, la inducción de estrés oxidativo, resultado de la generación de radicales libres, inactiva a las caspasas, enzimas claves en la consecución de la apoptosis, restringiendo el fenotipo apoptótico durante la muerte hepatocelular en SH.

Son varios los estudios, tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos, con el uso de antioxidantes y/o terapias encaminadas a actuar sobre el receptor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF), citoquina con un papel primordial en el desarrollo de la esteatohepatitis. En ambos casos los resultados han sido controvertidos, con resultados adversos y en la mayoría de los estudios descritos, empeoramiento de la enfermedad. Ver, por ejemplo, K. Tomita et al. (2006). Tumor necrosis factor α signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Liver International*, 26, 904-911 y J.M. Schattenberg et al. (2006). Apoptosis in liver diseases. *Gut* 55, 415-424.

Debido al frecuente origen nutricional de la esteatohepatitis, productos que suministraran protección frente a su desarrollo constituye un objetivo de interés biomédico.

En el año 2005 se diseñó la necrostatina-1, un inhibidor de RIP1, siendo la activación de la quinasa RIP1 uno de los elementos clave en la muerte necrótica. El uso de la necrostatina-1 ha sido probado en diversas patologías inflamatorias humanas y en procesos neurodegenerativos. Como se alude en la revisión de Malhi et al. *Physiol Rev*, Vol. 90, July 2010. Sin embargo, no hay estudios realizados en hígado que prueben el papel de la necrostatina-1 en enfermedad hepática alguna.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Nuestros trabajos muestran que el uso de necrostatina-1 supone una alternativa ventajosa al empleo de antioxidantes o terapias génicas cuyos resultados hasta la fecha no han sido satisfactorios. La necrostatina-1 no altera el balance REDOX de la célula, ni inhibe la importante señalización de TNF, factor que no sólo activa rutas de muerte sino también de supervivencia celular y por tanto su bloqueo total tiene consecuencias negativas.

Los estudios a los que hace referencia esta solicitud de patente, realizados en distintos modelos relacionados con la enfermedad del hígado graso, son pioneros y muestran sus efectos beneficiosos no sólo a nivel de muerte celular (necrótica y apoptótica), sino también a nivel de daño hepático, fibrosis y estrés oxidativo.

Nuestros resultados prueban que la administración de necrostatina-1 a ratones tratados con dieta inductora de esteatohepatitis (MCD) (Hebbard, L., and George, J. (2011). Animal models of nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology* 8, 35-44) durante 15 días resultó en menor inflamación, fibrosis y daño hepático determinado por análisis histológico y niveles de transaminasas en suero. Asimismo, en estudios "ex vivo" empleando cultivos de hepatocitos primarios con un nivel de disminución de GSH mitocondrial - similar al observado en ratones que han sido alimentados con dieta MCD o intoxicados crónicamente con alcohol -, la administración de necrostatina-1 ejerció un efecto protector contra la generación del anión superóxido mitocondrial comparado con los cultivos de hepatocitos con niveles adecuados de GSH mitocondrial.

Así, en un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de necrostatina-1 para fabricar una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la esteatohepatitis. En particular, para prevenir y/o tratar la esteatohepatitis alcohólica (ASH) o la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

5 La presente invención hace referencia tanto a la necrostatina-1 base libre como a cualquier sal, solvato y/o profarmaco biológicamente aceptable de la misma. A modo de ejemplo se consideran parte de esta invención sales de necrostatina-1 con ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, etc. Así mismo, también se consideran parte de esta invención sales de
10 necrostatina-1 con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido paratoluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido malico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido succínico, etc. También se consideran parte de esta invención los solvatos y/o hidratos de necrostatina-1 con disolventes tales como, por ejemplo, agua, etanol o mezclas de éstos.

15 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de necrostatina-1 base libre para fabricar una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la esteatohepatitis.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica que comprende necrostatina-1 fabricada en la presente invención es una composición adecuada para administración oral, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, polvos, solución líquida o jarabe. Así mismo, la composición farmacéutica comprende uno o más excipientes farmacéuticos habituales en formas orales sólidas, líquidas o semilíquidas, tales como estabilizantes, saborizantes o aromas.

20 Sin embargo, composiciones adecuadas para otras formas de administración como, por ejemplo, una composición inyectable, también forman parte de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar siguiendo técnicas farmacéuticas ampliamente conocidas por el técnico en la materia.

30 En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de necrostatina-1 para fabricar una composición farmacéutica para prevenir la esteatohepatitis en un individuo con propensión a padecer esta enfermedad. Preferiblemente, este individuo es obeso, diabético y/o alcohólico.

Así mismo, la presente invención también se refiere a necrostatina-1 tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente necrostatina-1 base libre, para prevenir y/o tratar la esteatohepatitis. Adicionalmente, la presente solicitud de patente se refiere a una composición farmacéutica que comprende necrostatina-1 para prevenir y/o tratar la esteatohepatitis, ya sea esteatohepatitis alcohólica como esteatohepatitis no alcohólica.

40 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a necrostatina-1 o una composición farmacéutica que comprende necrostatina-1 para prevenir la esteatohepatitis en un individuo con propensión a padecer esta enfermedad. Preferiblemente, este individuo es obeso, diabético y/o alcohólico.

45 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al uso de necrostatina-1 tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente necrostatina-1 base libre, para fabricar una composición nutracéutica para prevenir la esteatohepatitis. En particular, para prevenir la esteatohepatitis alcohólica (ASH) o la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

50 Así mismo, la presente invención también se refiere a necrostatina-1 tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente necrostatina-1 base libre, para prevenir la esteatohepatitis. Adicionalmente, la presente solicitud de patente se refiere a una composición nutracéutica que comprende necrostatina-1 para prevenir la esteatohepatitis, ya sea esteatohepatitis alcohólica o esteatohepatitis no alcohólica.

55 En una realización preferida, la composición nutracéutica de la presente invención es una composición adecuada para administración oral, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, polvos, solución líquida o jarabe. Así mismo, la composición nutracéutica comprende uno o más excipientes habituales en formas nutracéuticas orales sólidas, líquidas o semilíquidas, tales como estabilizantes, saborizantes o aromas.

60 En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de necrostatina-1 para fabricar una composición nutracéutica para prevenir la esteatohepatitis en un individuo con propensión a padecer esta enfermedad. Preferiblemente, este individuo es obeso, diabético y/o alcohólico.

Las composiciones nutracéuticas de la presente invención se pueden fabricar siguiendo técnicas farmacéuticas ampliamente conocidas por el técnico en la materia.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un alimento funcional que comprende necrostatina-1 tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente necrostatina-1 base libre.

5 En una realización preferible, la presente invención se refiere a un alimento funcional que comprende necrostatina-1 tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente necrostatina-1 base libre, para prevenir la esteatohepatitis. En particular, para prevenir la esteatohepatitis alcohólica (ASH) o la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

10 En otra realización preferida, el alimento funcional puede ser cualquier alimento al que se le ha incorporado una cantidad de necrostatina-1, preferiblemente necrostatina-1 base libre, en cantidad suficiente para mostrar efecto protector, como por ejemplo cualquier bebida no alcohólica, cereal, producto azucarado con glucosa y/o fructosa, producto de bollería o panadería, o cualquier producto de soja. Así mismo, la bebida no alcohólica puede ser un producto lácteo, refresco, zumo o combinación de estos.

15 En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso del alimento funcional descrito anteriormente en esta solicitud de patente para prevenir la esteatohepatitis en un individuo con propensión a padecer esta enfermedad. Preferiblemente, este individuo es obeso, diabético y/o alcohólico.

20 Los alimentos funcionales de la presente invención se pueden fabricar siguiendo métodos habituales en la industria alimentaria.

25 Así mismo, la presente invención también se refiere a un método de prevención y/o tratamiento de la esteatohepatitis, en particular esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de necrostatina-1 tal como se ha definido en esta solicitud de patente, preferiblemente necrostatina-1 base libre.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

30 Figura 1a: Representación de los niveles de transaminasas en ratones alimentados con dieta regular (ctrl), ratones alimentados con dieta deficiente en colina y metionina (MCD) y ratones alimentados con dieta deficiente en colina y metionina y tratados con necrostatina-1 (MDC+Nec-1).

35 Figura 1b: Representación de los niveles de transaminasas en ratones alimentados con dieta deficiente en colina y metionina (MCD, +) o dieta regular (MCD, -), según sean tratados con necrostatina-1 (Nec-1) y/o antioxidante mimético de la superóxido dismutasa (MnTBAP).

Figura 2a, 2b y 2c: Cortes histológicos de hígado de ratón alimentados con dieta control (figura 2a), con dieta MCD (figura 2b) y con dieta MCD + necrostatina-1 (figura 2c).

40 Figura 3. Representación de niveles de muerte celular de hepatocitos primarios de ratón control (ctrl), tratados con 3-hidroxi-4-pentenoato (HP), antimicina A (AA) y MnTBAP (HP+AA+MnTBAP), y tras protección con necrostatina-1 (HP+AA+MnTBAP+Necrostatin).

EJEMPLOS

45 Ejemplo 1:

50 Se partió de un grupo de 20 ratones, acondicionados a sus jaulas y en igualdad de condiciones de luz, agua, temperatura y sin diferencias en el peso corporal. La mitad fue alimentada con dieta regular (control) y a la otra mitad se le administró una dieta deficiente en colina y metionina (MCD), como modelo nutricional de esteatohepatitis. De forma aleatoria la mitad de los animales con dieta regular y mitad con dieta MCD, recibieron una terapia con necrostatina-1 (administración por inyección intraperitoneal, dos veces al día, a una dosis de 1,65 mg/Kg peso corporal de ratón). Tras quince días, los animales fueron sacrificados y se recogieron los pesos corporales y del acino hepático, así como sangre y tejido hepático para procesar en ensayos posteriores.

55 Los ratones sometidos a dieta MCD presentaron daño hepático con una elevación de los niveles de transaminasas (ocho-nueve veces por encima de sus controles), el tratamiento con necrostatina-1 redujo significativamente los niveles de transaminasas (daño hepático) a la vez que redujo la inflamación y la fibrosis observada en el modelo de esteatohepatitis (ver figuras 1 y 2).

60 La esteatohepatitis cursa con un importante aumento del anión superóxido (especie muy tóxica derivada del oxígeno molecular). Un tratamiento conocido para eliminar éste metabolito es el empleo de antioxidantes, como los miméticos de la superóxido dismutasa, que dismutan el anión superóxido y lo convierten en agua peroxidada. Paradójicamente este tratamiento (MnTBAP, mediante inyección intraperitoneal, dos veces al día, a dosis de 10

µg/Kg masa corporal de ratón), indujo un daño aún mayor en el tejido hepático (niveles de transaminasas de casi veinte veces las normales) debido a la disminución del GSH mitocondrial, daño que se previno en un 50% al utilizar necrostatina-1.

- 5 Se realizaron tinciones con hematoxilina/eosina a partir de cortes histológicos de hígado de ratón alimentados con dieta control, MCD y MCD con necrostatina-1. Las histologías mostraron reducción de inflamación y la fibrosis en el modelo de esteatohepatitis tras el tratamiento con necrostatina-1, ver figuras 2a, 2b y 2c.

Ejemplo 2:

- 10 Hepatocitos primarios de ratón en cultivo fueron tratados con 3-hidroxi-4-pentenoato (HP, 1 mM) y antimicina A (AA, 10 µM), para inducir disminución de los niveles de glutatión y producción mitocondrial de anión superóxido como se observa durante la esteatohepatitis, y con MnTBAP (50 µM), mostrando elevada muerte celular (alrededor de 70% de muerte medida con tripan blue a las 24 h de incubación). La administración de
- 15 necrostatina-1 (10 µM) protegió significativamente a los hepatocitos frente al tratamiento (HP+AA+MnTBAP+Necrostatin-1), ver figura 3.

REIVINDICACIONES

1. Uso de necrostatina-1 para fabricar una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la esteatohepatitis.
- 5 2. Uso de necrostatina-1 según la reivindicación 1, para prevenir la esteatohepatitis en un individuo con propensión a padecer esta enfermedad.
3. Uso de necrostatina-1 según la reivindicación 2, para prevenir la esteatohepatitis en un individuo obeso, diabético y/o alcohólico.
- 10 4. Uso de necrostatina-1 para fabricar una composición nutracéutica para prevenir la esteatohepatitis.
5. Uso de necrostatina-1 según la reivindicación 4, para prevenir la esteatohepatitis en un individuo con propensión a padecer esta enfermedad.
- 15 6. Uso de necrostatina-1 según la reivindicación 5, para prevenir la esteatohepatitis en un individuo obeso, diabético y/o alcohólico.
7. Alimento funcional que comprende necrostatina-1.
- 20 8. Alimento funcional según la reivindicación 7 para prevenir la esteatohepatitis en un individuo con propensión a padecer esta enfermedad.
- 25 9. Alimento funcional según la reivindicación 8 para prevenir la esteatohepatitis en un individuo obeso, diabético y/o alcohólico.

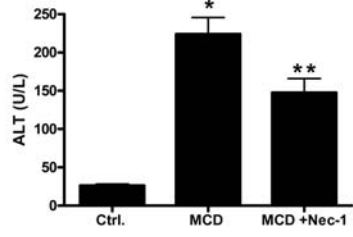


Fig. 1a

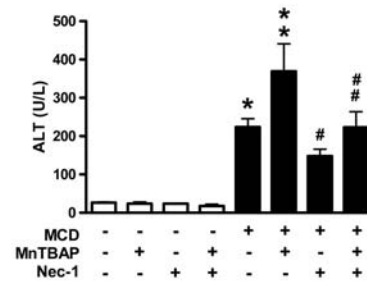


Fig. 1b

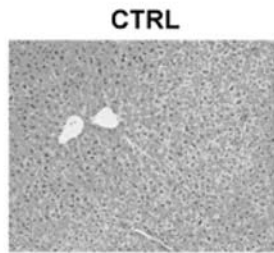


Fig. 2a

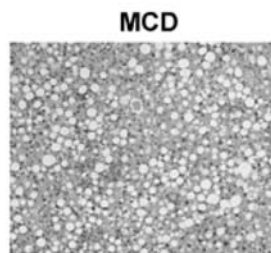


Fig. 2b

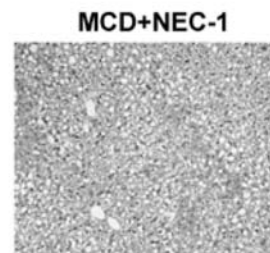


Fig. 2c

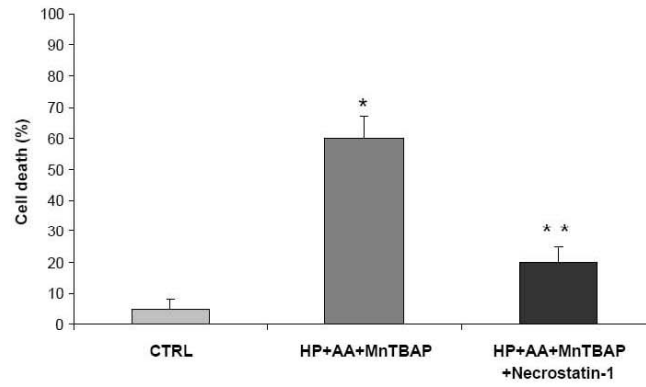


Fig. 3



- ②¹ N.º solicitud: 201230461
②² Fecha de presentación de la solicitud: 28.03.2012
③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: **A61K31/4178** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	FORTES GUILHERME B et al. Heme induces programmed necrosis on macrophages through autocrine TNF and ROS production. Blood MAR 8 2012 03.2012 VOL: 119 No: 10 Págs: 2368-2375 ISSN 0006-4971(print) ISSN 1528-0020(electronic) Doi: doi:10.1182/blood-2011-08-375303.	7-9
A		1-6
X	SMITH CHRISTOPHER C T et al. Necroptosis, necrostatins and tissue injury. Journal of cellular and molecular medicine England Sep 2011 09.2011 VOL: 15 No: 9 Págs: 1797-1806 ISSN 1582-4934 (Electronic) Doi: doi:10.1111/j.1582-4934.2011.01341.x pubmed:21564515.	7-9
A		1-6
A	WO 2005118587 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL et al.) 15.12.2005	1-6

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
20.09.2013

Examinador
J. Manso Tomico

Página
1/4

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

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, EMBASE, BIOSIS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 20.09.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-9	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-6	SI
	Reivindicaciones 7-9	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.

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	FORTES GUILHERME B et al. Heme induces programmed necrosis on macrophages through autocrine TNF and ROS production. Blood MAR 8 2012 03.2012 VOL: 119 No: 10 Págs: 2368-2375 ISSN 0006-4971(print) ISSN 1528-0020(electronic) Doi: doi:10.1182/blood-2011-08-375303.	29.02.2012
D02	SMITH CHRISTOPHER C T et al. Necroptosis, necrostatins and tissue injury. Journal of cellular and molecular medicine England Sep 2011 09.2011 VOL: 15 No: 9 Págs: 1797-1806 ISSN 1582-4934 (Electronic) Doi: doi:10.1111/j.1582-4934.2011.01341.x pubmed:21564515.	31.08.2011
D03	WO 2005118587 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL et al.)	15.12.2005

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

La presente invención divulga el uso de la necrostatina-1 para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir la esteatohepatitis. Las reivindicaciones 1-6 caracterizan el uso y las reivindicaciones 7-9 caracterizan un alimento funcional que comprenda necrostatina-1.

D01 divulga el efecto citotóxico que tiene la liberación del grupo hemo sobre los macrófagos, causando su muerte con las características de la necrosis programada. Además, hay una gran evidencia de que el hemo libre participa en la patogénesis de la malaria y sepsis. La muerte celular inducida por hemo también podría afectar a la capacidad de controlar infecciones intracelulares. Por tanto, es obvio pensar que se produciría el bloqueo de las vías relacionadas con los efectos citotóxicos de hemo aplicando terapias basadas en el uso de la necrostatina.

D02 describe el papel que tiene la necrostatina 1 en evitar la muerte celular que se produce en distintas enfermedades neurodegenerativas (tabla 1) actuando sobre el proceso denominado "necroptosis" de las células del sistema nervioso central cuando se producen anomalías en el mecanismo de la peroxidación y en concreto en los niveles de GSH. Los daños inducidos por el grupo hemo libre fue asociado con la depleción intracelular de GSH. Este estudio concluye que la necrostatina-1 bloquea el daño oxidativo en estos casos.

D03 divulga distintas estructuras heterocíclicas similares a al compuesto denominado necrostatina.

La diferencia entre estos documentos y el objeto de la solicitud sería la enfermedad estudiada. Aunque el mecanismo por el cual actuaría la necrostatina en la prevención de la esteatohepatitis parecería estar basado en la prevención del daño oxidativo que sufre la célula, y en este sentido sería obvio ensayar el efecto de la necrostatina en pacientes o modelos animales de esteatohepatitis, ninguno de los documentos del estado de la técnica apuntan a que, para el experto en la materia, la solución fuese a ser efectiva en la prevención o tratamiento de la enfermedad. Por tanto, las reivindicaciones 1-6 serían nuevas e inventivas tal y como se menciona en los arts. 6 y 8 de la ley 11/1986.

Ninguno de los documentos del estado de la técnica divulga un alimento funcional conteniendo necrostatina-1, por lo que las reivindicaciones 7-9 serían nuevas tal y como se menciona en el art. 6 de la ley. Dado que son conocidos tanto la necrostatina como sus efectos terapéuticos, para el experto en la materia sería obvia la fabricación de un alimento funcional que aprovechara las propiedades del producto. Por tanto, las reivindicaciones 7-9 carecerían de actividad inventiva tal y como se menciona en el art. 8 de la ley.