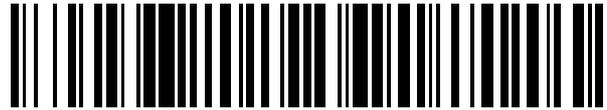


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 521**

21 Número de solicitud: 201531144

51 Int. Cl.:

**A23L 1/30** (2006.01) **A61P 15/08** (2006.01)  
**A23L 1/302** (2006.01)  
**A23L 1/304** (2006.01)  
**A61K 35/747** (2015.01)  
**A61K 33/04** (2006.01)  
**A61K 31/4045** (2006.01)  
**A61K 31/047** (2006.01)  
**A61K 31/525** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**31.07.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**10.11.2015**

71 Solicitantes:

**FERTYPHARM, S.L. (100.0%)**  
**Josep Tarradellas, 84 4º 2ª**  
**08029 Barcelona ES**

72 Inventor/es:

**COSTILLAS PÉREZ, Robert y**  
**DELPUEYO VERNIOL, Ángel**

74 Agente/Representante:

**MARQUÉS MORALES, Juan Fernando**

54 Título: **Complemento alimenticio para la fertilidad femenina**

57 Resumen:

Complemento alimenticio para la fertilidad femenina que comprende una asociación de Mio-Inositol y D-Chiro-Inositol, Ácido fólico, Selenio, Melatonina y los agentes probióticos Lactobacillus Rhamnosus, Lactobacillus Plantarum y Lactobacillus Crispatus.

ES 2 550 521 A1

## DESCRIPCIÓN

Complemento alimenticio para la fertilidad femenina

### **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de probióticos en la composición de complementos alimenticios destinados a mejorar la fertilidad femenina.

### 5 **Antecedentes de la invención**

Los Complementos Alimenticios son productos cuyo fin es complementar una dieta normal y consisten en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tienen un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada. Son comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras que deben tomarse en pequeñas  
10 cantidades unitarias.

No son medicamentos, mejoran el bienestar de la persona pero no curan ninguna enfermedad. Están destinados a personas con buena salud y no a enfermos por lo que no necesitan prescripción médica.

De entre la gran variedad de complementos alimenticios comercializados distinguimos los destinados a potenciar la fertilidad femenina, que tienen como finalidad por lo general la mejora de la calidad de los ovocitos y óvulos.  
15

La solicitud de patente internacional WO 03/086080 describe un complemento alimenticio que, mejora el equilibrio hormonal mediante el aumento de la hormona luteinizante (LH) y la liberación de progesterona y, por tanto, frecuencia de la ovulación. También incluye vitaminas  
20 C y E, té verde, y selenio, antioxidantes que ayudan a mejorar la salud reproductiva en general. Otro elemento descrito es la L-arginina, que estimula los órganos reproductivos femeninos mediante la mejora de la circulación. Finalmente, el ácido fólico, vitaminas B6 y B12, el hierro, el zinc y el magnesio ayudan a promover la fertilidad de la mujer.

La patente francesa FR 0503998 describe un complemento alimenticio destinado a la fertilidad masculina y femenina que comprende entre otros Vitaminas del grupo B, Cinc en forma de sales o complejos, Selenio y Ácidos grasos insaturados.  
25

Las vitaminas del grupo B durante el embarazo influyen en el desarrollo del sistema nervioso y la formación de los glóbulos rojos del feto. La vitamina B2 previene el bajo peso al nacimiento y defectos congénitos. La vitamina B6 es importante para el metabolismo de aminoácidos y  
30 carbohidratos, tiene un papel fundamental en el desarrollo del sistema nervioso central y en

la formación de compuestos relacionados con la hemoglobina, por lo que su ingesta durante el embarazo y la lactancia previene anomalías neurológicas y del comportamiento en el recién nacido. También se ha observado que los suplementos con vitamina B6 reducen las náuseas y los vómitos durante el embarazo. La vitamina B12 previene defectos del tubo neural en el feto, así como abortos espontáneos y preeclampsia en la gestación.

El Selenio es un oligoelemento esencial, que debe de ser ingerido con la dieta. El organismo solo precisa Selenio en pequeñas cantidades. La principal función del Selenio es la de contribuir en la producción de los enzimas antioxidantes, los cuales juegan un papel importante en la prevención del daño celular.

Otros elementos utilizados en complementos alimenticios para la fertilidad femenina son la melatonina, el ácido fólico y los isómeros mio-inositol y D-Chiro-Inositol.

La melatonina es una hormona que se encuentra de forma natural en el cuerpo. Es sintetizada a partir del triptófano y se produce principalmente en la glándula pineal. Participa en una gran variedad de procesos celulares, neuroendocrinos y neurofisiológicos.

Una de las características más sobresaliente respecto a la síntesis de melatonina es su variabilidad a lo largo del ciclo de 24 horas, y su respuesta precisa a cambios en la iluminación ambiental.

En el terreno de la fertilidad, se ha demostrado que existen varios factores que pueden afectar la calidad de ovocitos y por lo tanto el resultado del embarazo en los ciclos de reproducción asistida. La presencia de Melatonina y mio-inositol en el líquido folicular se correlaciona positivamente con la calidad de los ovocitos y la maduración de los mismos.

El mio-inositol es el isómero de mayor actividad biológica. Este compuesto es importante en la composición de lípidos de membrana. La ingesta de Mio-inositol ha demostrado que mejora la sensibilidad a la insulina reduce los niveles de insulina plasmática y restaura la ovulación. A nivel del ovocito, el Mio-inositol parece tener un papel en su maduración y es un marcador de buena calidad ovocitaria.

El D-chiro-Inositol es un importante mensajero en la transmisión de la señal de la insulina que se puede obtener mediante la conversión del Mio-Inositol, gracias a una enzima, la epimerasa.

El D-chiro-inositol tiene un marcado efecto en el síndrome de ovario poliquístico, una de las principales causas de infertilidad femenina.

La resistencia a la insulina juega un papel clave en la fisiopatología del Síndrome de Ovarios Poliquísticos. Una deficiencia en un mediador específico, que contiene D-chiro-inositol puede contribuir a la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

5 El tratamiento con D-chiro-inositol mejora la sensibilidad a los efectos de la insulina sobre la glucosa y el metabolismo de los lípidos, además de mejorar las manifestaciones clínicas y bioquímicas.

10 La mejora a la tolerancia a la glucosa permite disminuir los andrógenos séricos y mejoraron la ovulación. Por lo tanto, la terapia con D-chiro-inositol se ha demostrado efectiva para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, ofreciendo beneficios metabólicos y ginecológicos y facilitando el proceso reproductivo de las mujeres que sufren este síndrome.

El ácido fólico es un tipo de vitamina del grupo B. Es la forma artificial del folato que se encuentra en suplementos y en los alimentos. El ácido fólico es hidrosoluble y las cantidades sobrantes se excretan por la orina. Por lo tanto, el ácido fólico no se acumula en el organismo, y en consecuencia es necesario recibir un aporte continuo.

15 El ácido fólico contribuye al trabajo celular y al crecimiento de los tejidos. La ingesta adecuada de ácido fólico antes y durante el embarazo ayuda a prevenir ciertas anomalías congénitas, o alteraciones como la anemia.

20 Los componentes de estos complementos alimenticios tienen una finalidad centrada en la mejora del proceso reproductivo de las mujeres, sin embargo una de las posibles causas de infertilidad es la actuación de microorganismos oportunistas como las bacterias Escherichia Coli y Gardnerella vaginalis o el hongo Candida Albicans presentes en la zona vaginal.

No se han descrito formulaciones de complementos alimenticios destinados a la mejora de la fertilidad femenina que incorporen probióticos.

### **Descripción de la invención**

25 La invención se refiere un complemento alimenticio para la fertilidad femenina que incluye probióticos con la finalidad de preservar el medio genital femenino de microorganismos que pueden afectar al desarrollo de los ovocitos y óvulos.

El nuevo complemento alimenticio comprende una asociación de:

30 a) Una mezcla constituida por los isómeros Mio-Inositol y D-Chiro-Inositol, Ácido fólico, Selenio y Melatonina.

- b) Una mezcla de agentes probióticos constituida por *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Plantarum* y *Lactobacillus Crispatus*.

La primera mezcla tiene objeto la mejora de calidad de los ovocitos y óvulos, mientras que la segunda está destinada preservar el medio genital femenino de microorganismos que pueden afectar al desarrollo de los ovocitos y óvulos.

Los Lactobacilos son microorganismos frecuentes en la flora vaginal femenina de mujeres sanas, y comprenden el 70% de los microorganismos en este tejido. La vagina es un ecosistema delicado, donde los lactobacilos producen ácido láctico, y peróxido de hidrogeno, con el fin de proteger a la vagina de infecciones de otros microorganismos.

El *Lactobacillus Plantarum* ejerce mediante tres mecanismos diferentes, un proceso que evita la colonización por parte de las bacterias *Escherichia Coli*.

Por un lado excluye de la zona vaginal la bacteria *E. Coli*, mediante su presencia y capacidad de adherencia de esperma. Por otro, compite con la flora de *E. Coli*, por lo que no permite su crecimiento. Finalmente por un mecanismo físico desplaza las colonias de *E. Coli* de la mucosa, al tener el *Lactobacillus Plantarum* mayor afinidad por los receptores que la bacteria *E. Coli*.

El *Lactobacillus Rhamnosus*, compite con otros microorganismos oportunistas como son el hongo *Candida Albicans* o la bacteria *Gardnerella vaginalis*. Este prebiótico restaura la microflora vaginal fisiológica, inhibiendo las infecciones vaginales recurrentes que pueden interferir en la capacidad reproductiva de la mujer.

El *Lactobacillus Crispatus*, que aparece de forma dominante en la mucosa vaginal, ayuda a mantener el estado de salud de la misma, y a generar una barrera esencial que contribuye al proceso normal de reproducción, así como a prevenir el desarrollo de infecciones sexuales y el desarrollo de cáncer ginecológico.

El *Lactobacillus Crispatus* actúa mediante la inhibición de moléculas proinflamatorias. También favorece la producción de determinadas interleukinas como IL-8, y regula la inmunidad epitelial innata de la mucosa vaginal de forma específica. Esto permite una protección adicional de la función del epitelio vaginal, especialmente en presencia de productos de higiene femenina que alteran el equilibrio de esta mucosa. De esta forma se confiere una inmunidad específica al huésped de estos probióticos.

5 El complemento alimenticio está formulado para administrarse por vía oral, por lo tanto, puede presentarse en forma de cápsula, comprimido, granulado, ventajosamente en forma de cápsula o sobre. Si el complemento alimenticio se presenta en forma de cápsula blanda o cápsula, la envuelta de dichas cápsulas blandas o dichas cápsulas puede contener especialmente gelatina animal, como gelatina de pescado, glicerina o un material de origen vegetal, como un derivado de celulosa o de almidón, o una proteína vegetal. Si el complemento alimenticio se presenta en forma de cápsula, comprimido o granulado, la mezcla de activos puede fijarse en un soporte polvoriento, como sílice, celulosa y maltodextrina.

10 El complemento alimenticio de la invención responde preferiblemente a la siguiente composición ponderal:

Para una cápsula/sobre

- Mio-Inositol 1950 - 2010 mg
- D-Chiro-Inositol 195 - 210 mg
- Ácido fólico 0,1 – 0,2 mg
- 15 - Selenio 0,08 - 0,15 mg
- Melatonina 0,5 – 1,1 mg
- Lactobacillus Plantarum  $5 \times 10^{10}$  UFC
- Lactobacillus Crispatus  $5 \times 10^{10}$  UFC
- Lactobacillus Rhamnosus  $5 \times 10^{10}$  UFC

20

REIVINDICACIONES

1ª.- Complemento alimenticio para la fertilidad femenina caracterizado porque comprende una asociación de:

- 5
- a) Una mezcla constituida por los isómeros Mio-Inositol y D-Chiro-Inositol, Ácido fólico, Selenio y Melatonina.
  - b) Una mezcla de agentes probióticos constituida por Lactobacillus Rhamnosus, Lactobacillus Plantarum y Lactobacillus Crispatus.

2ª.- Complemento alimenticio para la fertilidad femenina según reivindicación primera caracterizado porque comprende por cápsula o sobre:

- 10
- 1950 - 2010 mg de Mio-Inositol
  - 195 - 210 mg de D-Chiro-Inositol
  - 0,1 – 0,2 mg de Ácido fólico
  - 0,08 - 0,15 mg de Selenio
  - 0,5 – 1,1 mg de Melatonina
- 15
- $5 \times 10^{10}$  UFC de Lactobacillus Plantarum
  - $5 \times 10^{10}$  UFC de Lactobacillus Crispatus
  - $5 \times 10^{10}$  UFC de

3ª Uso de los probióticos Lactobacillus Rhamnosus, Lactobacillus Plantarum y Lactobacillus Crispatus para preparar un complemento alimenticio para la fertilidad femenina.

20



- ②① N.º solicitud: 201531144  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 31.07.2015  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	US 20140205618 A1 (MENEAR et al.) 24.07.2014, párrafos 2,40,41,49,50,53.	3
Y	US 20100166721 A1 (MASRI) 01.07.2010, párrafos 13,15,18,50.	3
Y	FertileCM. En: The fertileCM formula. 21.10.2011. Recuperado de Internet [en línea] [recuperado el 29.10.2015] <a href="http://www.fertilecm.com/formula.htm">http://www.fertilecm.com/formula.htm</a>	3
Y	US 20020044926 A1 (REID et al.) 18.04.2002, párrafos 8,9,41; tabla 5; reivindicaciones 1,2,3,5.	3
A	FertilDetox. En: How it works. 01.03.2012. Recuperado de Internet [en línea] [recuperado el 29.10.2015] <a href="http://www.fertiledetox.com/how-it-works.HTML">http://www.fertiledetox.com/how-it-works.HTML</a>	3
A	RIZZO, P. et al. Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial. European Review for Medical and Pharmaceutical Sciences, 2010, vol. 14, páginas 555-561.	1,2
A	COLANZINGARI S. et al. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. Arch Gynecol. Obstet., 2013, vol. 288 (6), páginas 1405-1411.	1,2

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  
29.10.2015

Examinador  
A. I. Polo Diez

Página  
1/5

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A23L1/30** (2006.01)  
**A23L1/302** (2006.01)  
**A23L1/304** (2006.01)  
**A61K35/747** (2015.01)  
**A61K33/04** (2006.01)  
**A61K31/4045** (2006.01)  
**A61K31/047** (2006.01)  
**A61K31/525** (2006.01)  
**A61P15/08** (2006.01)

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

A23L, A61K, A61P

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, BD-TXE, BIOSIS, MEDLINE, HCAPLUS, INTERNET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.10.2015

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-3	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1, 2	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 3	<b>NO</b>

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	US 20140205618 A1 (MENEAR et al.)	24.07.2014
D02	US 20100166721 A1 (MASRI)	01.07.2010
D03	FertileCM	2011
D04	US 20020044926 A1 (REID et al.)	18.04.2002
D05	FertilDetox	2012
D06	RIZZO, P. et al.	2010
D07	COLANZINGARI S. et al.	2013

**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**

El objeto de la invención, según la primera reivindicación, es un **complemento alimenticio** para la **fertilidad femenina** que comprende:

una mezcla de mio-inositol, d-chiro-inositol, ácido fólico, selenio y melatonina y  
una mezcla de las bacterias probióticas: *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus* y *L. crispatus*.

La segunda reivindicación, dependiente de la primera, señala las cantidades adecuadas de cada ingrediente de la composición anterior.

También es objeto de la invención, según la tercera reivindicación, **el uso de** los probióticos *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus rhamnosus* para preparar **un complemento alimentación** para la fertilidad femenina.

En el informe sobre el estado de la técnica se citan documentos que describen suplementos para la fertilidad femenina que incluyen probióticos, en concreto del género *Lactobacillus*:

El documento D01 se refiere a complementos alimenticios que aumentan la fertilidad tanto **femenina** y masculina reduciendo el cortisol. Estos complementos incluyen **bacterias lácticas**, además de otros ingredientes como minerales, inositol, antioxidantes, otros probióticos, etc. Las bacterias lácticas son importantes para mantener la salud, en general, y en particular, para mejorar la digestión y disminuir el cortisol. Entre los posibles probióticos se menciona *Lactobacillus plantarum* (párrafos 2, 40, 41, 49, 50, 53)

También son conocidos el "FertileCM" (ver documento D03) que incluye bacterias del género *Lactobacillus* con objeto de mantener la vagina en condiciones saludables, y el complemento "FertileDetox" (ver documento D05), apropiado para mejorar la fertilidad de hombres y/o mujeres, que incluye además de selenio y ácido fólico, bacterias lácticas, como *Lactobacillus rhamnosus*.

Otros suplementos alimenticios utilizados para aumentar la fertilidad femenina no incluyen probióticos. Por ejemplo, el documento D06 es un artículo en el que se utiliza la combinación de mio-inositol (2 g), ácido fólico (200 mg) y melatonina (3 mg) administrados por vía oral dos veces al día a mujeres comprobándose que mejora la calidad de los oocitos y, que por lo tanto, dicha combinación es beneficiosa para la fertilidad femenina.

En cuanto al documento D07 demuestra que la combinación de D-chiro inositol (32 mg) y mio-inositol (550 mg) dos veces al día es mejor que la utilización de mio-inositol solo como complemento para la fertilidad femenina.

Por último, los documentos D02 y D04 divulgan composiciones para administración oral que contienen especies de *Lactobacillus* solas o mezcladas. Las composiciones del documento D02 se utilizan para normalizar la flora intestinal y las del documento D05 para normalizar la flora vaginal. En ambos casos se nombran las 3 especies de *Lactobacillus* presentes en la reivindicación 3 de la solicitud (ver párrafos 13, 15, 18, 50 de D02 y párrafos 8, 9, 41; tabla 5; reivindicaciones 1, 2, 3, 5 de D04)

**Novedad y actividad inventiva (art. 6.1 y 8.1 de la L.P)**

1. Uso de los probióticos *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus rhamnosus* para preparar un complemento alimentación para la fertilidad femenina (reivindicación 3)

Ninguno de los documentos mostrados en el estado de la técnica utiliza una mezcla de los tres probióticos mencionados en la reivindicación 3 para preparar un complemento alimenticio para la fertilidad femenina, por lo que dicha reivindicación cumple el requisito de novedad.

Sin embargo, hay varios documentos (D01, D03 y D05) que divulgan el uso de probióticos y, en particular, especies del género *Lactobacillus*, solas o mezcladas con otros probióticos, en complementos alimenticios para aumentar la fertilidad femenina. Además, dos de las especies que se nombran en la reivindicación 3 ya han sido utilizadas para este fin (*L. plantarum* y *L. rhamnosus*). Estas bacterias lácticas actúan ya sea mejorando el estado del intestino o de la vagina, redundando en ambos casos en un aumento de la fertilidad.

Una vez que se conoce el uso de bacterias lácticas en suplementos alimenticios para mejorar la fertilidad femenina, vía la mejora de la salud intestinal o vaginal, la utilización de la mezcla concreta de la reivindicación 3 es simplemente una selección arbitraria de entre las posibilidades de que dispone un experto en la materia en base al conocimiento de los documentos D02 o D04, donde se citan, además de otras, las tres especies de *Lactobacillus* de la reivindicación como adecuadas para mantener una flora saludable en el intestino o en la vagina.

En ausencia de un efecto técnico probado ligado a la utilización conjunta de las especies concretas de la reivindicación 3, se considera que la utilización de estas tres especies en una mezcla se desprende de la combinación de documentos D01 y D02 o D03 y D04, y por tanto, que la reivindicación 3 carece de actividad inventiva.

2. Complemento alimenticio (reivindicaciones 1-2).

En cuanto a la composición de la reivindicación 1, ninguno de los documentos muestra una combinación de todos los ingredientes de dicha composición, por lo que dicha composición es nueva.

El documento más cercano del estado de la técnica se puede considerar el D06 ya que tiene más ingredientes en común con la composición de la solicitud (mio-inositol, ácido fólico y melatonina).

La diferencia entre la primera reivindicación de la solicitud y la composición del documento D06 no es sólo la presencia de bacterias lácticas sino también de D-chiro-inositol.

Aunque ambos ingredientes han mostrado por separado su eficacia en el aumento de la fertilidad (ver también documento D07), no se puede considerar que la combinación de todos los ingredientes presentes en la composición de la reivindicación 1, sea evidente a la luz de los documentos descritos en el estado de la técnica.

Por lo tanto, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad y actividad inventiva. De la misma manera, la reivindicación dependiente 2 es nueva e inventiva.