

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 013 129**

51 Int. Cl.:

A61K 36/064 (2006.01)

A61K 36/9066 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2021 PCT/FR2021/050864**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.11.2021 WO21234271**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2021 E 21732475 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024 EP 4153203**

54 Título: **Composiciones y combinaciones destinadas a personas que padecen endometriosis**

30 Prioridad:

19.05.2020 FR 2005097

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.04.2025

73 Titular/es:

**GYNOV (100.00%)
2 bis, Rue Sauteyron
33000 Bordeaux, FR**

72 Inventor/es:

MOUSSET, PIERRE-YVES

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 013 129 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y combinaciones destinadas a personas que padecen endometriosis

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo de la salud, y más particularmente, se refiere al tratamiento y a la gestión de la endometriosis, así como a los síntomas y trastornos asociados a la endometriosis.

10 **Antecedentes de la técnica**

La endometriosis se define por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Este tejido se puede encontrar, en particular, en las paredes del útero, en las trompas de Falopio, en los ovarios, en los ligamentos uterosacros, y también, en la vejiga y el colon. En un mismo paciente, pueden verse afectados varios órganos. En casos poco frecuentes, también puede haber lesiones de endometriosis en órganos situados lejos del útero, por ejemplo en los pulmones. Este tejido extrauterino tiene las mismas características que las del endometrio y se comporta de la misma forma bajo la influencia de las hormonas ováricas. En este caso, el sangrado menstrual no tiene salida al exterior del cuerpo. Los problemas que provoca esta sangre atrapada, que provoca la inflamación de los tejidos adyacentes, son diversos: lesiones, quistes, adherencia entre órganos.

En una persona que padece endometriosis, se pueden observar así lesiones nodulares superficiales en la superficie de los ovarios o del peritoneo, quistes ováricos (endometriomas) pero también nódulos profundos que invaden áreas tales como el área rectovaginal, la vejiga y los ligamentos uterosacrales y adherencias que afectan a la pelvis, lo que puede conducir a una pelvis congelada.

La endometriosis es polimórfica: el daño orgánico y los síntomas y trastornos asociados varían mucho de una persona a otra. Existe una clasificación que permite clasificar la endometriosis en 4 estadios según el número de lesiones y los órganos afectados. A pesar de ello, no existe una correlación clara entre el estadio de la endometriosis (I-IV) y su impacto en la fertilidad y el dolor asociado.

En efecto, los principales síntomas y trastornos asociados a la endometriosis son el dolor y la infertilidad. El síntoma principal es el dolor pélvico recurrente que a veces es muy agudo, en particular durante la menstruación (dismenorrea). Esta naturaleza cíclica sugiere la enfermedad. De hecho, las lesiones son sensibles a las hormonas femeninas y se comportan como tejido uterino. Por lo tanto, las lesiones proliferarán, sangrarán y dejarán cicatrices fibrosas con cada ciclo menstrual. En algunas pacientes, la inervación significativa de las lesiones podría contribuir al dolor extremo que a veces se experimenta. Fuera del período de las reglas, las pacientes también pueden sufrir durante la ovulación, durante las relaciones sexuales (dispareunia) o al orinar o defecar.

El segundo síntoma son los problemas de fertilidad. En efecto, una parte importante de las pacientes que padecen endometriosis presentan subfertilidad o infertilidad.

La endometriosis también es una patología frecuente, que tiene un impacto socioeconómico muy importante. Esta patología afecta al menos entre un 10 y un 15 % de las mujeres. En Francia, según un estudio del INSEE (2014), entre 2,1 y 4,2 millones de mujeres se verán afectadas por la endometriosis frente a 3 millones por cánceres y 2,7 millones por diabetes tipo 2.

La endometriosis puede afectar de manera muy significativa a la vida de las pacientes, particularmente por los dolores tan intensos que provoca y que pueden derivar en incapacidad temporal y absentismo y por infertilidad y dispareunias que perturban la vida privada y familiar. El coste de la endometriosis en Francia se estima en alrededor de 9.500 millones de euros al año, cifra que incluye tanto los costes directos (atención al paciente) como los indirectos que repercuten en la productividad (bajas por enfermedad). El número de hospitalizaciones relacionadas con la endometriosis también ha aumentado en + 7,5 % entre 2010 y 2013 (Petit, 2016).

La etiología de la endometriosis sigue siendo desconocida en la actualidad y no existe cura para la enfermedad.

El tratamiento de la endometriosis consiste en la gestión del dolor y de la infertilidad, así como en la estabilización de las lesiones. Además de los analgésicos (basados principalmente en la ingesta ocasional de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)), el tratamiento de primera línea es generalmente un tratamiento hormonal destinado a suprimir la menstruación y basado en la ingesta continua de un anticonceptivo oral de progestágeno (tipo desogestrel) o estroprogestágeno o el uso de un implante o dispositivo intrauterino (DIU) de progestágeno. Este tipo de tratamiento puede reducir el dolor asociado a la respuesta hormonal de las lesiones de endometriosis y puede estabilizar las lesiones, o incluso reducir ligeramente su tamaño. Sin embargo, no permite su total eliminación. Se pueden usar otros tratamientos para iniciar una menopausia artificial, pero estos tratamientos generalmente solo se prescriben durante un corto periodo de tiempo debido a sus efectos secundarios. Este tipo de tratamientos incluyen análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, siglas del inglés) (leuprolida, triptorelina) y antiandrógenos tales como

danazol, que se utilizan generalmente durante un período de 3 a 6 meses como máximo, por ejemplo, pre o posoperatoriamente.

5 En Francia, la gestión de primera línea de la infertilidad, se basa fundamentalmente en técnicas de reproducción asistida por fármacos, en particular, en la fecundación *in vitro*.

10 En caso de no poder tratar el dolor o la infertilidad con fármacos, o si los nódulos se vuelven demasiado invasivos, el tratamiento de segunda línea es la cirugía. A pesar de ello, la resección de las lesiones asociadas a la endometriosis puede ser delicada y muy invasiva, en particular, en áreas como el rectosigmoideo. También son frecuentes las recidivas después de una cirugía, en particular, por la imposibilidad de eliminar total o completamente las lesiones presentes.

15 Por lo tanto, en la actualidad, existe la necesidad de nuevas estrategias de gestión de las pacientes que padecen endometriosis.

Resumen de la invención

La invención es como se define en las reivindicaciones.

20 El objeto de la invención es una combinación de una levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, resveratrol y de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, para su uso en el tratamiento o la prevención de lesiones de endometriosis en una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis, por ejemplo, para ralentizar el desarrollo o para reducir las lesiones de endometriosis. La combinación de acuerdo con la invención, se puede usar además en el tratamiento o la prevención de uno o más
25 síntomas o trastornos asociados a la endometriosis, seleccionados del grupo que consiste en hipofertilidad, infertilidad, dolor pélvico, en particular, dismenorrea y dispareunia, dolor catamenial, en particular, a nivel urinario o intestinal, trastornos urinarios e intestinales, metrorragias, rectorragias, inflamación crónica peritoneal, hiperpermeabilidad intestinal, fatiga crónica y combinaciones de los mismos. La combinación de acuerdo con la invención, también puede usarse para normalizar la permeabilidad intestinal, modular el estado inmunitario, mantener la fertilidad y/o reducir el
30 estrés oxidativo en la persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis.

35 La levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, el resveratrol y el extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, pueden estar contenidos en una única composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria o distribuidos en varias composiciones farmacéuticas, nutracéuticas o alimentarias diferentes destinadas a administrarse simultánea o secuencialmente.

40 En determinadas realizaciones, la persona padece endometriosis y se ha sometido o se someterá a un tratamiento quirúrgico para la resección de las lesiones de endometriosis, un protocolo farmacológico de reproducción asistida médicamente, en particular, de fecundación *in vitro* y/o está en tratamiento anticonceptivo.

45 En otras realizaciones, la combinación de acuerdo con la invención, se incluye en un complemento alimentario, opcionalmente con una o más sustancias con fines fisiológicos o nutricionales seleccionadas preferentemente de vitaminas, oligoelementos, minerales, prebióticos, probióticos, antioxidantes, aminoácidos y sus combinaciones, y más preferentemente ácido fólico y ácido 5-metiltetrahidrofólico, vitamina B6, vitamina B12, cinc, magnesio, calcio, selenio, manganeso, inulina, fructo/galacto-oligosacáridos, goma arábiga, goma guar, inositol y sus combinaciones.

50 De acuerdo con un aspecto adicional, el objeto de la invención es una composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria, preferentemente en forma de un complemento alimentario, que comprende una combinación de levaduras *Saccharomyces cerevisiae*, resveratrol y un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, en las siguientes proporciones:

- de 1 a 50 % en peso de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii,
- de 10 a 50 % en peso de resveratrol,
- de 1 a 50 %, por ejemplo, de 1 % a 20 % o de 10 a 50 % en peso de extracto de cúrcuma que comprende al
55 menos un 15 % en peso de curcuminoides, por 100 % en peso de la suma total de resveratrol, curcumina y *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii o por 100 % en peso total de la composición, estando dicha composición preferentemente adaptada para su uso en la gestión de personas que padecen o que son susceptibles de padecer endometriosis.

60 Esta composición puede, asimismo, comprender uno o varios prebióticos; y/o vitaminas, minerales y/u oligoelementos; y/o polvos o extractos de plantas, frutas, legumbres, algas u hongos; y/o uno o varios probióticos, no siendo preferentemente dicho probiótico una bacteria del género *Lactobacillus*.

65 La composición de acuerdo con la invención, se puede presentar en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas duras, comprendiendo cada dosis unitaria:

- de 10 a 300 mg, preferentemente de 25 a 250 mg de resveratrol,
- de 1 mg a 300 mg o de 10 a 300 mg, preferentemente de 5 mg a 25 mg de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides o de 25 a 250 mg de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, y
- 5 - de 1×10^7 UFC a 1×10^{11} UFC, preferentemente de 1×10^8 UFC a 1×10^9 UFC de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad boulardii.

La composición puede comprender además inulina y cinc. Por ejemplo, La composición de acuerdo con la invención, puede caracterizarse por que se presenta en forma de dosis unitarias que comprenden:

- 10 - de 30 mg a 70 mg de resveratrol, preferentemente trans-resveratrol,
- de 5 a 25 mg de curcuminoides en forma de un extracto de cúrcuma asociado a una ciclodextrina,
- de 1×10^8 UFC a 1×10^{10} UFC, preferentemente de 2×10^8 UFC a 6×10^8 UFC, por ejemplo de 3×10^8 UFC a 5×10^8 UFC de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad boulardii,
- 15 - opcionalmente de 10 mg a 100 mg, preferentemente de 25 a 50 mg de inulina, y
- opcionalmente de 1 mg a 15 mg de cinc (Zn²⁺), preferentemente de 2 mg a 8 mg de cinc, introducido, por ejemplo, en forma de bisglicinato de cinc.

La invención también tiene por objeto, un kit farmacéutico, nutracéutico o alimentario que comprende la asociación de dos composiciones:

- una primera composición que comprende una levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad boulardii preferentemente en una cantidad de 1×10^7 UFC a 1×10^{11} UFC y
- 25 - una segunda composición que comprende resveratrol, preferentemente en una cantidad de 10 a 300 mg y un extracto de cúrcuma en una cantidad de 1 a 300 mg, por ejemplo de 10 a 300 mg, comprendiendo dicho extracto de cúrcuma al menos un 15 % en peso de curcuminoides, siendo dicho kit para su uso en personas que padecen o que son susceptibles de padecer endometriosis.

La combinación, composición o kit de acuerdo con la invención, se puede caracterizar además por que:

- 30 - el extracto de resveratrol se proporciona en forma de un extracto vegetal enriquecido en trans-resveratrol, por ejemplo, un extracto de hierba nudosa japonesa con un título de al menos 95 % en peso de trans-resveratrol y/o
- el extracto de cúrcuma comprende curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina, y/o
- 35 - el extracto de cúrcuma comprende al menos 55 %, preferentemente al menos 60 % en peso de curcumina con respecto al peso total de curcuminoides presentes en el extracto, y/o
- el extracto de cúrcuma está encapsulado en una ciclodextrina, preferentemente una gamma ciclodextrina, y/o

40 Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el crecimiento, el peso y los volúmenes de las lesiones de endometriosis murina a lo largo del tiempo. M (control): grupo tratado con una mezcla de resveratrol y extracto de cúrcuma; M1 (invención): grupo tratado con una mezcla de resveratrol, extracto de cúrcuma y *S. boulardii*; M2 (invención): grupo tratado con una mezcla de resveratrol, extracto de cúrcuma, *S. boulardii* y *L. acidophilus*.

45 La Figura 2 muestra la histología de las lesiones observadas tras el sacrificio (tinción con HE) para los diferentes grupos M, M1 y M2.

La Figura 3 muestra el estado inmunitario esplénico de los diferentes grupos después de 12 semanas (S12) de tratamiento - Linfocitos T. SIMULADO (control) corresponde a los animales pseudo-operados; M (control): grupo tratado con una mezcla de resveratrol y extracto de cúrcuma; M1 (invención): grupo tratado con una mezcla de resveratrol, extracto de cúrcuma y *S. boulardii*; M2 (invención): grupo tratado con una mezcla de resveratrol, extracto de cúrcuma, *S. boulardii* y *L. acidophilus*.

La Figura 4 muestra el estado inmunitario esplénico de los diferentes grupos después de 12 semanas (S12) de tratamiento - Linfocitos B y macrófagos. SIMULADO corresponde a los animales pseudo-operados;

M (control): grupo tratado con una mezcla de resveratrol y extracto de cúrcuma;

55 M1 (invención): grupo tratado con una mezcla de resveratrol, extracto de cúrcuma y *S. boulardii*; M2 (invención): grupo tratado con una mezcla de resveratrol, extracto de cúrcuma, *S. boulardii* y *L. acidophilus*.

La Figura 5 muestra el efecto sobre la zonulina, la interleucina 6 (IL6), el TNF α y los productos proteicos de oxidación avanzada (AOPP, siglas del inglés). SIMULADO (control) corresponde a los animales pseudo-operados; M (control): grupo tratado con una mezcla de resveratrol y extracto de cúrcuma; M1 (invención): grupo tratado con una mezcla de resveratrol, extracto de cúrcuma y *S. boulardii*; M2 (invención): grupo tratado con una mezcla de resveratrol, extracto de cúrcuma, *S. boulardii* y *L. acidophilus*.

Descripción detallada de la invención

Las referencias a métodos de tratamiento en la presente descripción, deben interpretarse como referencias a combinaciones y composiciones según la presente invención, para su uso en un método de tratamiento terapéutico de una persona.

5 La endometriosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de endometrio ectópico que forma lesiones quísticas en los ovarios y en la cavidad peritoneal. Se sabe poco sobre la fisiopatología de esta enfermedad. Estudios recientes sugieren que la endometriosis es una enfermedad inmunitaria, inflamatoria dependiente de estrógenos o incluso autoinmunitaria (Ahn, 2016; Khan, 2010; Lin, 2016; Malutan, 2015). También se ha sugerido que una disbiosis y/o una hiperpermeabilidad intestinal y vaginal, así como el estrés oxidativo, pueden tener un impacto en la progresión de la enfermedad (Baker, 2017; Laschke, 2015; Puca, 2017; Ito, 2017; Scutiero, 2017).

15 Los inventores han demostrado sorprendentemente que la administración combinada de una levadura *Saccharomyces cerevisiae*, resveratrol y un extracto de cúrcuma (*Curcuma longa*) permitía ralentizar significativamente la progresión de las lesiones de endometriosis en un modelo animal de endometriosis, con respecto a animales de control y a animales tratados con una combinación de resveratrol y un extracto de cúrcuma y ello después de 12 semanas de tratamiento.

20 Los inventores también han demostrado que esta combinación de agentes activos permite modular el estado inmunitario aumentando la proporción de macrófagos de tipo 1 con respecto a los macrófagos de tipo 2. Tal efecto no se observó en animales de control o tratados con la combinación de resveratrol y un extracto de cúrcuma.

25 Por tanto, los inventores han demostrado que los tres principios activos de acuerdo con la invención, concretamente la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, el resveratrol y el extracto de cúrcuma, ejercen una acción sinérgica que permite detener o incluso provocar la regresión de las lesiones de endometriosis y modular el estado inmunitario en el paciente enfermo.

30 Los inventores también han demostrado que la administración combinada de resveratrol, del extracto de cúrcuma y de una levadura *Saccharomyces cerevisiae*, permitía disminuir la producción de citocinas proinflamatorias tales como el TNF α y la interleucina 6, así como el estrés oxidativo celular. Cabe destacar que esta combinación de principios activos también permitió reducir el nivel plasmático de zonulina, una proteína implicada en la hiperpermeabilidad intestinal, un biomarcador de reacciones inflamatorias de grado bajo.

35 En resumen, la administración combinada de resveratrol, de un extracto de cúrcuma y de una levadura *Saccharomyces cerevisiae*, permite prevenir o tratar, el desarrollo de las lesiones de endometriosis. Esta combinación de principios activos también permite modular el sistema inmunitario, en particular, orientar la proporción de los macrófagos M1/M2, y normalizar el estado inflamatorio a nivel peritoneal en la persona que padece endometriosis, en particular, reduciendo el estrés oxidativo y la permeabilidad intestinal.

40 Por tanto, la invención tiene por objeto el uso de resveratrol, de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % de curcuminoides y de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii en combinación, para tratar a una persona que padece endometriosis o es susceptible de padecer endometriosis. De forma más precisa, la invención se refiere al uso de resveratrol, de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % de curcuminoides y de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii en combinación, en el tratamiento o la prevención de la endometriosis o de uno de sus síntomas o trastornos asociados.

45 También se describe un método de tratamiento de una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis, que comprende la administración a dicha persona, de una dosis eficaz de resveratrol, de un extracto de cúrcuma y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. La invención también tiene por objeto un kit o una composición, preferentemente, farmacéutica, nutracéutica o alimentaria, que comprende la asociación de resveratrol, de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % de curcuminoides y de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, estando adaptada dicha composición o dicho kit a las personas que padecen o que son susceptibles de padecer endometriosis.

Definiciones generales

55 Como se utiliza en el presente documento, los términos "desorden", "anomalía" o "trastorno" son intercambiables y hacen referencia a un órgano, una parte, una estructura o un sistema corporal que funciona incorrectamente. Preferentemente, el término "trastorno" designa un trastorno de salud que, por ejemplo, perturba las funciones físicas o mentales normales.

60 Como se utiliza en el presente documento, una "composición farmacéutica" designa una preparación de uno o más de los agentes activos con otros componentes químicos opcionales tales como vehículos y/o excipientes fisiológicamente adecuados. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración del agente activo a un organismo. Las composiciones de la presente invención pueden presentarse en una forma adecuada para cualquier vía de administración o uso convencional. La composición farmacéutica generalmente comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se utiliza en el presente documento, las frases "*portador farmacéuticamente aceptable*" o "*excipiente farmacéuticamente aceptable*" o "*vehículo farmacéuticamente aceptable*", son intercambiables e incluyen cualquier compuesto o combinación de compuestos que los expertos en la materia saben que son útiles en la formulación de composiciones farmacéuticas o veterinarias. En el contexto de la presente invención, por "fisiológicamente aceptable" o "farmacéuticamente aceptable", se entiende cualquier medio o aditivo que no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del principio activo (en el presente documento, la combinación de resveratrol, extracto de cúrcuma y levadura *S. cerevisiae*), y que no sea excesivamente tóxico para la persona, a las concentraciones a las que se administra y/o que no produzca reacción adversa cuando se administra. Un vehículo, un portador o un excipiente fisiológicamente aceptable, puede ser adecuado para su administración a seres humanos y/o a animales (en particular a mamíferos).

El término "*fármaco*", como se utiliza en el presente documento, incluye fármacos para uso humano en medicina humana y se refiere a cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que proporcione un efecto terapéutico y/o beneficioso. El término "*fármaco*", utilizado en el presente documento, no se limita necesariamente a las sustancias que necesitan una autorización de comercialización, sino que puede comprender sustancias que pueden utilizarse en los cosméticos y en las composiciones nutracéuticas, por ejemplo, los complementos alimentarios.

El término "*nutracéutico*" se refiere a una composición o a un producto elaborado a partir de sustancias alimentarias, pero disponible en comprimido, polvo, poción u otras formas galénicas normalmente no asociadas a los alimentos, y que tiene un efecto fisiológico, beneficioso o protector contra las enfermedades o los trastornos humanos. Esta definición incluye, en particular, complementos alimentarios, ciertos alimentos para grupos específicos o sustitutos de comidas.

Por "*composición nutracéutica*" se entiende cualquier composición que comprenda ingredientes alimentarios, tales como macronutrientes, micronutrientes, plantas o extractos de plantas, o sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, destinadas a complementar la dieta de un ser humano con el fin de mejorar el estado nutricional de este último y así promover la buena salud. Como se contempla en el presente documento, los productos nutracéuticos son nutrientes aislados, complementos alimentarios o se incluyen en determinados alimentos destinados a grupos específicos. Por tanto, las composiciones nutracéuticas comprenden, por ejemplo, la combinación de acuerdo con la invención y, opcionalmente, un componente de calidad alimentaria, en particular, un aditivo o coadyuvante tecnológico.

En el presente documento, por "*complemento alimentario*" se entiende que es cualquier composición que se formula y administra por separado de otros alimentos y su objeto es complementar la ingesta nutricional de una persona, que tiene una forma farmacológicamente aceptable, en particular, en forma de cápsulas duras, comprimidos, cápsulas blandas, sobres, bolsitas alargadas (*stick-packs*), jarabes, soluciones bebibles acondicionadas en ampollas, cuentagotas, o cualquier otra forma adaptada bien conocida por el experto en la materia.

En el presente documento, el término "*alimento*" y las expresiones "*producto alimentario*" y "*producto comestible*", se utilizan indistintamente y comprenden, además de los alimentos que normalmente consumen los seres humanos, alimentos funcionales y alimentos para grupos específicos, comprendiendo estos los productos comestibles destinados a fines médicos especiales.

Por "*composición alimentaria*" se entiende cualquier composición que comprende ingredientes alimentarios tales como macronutrientes, micronutrientes, vitaminas, minerales, oligoelementos o sustancias que tienen un efecto nutricional o fisiológico. Como se contempla en el presente documento, los productos alimentarios son alimentos convencionales, alimentos funcionales o alimentos transformados. Por tanto, por definición, las composiciones alimentarias pueden ser alimentos diversos y variados, conocidos por el experto en la materia.

La composición alimentaria puede ser, en particular, un alimento destinado al consumo humano que puede ser un líquido, una pasta o un sólido. A modo de ejemplos, aunque no de forma limitativa, el alimento podrá ser un producto lácteo tal como queso, mantequilla, nata, yogures, helados, quesos, productos cocidos como el pan, galletas y pasteles, un producto a base de fruta como un zumo de fruta, una compota o una pasta de fruta, productos alimentarios a base de soja, productos alimentarios a base de almidón, productos de confitería, composiciones para aceites comestibles, pastas para untar, cereales para el desayuno, barritas nutritivas; galletas, aperitivos, chicles; bebidas; bebidas energéticas, bebidas enriquecidas; suplementos para beber (polvos para añadir a una bebida); etc.

De acuerdo con un aspecto particular, la composición alimentaria no es a base de leche. Preferentemente, la composición alimentaria no comprende proteína(s) ni oligosacárido(s) de leche humana o animal. Por ejemplo, la composición alimentaria de acuerdo con la invención comprende la combinación de principios activos de acuerdo con la invención y los componentes de al menos uno de los alimentos o bebidas mencionados anteriormente.

En el presente documento, la expresión "*alimento funcional*" se refiere a un alimento convencional que forma parte de la dieta normal y que proporciona beneficios fisiológicos y/o reduce el riesgo de enfermedades o trastornos y/o reduce los síntomas asociados a los mismos, más allá de los nutrientes tradicionales que contiene.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "*aditivo alimentario*" se refiere a un compuesto o a una composición que está destinado a mezclarse con uno o más alimentos antes de administrarse a una persona. Más

- particularmente, por "*aditivo alimentario*" se entiende cualquier aditivo como se define en el Código Alimentario, Norma general para los aditivos alimentarios - Codex Stan 192-1995, es decir, cualquier sustancia que no se consuma sola como producto comestible, ni se utilice sola como ingrediente característico de un producto comestible, tenga o no valor nutricional, y cuya adición intencional a un producto comestible con fines tecnológicos (incluidos organolépticos)
- 5 en cualquier etapa de la fabricación, transformación, preparación, tratamiento, acondicionamiento, envasado, transporte o almacenamiento de dicho producto comestible conlleve, o pueda, con toda probabilidad, conllevar, directa o indirectamente, su incorporación o la de sus derivados en ese producto comestible o afectar de otro modo a sus características.
- 10 Como se utiliza en el presente documento, un "*prebiótico*" se refiere a un ingrediente o sustrato que, utilizado selectivamente por un microorganismo del hospedador, confiere un beneficio para la salud. Puede ayudar a inducir cambios beneficiosos, tanto en la composición como en la actividad de un probiótico. Un prebiótico puede ser un alimento o bebida comestible o uno de sus ingredientes. Los prebióticos pueden incluir carbohidratos complejos, polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados. Un prebiótico suele ser un carbohidrato no digerible, como un oligo o polisacárido, o un alcohol de azúcar, que no se descompone ni se absorbe en el tracto digestivo superior en ausencia de microorganismos intestinales. Preferentemente, los prebióticos de acuerdo con la invención son los definidos en la Orden de 26 de septiembre de 2016 que establece la relación de sustancias con fines nutricionales o fisiológicos autorizadas en complementos alimentarios y las condiciones para su uso.
- 15
- 20 Como se utiliza en el presente documento, el término "*probiótico*" se refiere a bacterias vivas o inactivas que, cuando se administran en cantidades adecuadas, tienen un efecto beneficioso sobre el organismo hospedador. Estas composiciones son ventajosas porque son adecuadas para la administración a seres humanos y otros mamíferos. Las sustancias probióticas contienen un número suficientemente elevado de microorganismos probióticos para ejercer una acción directa o indirecta sobre la microbiota intestinal. Cabe indicar que, para los propósitos de la presente descripción, por probiótico se entiende cualquier forma biológicamente activa de probiótico, preferentemente pero no limitativamente, levaduras, lactobacilos, bifidobacterias, bacilos, estreptococos, enterococos, propionibacterias o
- 25
- 30
- 35 Los términos "*microbiota*" o "*microflora*" usados en lo sucesivo son intercambiables e indican todas las especies microbianas presentes (de manera duradera o transitoria) en un ambiente, que comprende eucariotas, arqueas, procariontes y virus. El término "*microbioma*" se refiere al "contenido genético" de la microbiota e incluye ADN genómico, ARN ribosómico, epigenoma, plásmidos y todos los demás tipos de información genética en la microbiota. Preferentemente, en el presente documento, estos términos se refieren a bacterias de la microbiota intestinal humana.
- 40 Como se utiliza en el presente documento, el término "*levadura*" indica hongos microscópicos, células ovoides de algunas milésimas de milímetros de anchura, que se desprenden fácilmente entre sí y, por ello, se adaptan bien a la propagación en líquidos. El término "*levadura*" incluye todas las especies del género *Saccharomyces*.
- 45 Como se utiliza en el presente documento, el término "*bacteria*" indica cualquier microorganismo procarionte que existe en forma de una célula única, en un grupo o en un agregado de células individuales. El término "*bacteria*" incluye todas las variantes de bacterias (por ejemplo, bacterias endógenas o bacterias ambientales), más particularmente bacterias de la microbiota humana o animal, en particular, la microbiota intestinal.
- 50 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "*que comprende*" o el término "*comprende*" se utiliza en referencia a las sustancias, compuestos o procedimientos que son esenciales para la invención, pero que están abiertos a la inclusión de elementos no específicos, esenciales o no. La utilización de "que comprende" indica la inclusión en lugar de la limitación.
- 55 La expresión "*y/o*" como se utiliza en el presente documento, debe considerarse como una descripción específica de cada una de las dos características o componentes especificados, con o sin el otro. Por ejemplo, "A y/o B" debe considerarse como una divulgación específica de cada uno de los elementos siguientes: (i) A, (ii) B y (iii) A y B, como si cada uno de ellos estuviera presente individualmente.
- 60 El término "*aproximadamente*" como se utiliza en el presente documento en relación con todos los valores (incluidos los extremos inferior y superior de los intervalos numéricos), significa cualquier valor que tenga una variación aceptable de hasta +/- 10 % (por ejemplo, +/- 0,5 %, +/- 1 %, +/- 1,5 %, +/- 2 %, +/- 2,5 %, +/- 3 %, +/- 3,5 %, +/- 4 %, +/- 4,5 %, +/- 5 %, +/- 5,5 %, +/- 6 %, +/- 6,5 %, +/- 7 %, +/- 7,5 %, +/- 8 %, +/- 8,5 %, +/- 9 %, +/- 9,5 %). El uso del término "*aproximadamente*" al comienzo de una lista de valores modifica cada uno de ellos (es decir, "aproximadamente 1, 2 y 3" se refiere a aproximadamente 1, aproximadamente 2 y aproximadamente 3). Además, cuando se describe una lista de valores (por ejemplo, aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 % u 86 %), la lista incluye todos sus valores intermedios y fraccionarios (por ejemplo 54 % u 85,4 %).
- 65

En el presente documento, la expresión "*consiste esencialmente en*", se utiliza para definir una composición en la que los elementos distintos a los mencionados, no representan más del 5 % en peso de la composición, preferentemente no más del 3 % en peso, y de manera más específica, no más del 1 % en peso.

5 Usos de acuerdo con la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la invención tiene por objeto el uso de resveratrol, de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad Boulardii en combinación, para la gestión de una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis.

La combinación de acuerdo con la invención puede utilizarse para tratar a una persona que padece endometriosis. De forma más precisa, la invención se refiere al uso de resveratrol, de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad Boulardii en combinación, en el tratamiento o la prevención de la endometriosis o de uno de sus síntomas o trastornos asociados.

La invención también tiene por objeto el uso de una combinación de resveratrol, de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad Boulardii para tratar o prevenir lesiones de endometriosis. Más particularmente, la combinación de acuerdo con la invención puede usarse para prevenir o ralentizar el desarrollo de lesiones de endometriosis, o para disminuir el volumen o el peso de las lesiones de endometriosis en una persona que padece endometriosis o en una persona susceptible de padecer endometriosis.

De acuerdo con un determinado aspecto, la combinación de resveratrol, de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad Boulardii de acuerdo con la invención, se utiliza para prevenir o tratar, por ejemplo, disminuir, la inflamación peritoneal crónica en una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis.

De acuerdo con un aspecto adicional, la combinación de resveratrol, de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad Boulardii de acuerdo con la invención, se utiliza para prevenir o tratar, por ejemplo, reducir, la hiperpermeabilidad intestinal, o para normalizar la permeabilidad intestinal en una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis.

De acuerdo con otro aspecto, la combinación de resveratrol, de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad Boulardii de acuerdo con la invención, se utiliza para normalizar o modular el estado inmunitario, por ejemplo, promover un funcionamiento normal del sistema inmunitario, en una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis.

De acuerdo con un aspecto adicional, la combinación de resveratrol, de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad Boulardii de acuerdo con la invención, se utiliza para prevenir o reducir el estrés oxidativo a nivel peritoneal en una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis.

De acuerdo con otro aspecto, la combinación de resveratrol, de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad Boulardii de acuerdo con la invención, se utiliza para prevenir o tratar uno o varios síntomas o trastornos asociados a la endometriosis.

La combinación de acuerdo con la invención, puede utilizarse, por ejemplo, para prevenir o reducir la frecuencia y/o intensidad de dolores tales como dolores pélvicos de tipo dismenorrea y dispareunia y dolor catamenial, por ejemplo, a nivel intestinal o urinario en una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis.

La combinación de acuerdo con la invención, también puede utilizarse para tratar o prevenir la hipofertilidad o la infertilidad, en una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis. La combinación de acuerdo con la invención, también puede utilizarse para mejorar la fertilidad, o mantener una fertilidad normal, en una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis.

La combinación de acuerdo con la invención, puede utilizarse para mantener la fertilidad en una persona que padece endometriosis o en una persona susceptible de padecer endometriosis. La combinación de acuerdo con la invención, puede utilizarse, en particular, para normalizar o mejorar el estado hormonal de una persona que padece endometriosis o en una persona susceptible de padecer endometriosis, por ejemplo normalizar o mejorar el nivel plasmático de hormona antimülleriana (AHM en inglés) y/o estradiol.

De acuerdo con un aspecto adicional, la combinación de acuerdo con la invención, puede utilizarse para mejorar el estado general de una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis. Por "*mejorar el estado general*" se entiende el hecho de mejorar el estado fisiológico y/o psicológico de una persona, lo que puede conducir, en particular, a una mejora de su calidad de vida. La combinación de acuerdo con la invención, puede hacer que la enfermedad y los síntomas asociados, sean más llevaderos. Puede tratarse de un uso no terapéutico de la

combinación de acuerdo con la invención. Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional, la invención tiene por objeto el uso no terapéutico de una combinación de resveratrol, de un extracto de cúrcuma y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, como agente para mejorar el bienestar y/o la calidad de vida de una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis. La invención tiene por objeto, en particular, el uso no terapéutico de una combinación de resveratrol, de un extracto de cúrcuma y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como complemento alimentario en la gestión de una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis.

1. La endometriosis y los síntomas y trastornos asociados, objeto de acuerdo con la invención

10 Como se ha indicado en la sección Antecedentes de la técnica, la endometriosis es una patología que se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Este tejido se puede encontrar, en particular, en las paredes del útero, en las trompas de Falopio, en los ovarios, en los ligamentos uterosacos, y también, en la vejiga y el colon.

15 En el sentido de la invención, el término "*endometriosis*" incluye el conjunto de formas de endometriosis conocidas, incluyendo adenomiosis, endometriomas, endometriosis profunda o incluso endometriosis de estadios I a IV según la clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad.

20 En el sentido de la invención, los síntomas y trastornos asociados a la endometriosis incluyen, sin limitación, dolor, sangrado anómalo o excesivo tal como sangrado rectal, sangre en la orina y metrorragia, trastornos digestivos o urinarios tales como diarrea, estreñimiento, micción frecuente y/o dolorosa, en particular, durante la menstruación, fatiga crónica, hipofertilidad e infertilidad. Los síntomas y trastornos asociados a la endometriosis también incluyen inflamación peritoneal crónica, hiperpermeabilidad intestinal y disbiosis vaginal y/o intestinal.

25 Los dolores asociados a la endometriosis son diversos e incluyen, en particular, dismenorrea (dolor pélvico durante la menstruación), dolor lumbar, dispareunia y dolor catamenial en particular a nivel urinario o intestinal.

30 En el marco de la presente invención, por "*hipofertilidad*" se entiende el hecho de que una mujer no se quede embarazada después de al menos 6 meses de relaciones sexuales regulares sin anticoncepción. Por "*infertilidad*" se entiende el hecho de que una mujer no se quede embarazada después de 24 meses de relaciones sexuales regulares sin anticoncepción.

"*Relaciones sexuales regulares*" corresponde a aproximadamente al menos una relación sexual cada 48 h.

35 En una realización particular, la combinación de agentes activos de acuerdo con la invención, se utiliza para tratar o prevenir un síntoma o trastorno asociado a la endometriosis, seleccionado del grupo que consiste en dismenorrea, dispareunia, fatiga crónica, hipofertilidad, infertilidad y combinaciones de las mismas.

40 En el ámbito de la invención, por el término "*tratar, tratamiento*", se entiende la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención total o parcial de una patología o de uno de sus trastornos o síntomas asociados y/o puede ser terapéutico en términos de curación parcial o completa de dicha enfermedad. El término "*tratamiento*" tal como se utiliza en el presente documento, incluye cualquier tratamiento de una enfermedad en una persona de interés, para: reducir la incidencia y/o el riesgo de recaída de la enfermedad o trastorno durante un periodo sin síntomas; aliviar o reducir un síntoma o trastorno asociado a la enfermedad; prevenir que la enfermedad, o cualquiera de sus síntomas o trastornos asociados, o el trastorno, se produzca en una persona enferma o predispuesta a la enfermedad; detener, ralentizar o retrasar en el tiempo el desarrollo de la enfermedad o uno de sus síntomas o trastornos asociados; reducir la frecuencia y/o la intensidad de los episodios de enfermedad, por ejemplo, los síntomas; y aliviar la enfermedad o síntoma o trastorno asociado, es decir provocar la regresión total o parcial de dicha enfermedad, síntoma o trastorno asociado.

50 A modo de ejemplo, la combinación de acuerdo con la invención puede utilizarse para prevenir (por ejemplo, impedir, ralentizar o retrasar en el tiempo) la aparición y el desarrollo de lesiones de endometriosis y/o reducir, o incluso tratar, las lesiones de endometriosis.

55 A modo de ejemplo adicional, la combinación de acuerdo con la invención puede utilizarse para tratar, por ejemplo, reducir la frecuencia y/o la intensidad del dolor pélvico en una mujer que padece endometriosis.

60 La persona de acuerdo con la invención, es una mujer que menstrúa, de cualquier edad, en particular, entre 12 años y 50 años, preferentemente entre 14 años y 45 años.

65 Por una persona que padece endometriosis, se entiende que es una mujer a la que se le ha diagnosticado la presencia de al menos una lesión de endometriosis, por ejemplo durante una exploración clínica, mediante una técnica de obtención de imágenes (ecografía, RM) o celioscopia. Una mujer que padece endometriosis incluye, en particular, a una mujer en remisión, por ejemplo, una mujer que se ha sometido a un tratamiento médico o quirúrgico destinado a eliminar o reducir las lesiones de endometriosis.

La persona que padece endometriosis puede estar en tratamiento para la gestión de la endometriosis o uno de sus síntomas, incluido el uso de anticonceptivos, en particular orales, AINE y tratamientos utilizados para la reproducción médicamente asistida, en particular, los tratamientos de estimulación ovárica, o incluso un tratamiento de cura termal. También puede tratarse de un tratamiento mediante medicina alternativa (osteopatía, acupuntura, quinesioterapia, autohipnosis, sofrología...)

Una mujer que padece endometriosis puede tener uno o más de los trastornos o síntomas descritos anteriormente. En una realización preferida, una mujer que padece endometriosis tiene al menos un síntoma o trastorno seleccionado de dismenorrea, dispareunia, fatiga crónica, infertilidad y combinaciones de los mismos.

Por "*una persona susceptible de padecer endometriosis*" o "*una persona predispuesta a la endometriosis*" se entiende una mujer que tiene un cuadro clínico que sugiere la presencia de endometriosis, que presenta, por ejemplo, dolor fuerte o incluso intenso durante su período, y/o hipofertilidad o infertilidad y/o que tiene antecedentes familiares (por ejemplo, una madre, una tía, una abuela y/o una hermana que padece endometriosis).

2. Combinación de principios activos de acuerdo con la invención

La combinación de principios activos de acuerdo con la invención comprende resveratrol, un extracto de cúrcuma y una levadura *Saccharomyces cerevisiae*.

De acuerdo con la invención, por "*combinación de principios activos*" o incluso "*asociación de principios activos*" se entiende un conjunto de principios activos que pueden actuar cooperativamente o de forma sinérgica para lograr uno o más efectos farmacológicos, y/o fisiológicos y/o nutricionales dirigidos a mejorar el estado general de una persona y/o tratar o prevenir una patología o uno de sus síntomas o trastornos asociados. Como se ha explicado anteriormente, la combinación de principios activos de acuerdo con la invención se puede aplicar en la gestión de personas que padecen o son susceptibles de padecer endometriosis.

Resveratrol

El resveratrol es un polifenol de la clase de los estilbenos presente en muchas especies vegetales. En el sentido de la invención, el término resveratrol incluye tanto el isómero trans como el isómero cis. En determinadas realizaciones, el resveratrol se encuentra en forma de una mezcla de isómeros cis y trans. En otras realizaciones, el resveratrol está en forma de isómero trans. Por lo tanto, es trans-resveratrol con n.º CAS 501-36-0.

Preferentemente, el resveratrol está presente como trans-resveratrol.

El resveratrol puede prepararse mediante síntesis química o purificarse a partir de cualquier planta o parte de planta conocida que comprende resveratrol como pasas, semillas, hojas y sarmientos, vid, hierba nudosa japonesa, cacao, arándano rojo, moras o incluso nueces.

El resveratrol se puede suministrar en forma pura, es decir, con una pureza de al menos el 99 %.

En su caso, el resveratrol se puede suministrar en forma de un extracto vegetal enriquecido en resveratrol, es decir, que presenta al menos 50 % (por ejemplo, al menos 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) en peso de resveratrol con respecto al peso de materia seca del extracto.

En una realización particular, el resveratrol está presente en forma de un extracto de hierba nudosa japonesa (*Fallopia japonica* (Houtt.) Ronse Dec., *Polygonaceae*) con un título de al menos 95 %, por ejemplo, al menos 98 % en peso de trans-resveratrol con respecto al peso total de la composición.

De acuerdo con la invención, la dosis diaria de resveratrol puede estar comprendida entre 10 mg y 300 mg, por ejemplo, de 25 mg a 250 mg, de 25 mg a 100 mg, preferentemente de 30 mg a 70 mg o de 40 mg a 60 mg.

La levadura *Saccharomyces cerevisiae*

En el sentido de la invención, por "*levadura *Saccharomyces cerevisiae**" se entiende cualquier levadura que pertenezca a la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad Boulardii.

Por tanto, la invención se realiza con una levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad Boulardii.

La levadura *Saccharomyces cerevisiae* se selecciona por tanto del grupo que consiste en las cepas de *Saccharomyces cerevisiae* var. Boulardii.

Existen diferentes cepas de *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad Boulardii, disponibles en el comercio.

Se puede mencionar, en particular, la cepa comercializada por Lesaffre Human Care con la marca comercial Lyside® Pro SCB y registrada con el número CNCM (Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos) I-3799.

5 A modo de ejemplo adicional, también se puede citar la cepa de número CNCM I-745 depositada el 28 de marzo de 1988 en la CNCM-Instituto Pasteur por Laboratoires Biocodex y disponible en el comercio, por ejemplo, en productos de Ultra-yeast®. También se puede citar la cepa de número CNCM I-1079 comercializada por la empresa Lallemand o también las cepas depositadas con el n.º ATCC (Colección americana de cultivos tipo) MYA-796 o MYA-797.

10 Se entiende, que la presente invención, también se refiere al uso de cualquier cepa derivada de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad *bouardii*, así como al uso de cualquier homólogo derivado de la misma. Los términos "homólogo", "variante" o "mutante" son intercambiables y se refieren a una cepa bacteriana que tiene una homología o identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa bacteriana parental (la secuencia de referencia). Esto incluye cepas que tienen una identidad de al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con la secuencia de nucleótidos del genoma de la especie *Saccharomyces cerevisiae*, preferentemente con la secuencia de nucleótidos del genoma de la cepa *Saccharomyces cerevisiae* var. *bouardii* registrada con el número CNCM I-745 o la registrada con el número CNCM I-3799. Los mutantes pueden obtenerse mediante técnicas de ingeniería genética que permitan inferir la alteración del material genético de las cepas de la invención o inferir una recombinación del material genético de las cepas de la invención con otras moléculas. Normalmente, para obtener tales cepas mutantes, un experto de la materia puede usar técnicas de mutagénesis estándar tales como radiación UV o exposición a sustancias químicas mutagénicas.

15 La levadura *Saccharomyces cerevisiae* presente en la combinación de acuerdo con la invención, puede estar viva o inactivada. Preferentemente, la levadura está en forma viva. La levadura *Saccharomyces cerevisiae* puede estar en particular en forma hidratada, liofilizada, congelada, atomizada o en cualquier otra forma que permita administrarse viva a la persona. La levadura puede administrarse como tal o después de la recuperación en un vehículo apropiado fisiológicamente aceptable.

20 Las levaduras se administran, por ejemplo, en forma de bacterias vivas cultivadas, en forma vegetativa o en forma de esporas. Como alternativa, las levaduras se proporcionan en forma de poblaciones purificadas obtenidas de un material microbiótico tal como un material fecal. Por viva, debe entenderse que se conserva la integridad de la célula y que se producen o pueden producirse procesos celulares si la levadura se cultiva en un medio y en condiciones adecuadas. En condiciones adecuadas, cualquier levadura viva puede volver a sembrarse y multiplicarse en un medio de cultivo adecuado.

30 En determinadas realizaciones, la levadura *Saccharomyces cerevisiae* se administra a una dosis de 10^7 a 10^{11} , en particular, de 10^7 a 10^{10} , preferentemente de 10^8 a 10^{10} o de 10^8 a 10^9 unidades formadoras de colonias (UFC).

35 A modo de ejemplo, la levadura *Saccharomyces cerevisiae* se administra en una dosis en masa que varía de 5 a 100 mg.

40 Se trata de una cepa que pertenece a la variedad *Saccharomyces cerevisiae* var. *bouardii*, por ejemplo, la depositada con el N.º CNCM I-3799 o I-745.

45 De manera preferente, la combinación de acuerdo con la invención, comprende la administración diaria de 2×10^8 a 6×10^8 UFC, más preferentemente, de 3×10^8 a 5×10^8 UFC de *Saccharomyces cerevisiae* var. *Bouardii*.

Extracto de cúrcuma

50 De acuerdo con la invención, la *Curcuma longa* L., también conocida como curcumin, cúrcuma o curcumina, es una planta perenne originaria de Asia que pertenece a la familia de las zingiberáceas. El rizoma de la cúrcuma está formado por mucílagos, polisacáridos, aceites esenciales, polifenoles y curcuminoides, que dan en particular el color amarillo/naranja al rizoma. Por "curcuminoides" se entiende compuestos de tipo diarilheptanoide que comprenden, en particular, curcumina y sus derivados, tales como desmetoxicurcumina o también bis-desmetoxicurcumina.

55 La curcumina (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona), también denominada diferuloilmetano (n.º CAS: 458-37-7), es el curcuminoides principal de la cúrcuma asiática.

60 El extracto de cúrcuma presente en la combinación es normalmente un extracto de rizoma, seco o fresco, *Curcuma longa* L. puede ser un extracto estandarizado de curcuminoides.

65 En el sentido de la invención, por el término "estandarizado" o "estandarizar", se entiende la idea de controlar un extracto, un aceite o cualquier otro ingrediente para adecuarlo a una norma o contenido mínimo definido en determinadas moléculas, como por ejemplo, los curcuminoides, en el caso del extracto de cúrcuma. Un extracto de cúrcuma estandarizado en curcuminoides es, por tanto, un extracto de cúrcuma que tiene un contenido mínimo definido de curcuminoides, preferentemente un contenido mínimo del 15 % en curcuminoides.

Por tanto, el extracto de cúrcuma de acuerdo con la invención, comprende un contenido de al menos 15 % en peso de curcuminoides con respecto al peso total del extracto, preferentemente con respecto al peso total de materia seca del extracto.

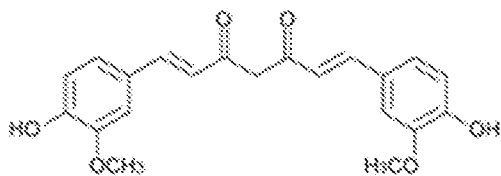
5 El extracto de cúrcuma presente en la combinación de acuerdo con la invención, puede obtenerse mediante cualquier método de extracción conocido, por ejemplo, por extracción utilizando un disolvente orgánico, por maceración o decocción o incluso por extracción con fluido supercrítico. Preferentemente, es un extracto de rizoma de cúrcuma obtenido mediante un procedimiento que comprende una etapa de extracción con un disolvente utilizable en la preparación de complementos alimentarios, por ejemplo, un alcohol o un éster de tipo acetato de etilo.

10 De manera ventajosa, el extracto de cúrcuma de acuerdo con la invención se presenta en forma de polvo. Su contenido de agua es preferentemente inferior al 15 % (por ejemplo, inferior al 10 % o 5 %) con respecto al peso total del extracto. De acuerdo con una realización preferida de la invención, el extracto de cúrcuma contiene al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 % o 45 % en peso de curcuminoides.

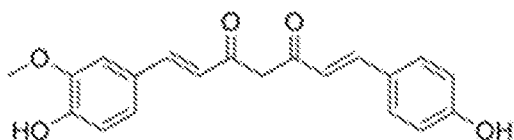
15 En una realización particular, el extracto de cúrcuma comprende curcumina, desmetoxicurcumina y/o bisdesmetoxicurcumina. Preferentemente, la curcumina es el curcuminoide mayoritario del extracto. La curcumina puede representar al menos 55 %, preferentemente al menos 60 % en peso con respecto al peso total de curcuminoides presentes en el extracto.

20 A modo de ejemplo, el extracto de cúrcuma comprende curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina de acuerdo con la siguiente relación: de 65 a 82 % de curcumina, de 15 a 25 % de desmetoxicurcumina y de 2 a 7 % de bisdesmetoxicurcumina, estando los porcentajes expresados en peso con relación al peso total de curcuminoides presentes en el extracto.

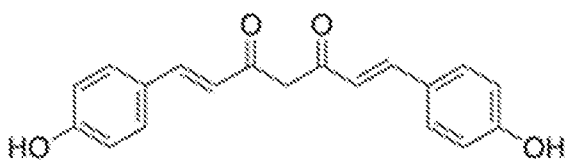
25



Curcumina



30 Desmetoxicurcumina



Bisdesmetoxicurcumina

35 Para mejorar la biodisponibilidad de los curcuminoides, el extracto de cúrcuma se puede formular utilizando un vector o un sistema de encapsulación tales como liposomas o moléculas de jaula. En una realización particular, el extracto de cúrcuma está asociado a una ciclodextrina, preferentemente una gamma-ciclodextrina. Puede ser en particular el producto CAVACURMIN® comercializado por Wacker.

40 De acuerdo con un aspecto particular, la combinación de acuerdo con la invención comprende curcumina introducida en la composición mediante la adición de un extracto de cúrcuma o en forma purificada.

45 De acuerdo con un aspecto adicional, la combinación de acuerdo con la invención comprende la administración diaria de 1 a 100 mg de curcuminoides, preferentemente de 5 a 50 mg de curcuminoides, por ejemplo de 10 a 30 mg o de 10 a 20 mg de curcuminoides, comprendiendo dichos curcuminoides al menos curcumina, y preferentemente curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina, y dichos curcuminoides se administran en forma de extracto de cúrcuma.

50 Preferentemente, el extracto de cúrcuma es como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el extracto de cúrcuma está asociado a una gamma-ciclodextrina y la relación másica entre curcuminoides y gamma-ciclodextrina está dentro de un intervalo que varía de 1 a 10, preferentemente de 2 a 8 y más preferentemente de 3 a 7 por ejemplo de 4 a 5.

3. Régimen de administración de la combinación de acuerdo con la invención

5 La combinación o asociación de acuerdo con la invención, puede administrarse a la persona de interés mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía bucal, oral, nasal, transmucosa, por ejemplo, vaginal, intrauterina, intrarrectal o transdérmica.

Preferentemente, la combinación de acuerdo con la invención, se administra por vía oral.

10 Los componentes de la combinación de acuerdo con la invención, concretamente el resveratrol, el extracto de cúrcuma y la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, pueden administrarse simultáneamente a la persona. Por ejemplo, el resveratrol, el extracto de cúrcuma y la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, pueden estar presentes en la misma composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria.

15 Como alternativa, el resveratrol, el extracto de cúrcuma y la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, pueden administrarse de manera separada, sucesivamente o separados en el tiempo. Por ejemplo, el resveratrol, el extracto de cúrcuma y la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, pueden administrarse en forma de kit, es decir, en forma de varias composiciones farmacéuticas, nutracéuticas o alimentarias distintas, por ejemplo, en forma de al menos dos dosis unitarias para administración oral, por ejemplo, una primera cápsula que contenga la levadura y un comprimido o una segunda cápsula que contenga el resveratrol y el extracto de cúrcuma. Como alternativa, el kit de administración de la combinación puede comprender tres cápsulas duras diferentes, una cápsula que contenga la levadura, un comprimido o una cápsula que contenga el resveratrol y un comprimido o una cápsula que contenga el extracto de cúrcuma.

25 Las dosis, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento, dependen de las características de la persona, en particular, de su edad, su peso, su historial médico, el estadio y la gravedad de la endometriosis o de los síntomas o trastornos asociados, de los tratamientos médicos que toma etc...

30 Normalmente, la combinación de acuerdo con la invención, puede administrarse al menos una vez al mes, a la semana o al día. Preferentemente, la combinación de acuerdo con la invención se administra diariamente durante al menos una semana, normalmente durante al menos dos semanas, al menos tres semanas, al menos cuatro semanas, al menos durante 30 días, incluso durante al menos 2, 3, 4, 6, 12 meses o más.

35 A modo de ejemplo, la combinación de acuerdo con la invención puede administrarse diariamente durante 1 a 3 meses, pudiendo repetirse este tratamiento si fuera necesario.

40 La combinación de acuerdo con la invención se administra normalmente en una dosis eficaz o suficiente para obtener uno de los efectos esperados, tales como se han descrito anteriormente, en particular un efecto que permite reducir, ralentizar o tratar un trastorno o síntoma asociado a la endometriosis, en relación con el desarrollo de lesiones de endometriosis y/o que permite mejorar el estado general de una persona que padece endometriosis.

45 Se describe que, en un método de tratamiento de la endometriosis, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición puede corresponder a una cantidad que reduzca la gravedad de un síntoma y/o reduzca un parámetro medible asociado a la patología de al menos aproximadamente 5 %, 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, o más, en comparación con el síntoma (por ejemplo, la gravedad del síntoma), o en comparación con el parámetro medible, en ausencia de tratamiento de la persona. Por ejemplo, puede ser un efecto de ralentizar o reducir las lesiones de endometriosis que se pueden visualizar, por ejemplo, mediante imágenes (ecografía, RM y otras técnicas de tomografía), un efecto de mejora de la fertilidad o una disminución de la inflamación medible, por ejemplo mediante determinados marcadores sanguíneos o una reducción en la intensidad del dolor medible utilizando una escala de puntuación de dolor analógica.

Normalmente, las dosis diarias a administrar pueden variar entre:

- 55
- de 10 a 300 mg, preferentemente de 25 a 250 mg de resveratrol,
 - de 1 a 300 mg, por ejemplo de 10 a 300 mg, de 25 mg a 250 mg de extracto de cúrcuma o preferentemente de 5 a 25 mg de extracto de cúrcuma, y
 - de 1×10^7 UFC a 1×10^{11} UFC, preferentemente de 1×10^8 UFC a 1×10^{10} UFC o de 1×10^8 UFC a 1×10^9 UFC o de 5 a 100 mg, o de 5 a 50 mg de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad boulardii.

60 A modo de ejemplo adicional, las dosis diarias a administrar pueden variar entre:

- 65
- de 30 mg a 70 mg, preferentemente de 40 mg a 60 mg de resveratrol,
 - de 5 a 100 mg, preferentemente de 5 a 25 mg de curcuminoides en forma de extracto de cúrcuma, y
 - de 2×10^8 UFC a 6×10^8 UFC, preferentemente de 3×10^8 UFC a 5×10^8 UFC de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad boulardii.

Estas dosis diarias pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Preferentemente, la combinación de acuerdo con la invención se administra en una o dos dosis al día, preferentemente una vez al día.

La composición de acuerdo con la invención se puede administrar por vía oral antes de una comida.

5 En una realización adicional, la combinación de acuerdo con la invención se administra en asociación con uno o más fármacos convencionales usados para la gestión de la endometriosis y los síntomas asociados. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, anticonceptivos, en particular anticonceptivos orales de tipo píldora de progestágeno o píldora combinada, analgésicos, en particular paracetamol y aspirina, AINE, en particular ibuprofeno y flurbiprofeno, o
10 incluso tratamientos de estimulación ovárica utilizados en la reproducción médicamente asistida (RMA), en particular en el contexto del protocolo de fecundación *in vitro*.

La combinación de acuerdo con la invención también se puede usar en la gestión de la endometriosis junto con una cirugía para eliminar las lesiones de la endometriosis. A modo de ejemplo adicional, la combinación de acuerdo con
15 la invención también puede utilizarse en la gestión de la endometriosis junto con una cura termal. En el presente documento, por "cura termal", se entiende que se refiere a la utilización de aguas minerales naturales de fuentes termales y sus subproductos (por ejemplo, gas y lodos termales). A modo de ejemplo, la cura termal se puede seguir durante al menos tres semanas consecutivas, por ejemplo, con el objetivo de aliviar el dolor asociado a la endometriosis, e incluye, en particular, la aplicación de cuidados tales como irrigación vaginal, compresas de agua
20 marina, ducha de agua termal de presión ajustable y sesiones de movilización en piscinas de agua termal.

De manera más general, la combinación de acuerdo con la invención puede utilizarse junto con un tratamiento de medicina alternativa, por ejemplo, en asociación con acupuntura, osteopatía, yoga, quinesoterapia, sofrología, naturopatía, autohipnosis, meditación y/o relajación.

25 En una realización particular, la combinación de acuerdo con la invención se administra a una mujer que padece endometriosis y que se someterá a un tratamiento seleccionado de cirugía para resección de lesiones de endometriosis y/o tratamiento para la RMA. Normalmente, la combinación de acuerdo con la invención puede administrarse diariamente durante al menos una semana (por ejemplo, durante al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas)
30 antes del tratamiento. Esta administración se puede combinar con la administración de un anticonceptivo oral, normalmente una píldora de estrógeno-progestágeno, por ejemplo a base de levonorgestrel y etinilestradiol, o incluso de un agonista de la GnRH.

35 En otra realización, la combinación de acuerdo con la invención se administra a una mujer que padece endometriosis y que se ha sometido a un tratamiento de cirugía para resección de lesiones de endometriosis.

La combinación de acuerdo con la invención puede administrarse con otros principios activos que tengan un efecto fisiológico o nutricional, tales como prebióticos, vitaminas, minerales oligoelementos; polvos o extractos de plantas, frutas, legumbres, algas u hongos; y probióticos y más generalmente con cualquier sustancia fisiológica con fines
40 nutricionales o para la salud, preferentemente como los definidos en la ordenanza del 26 de septiembre de 2016 que establece la relación de sustancias con fines nutricionales o fisiológicos autorizadas en complementos alimentarios y las condiciones para su uso en Francia. Los ejemplos de tales sustancias se detallan más adelante en la sección de composición.

45 En una realización particular, la combinación de acuerdo con la invención se administra junto con un principio activo seleccionado del grupo que consiste en vitaminas, en particular vitamina C, vitamina D, vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico y/o ácido 5-metiltetrahidrofólico (ambos pertenecientes al grupo de la vitamina B9), minerales tales como cinc, cobre, magnesio, calcio, oligoelementos tales como selenio o manganeso, un probiótico tal como las especies de *Lactobacillus* spp, por ejemplo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*,
50 *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* o incluso especies de *Bifidobacterium* spp, prebióticos tales como inulina, inositol o fructo/galacto-oligosacáridos, gomas (guar, arábica...), agentes anticonceptivos y sus combinaciones.

A modo de ejemplo, la combinación de acuerdo con la invención puede administrarse con una o varias de las siguientes sustancias: vitamina B6, vitamina B9, cinc, magnesio, selenio, inulina, un fruto o galacto-oligosacárido y sus
55 combinaciones.

Como ejemplo, la combinación de acuerdo con la invención se administra en asociación con cinc (Zn²⁺), por ejemplo en forma de sal bisglicinato y un prebiótico como la inulina.

60 4. Composición y kit de acuerdo con la invención

La invención tiene también por objeto una composición que comprende la combinación de principios activos de acuerdo con la invención, concretamente resveratrol, un extracto de cúrcuma y una levadura *Saccharomyces cerevisiae*. No hace falta decir que dicha composición está destinada, en particular, a administrarse a personas que
65 padecen endometriosis o que son susceptibles de padecer endometriosis. Dicha composición es, en particular,

adecuada para la realización de uno cualquiera de los usos y métodos descritos en la presente solicitud, en particular, para la gestión de una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis.

El resveratrol, el extracto de cúrcuma y la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, son como se ha definido anteriormente.

5 La composición según la invención se caracteriza por que el extracto de cúrcuma es un extracto que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides y la levadura *Saccharomyces cerevisiae* es una levadura de la variedad bouldardii.

10 Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención, es una composición para administración oral. Puede ser, en particular, una composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria destinada preferentemente a la administración en el ser humano. Puede tratarse, por ejemplo, de un fármaco, un complemento alimentario, un alimento funcional, un alicamento, una preparación alimentaria destinada a un grupo específico...

15 Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención es un fármaco o un complemento alimentario, más preferentemente un complemento alimentario.

20 La composición de acuerdo con la invención puede adoptar muchas formas. Puede ser una composición sólida, líquida o de gel. Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención es una composición en una forma adecuada para administración oral. Puede presentarse en particular en forma de píldoras, comprimidos, cápsulas duras, polvos que opcionalmente se disuelven o se resuspenden en un vehículo adaptado, pasta o goma de mascar, caramelos para chupar o masticar, soluciones, por ejemplo soluciones bebibles envasadas en ampollas, gel, etc.

25 En determinadas realizaciones, la composición de acuerdo con la invención comprende o consiste esencialmente en, resveratrol, un extracto de cúrcuma y levaduras *Saccharomyces cerevisiae* de acuerdo con las siguientes proporciones:

- de 10 a 50 % en peso de resveratrol,
- de 10 a 60 % en peso de un extracto de cúrcuma,
- 30 - de 1 a 50 % en peso de levaduras *Saccharomyces cerevisiae*,

estando expresados los porcentajes por 100 % en peso de la suma de resveratrol, extracto de cúrcuma y *Saccharomyces cerevisiae* presentes en dicha composición por 100 % en peso de la composición.

35 En otra realización, la composición de acuerdo con la invención comprende o consiste esencialmente en, resveratrol, un extracto de cúrcuma y levaduras *Saccharomyces cerevisiae* de acuerdo con las proporciones siguientes:

- de 20 a 70 % en peso de resveratrol,
- de 1 a 20 % en peso de un extracto de cúrcuma,
- 40 - de 10 a 60 % en peso de levaduras *Saccharomyces cerevisiae*,

45 estando expresados los porcentajes por 100 % en peso de la suma de resveratrol, extracto de cúrcuma y levadura *Saccharomyces cerevisiae* presentes en dicha composición por 100 % en peso de la composición. Preferentemente, estando expresados los porcentajes por 100 % en peso de la suma de resveratrol, extracto de cúrcuma y levadura *Saccharomyces cerevisiae* presentes en dicha composición.

En otra realización, la composición de acuerdo con la invención comprende o consiste esencialmente en, resveratrol, un extracto de cúrcuma y levaduras *Saccharomyces cerevisiae* de acuerdo con las proporciones siguientes:

- 50 - de 20 a 40 % en peso de resveratrol,
- de 40 a 60 % en peso de un extracto de cúrcuma,
- de 5 a 30 % en peso de levaduras *Saccharomyces cerevisiae*,

55 estando expresados los porcentajes por 100 % en peso de la suma de resveratrol, extracto de cúrcuma y levadura *Saccharomyces cerevisiae* presentes en dicha composición por 100 % en peso de la composición. Preferentemente, estando expresados los porcentajes por 100 % en peso de la suma de resveratrol, extracto de cúrcuma y levadura *Saccharomyces cerevisiae* presentes en dicha composición.

60 En una realización adicional, la composición de acuerdo con la invención comprende o consiste esencialmente en, resveratrol, un extracto de cúrcuma y levaduras *Saccharomyces cerevisiae* de acuerdo con las proporciones siguientes:

- de 50 a 70 % en peso de resveratrol,
- de 5 a 20 % en peso de un extracto de cúrcuma,
- 65 - de 15 a 40 % en peso de levaduras *Saccharomyces cerevisiae*,

estando expresados los porcentajes por 100 % en peso de la suma de resveratrol, extracto de cúrcuma y levadura *Saccharomyces cerevisiae* presentes en dicha composición por 100 % en peso de la composición. Preferentemente, estando expresados los porcentajes por 100 % en peso de la suma de resveratrol, extracto de cúrcuma y levadura *Saccharomyces cerevisiae* presentes en dicha composición.

5 En otra realización, la composición de acuerdo con la invención comprende o consiste esencialmente en, resveratrol, un extracto de cúrcuma y levaduras *Saccharomyces cerevisiae* de acuerdo con las proporciones siguientes:

- de 25 a 35 %, por ejemplo de 30 a 34 % en peso de resveratrol,
- 10 - de 45 a 55 %, por ejemplo de 46 a 50 % en peso de un extracto de cúrcuma,
- de 15 a 25 %, por ejemplo de 18 a 22 % en peso de levaduras *Saccharomyces cerevisiae*,

estando expresados los porcentajes por 100 % en peso de la suma de resveratrol, extracto de cúrcuma y *Saccharomyces cerevisiae* presentes en dicha composición por 100 % en peso de la composición.

15 En determinadas realizaciones adicionales o alternativas, la composición de acuerdo con la invención se caracteriza por una o varias de las características siguientes:

- el extracto de cúrcuma comprende curcumina, desmetoxicurcumina y/o bisdesmetoxicurcumina, y/o
- 20 - el extracto de cúrcuma comprende al menos 55 %, preferentemente al menos 60 % en peso de curcumina con respecto al peso total de curcuminoides presentes en el extracto, y/o
- el extracto de cúrcuma está encapsulado en una ciclodextrina, preferentemente una gamma ciclodextrina, y/o
- la composición comprende de 1 % a 20 %, preferentemente de 1 % a 10 % en peso de curcuminoides por 100 % en peso de la suma de resveratrol, extracto de cúrcuma y *Saccharomyces cerevisiae* o por 100 % en
- 25 - peso de la composición, y/o
- la composición comprende de 0,5 a 10 % en peso de curcumina por 100 % en peso de la suma de resveratrol, extracto de cúrcuma y *Saccharomyces cerevisiae* o por 100 % en peso de la composición, y/o
- el resveratrol se proporciona en forma de un extracto vegetal enriquecido en resveratrol, preferentemente un extracto de hierba nudosa japonesa y/o
- 30 - el resveratrol se proporciona en forma de trans-resveratrol.

No hace falta decir que la composición de acuerdo con la invención puede comprender uno o varios componentes adicionales, por ejemplo, uno o varios aditivos, excipientes o principios activos adicionales tales como los definidos a continuación. Este o estos componentes adicionales se seleccionan preferentemente de los componentes farmacéutica, nutracéutica o alimentariamente aceptables. Pueden representar de 1 % a 95 %, preferentemente de 1 % a 79 %, por ejemplo de 10 % a 50 %, o incluso de 20 % a 60 %, en peso con respecto al peso total de la composición de acuerdo con la invención.

40 Así, la composición de acuerdo con la invención puede comprender:

- de 5 % a 99 %, preferentemente de 21 % a 99 % en peso de resveratrol, levadura *Saccharomyces cerevisiae* y extracto de cúrcuma, preferentemente de acuerdo con las proporciones mencionadas anteriormente, y
- de 1 % a 95 %, preferentemente de 1 % a 79 % en peso de uno o varios componentes seleccionados de los aditivos, excipientes y principios activos adicionales farmacéutica, nutracéutica o alimentariamente
- 45 - aceptables.

A modo de ejemplo adicional, la composición de acuerdo con la invención puede comprender:

- de 10 a 50 % en peso de resveratrol,
- 50 - de 10 a 60 % en peso de un extracto de cúrcuma,
- de 1 a 50 % en peso de levaduras *Saccharomyces cerevisiae*, y
- de 1 % a 79 % en peso de uno o varios componentes adicionales seleccionados de aditivos, excipientes y principios activos adicionales farmacéutica, nutracéutica o alimentariamente aceptables.

55 A modo de ejemplo, la composición de acuerdo con la invención puede comprender:

- de 10 a 50 % en peso de resveratrol,
- de 1 a 20 % en peso de curcuminoides en forma de un extracto de cúrcuma,
- de 1 a 50 % en peso de levaduras *Saccharomyces cerevisiae*, y
- 60 - de 1 % a 88 % en peso de uno o varios componentes adicionales seleccionados de aditivos, excipientes y principios activos adicionales farmacéutica, nutracéutica o alimentariamente aceptables.

Los componentes adicionales pueden ser de cualquier tipo y dependen de la forma y los efectos terapéuticos, nutracéuticos o fisiológicos buscados para la composición de acuerdo con la invención.

65 En una realización particular, la composición comprende uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos adicionales, incluyendo una o más sustancias fisiológicas con fines nutricionales o para la salud, preferentemente

- como los definidos en la Orden de 26 de septiembre de 2016 que establece la relación de sustancias con fines nutricionales o fisiológicos autorizadas en complementos alimentarios y las condiciones para su uso en Francia. El uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos adicionales representan, preferentemente, como máximo el 50 %, en particular como máximo el 45, 40, 30, 20, 15 o 10 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 5 Normalmente, están presentes en una cantidad que varía de 0,5 % a 30 % en peso del peso final de la composición.
- Los principios activos farmacéuticos incluyen, en particular, los AINE, los anticonceptivos, en particular, los progestágenos tales como desogestrel y levonorgestrel y dienogest, estrógenos tales como etinilestradiol, agonistas de la GnRH y sus combinaciones.
- 10 Los principios activos nutracéuticos de interés, en particular, con fines nutricionales o fisiológicos incluyen, sin limitación, vitaminas, minerales, oligoelementos, extractos y polvos de plantas, algas u hongos, prebióticos, probióticos, aminoácidos, antioxidantes y sus combinaciones.
- 15 A modo de ejemplo de vitaminas, minerales y oligoelementos, se puede citar una vitamina, tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), ácido fólico (B9) y cianocobalamina (B12), así como las vitaminas C, A, D, E, K1 y K2, un mineral como el magnesio, calcio o hierro, oligoelementos como el yodo, hierro, cobre, cinc, selenio, cromo, molibdeno, boro, manganeso, o una de sus mezclas.
- 20 A modo de ejemplo, los polvos o extractos (secos o líquidos) de plantas, algas u hongos pueden seleccionarse en particular de las diferentes listas reglamentarias europeas conocidas por el experto en la materia que comprenden por ejemplo: polvo/extracto de konjac, polvo/extracto de ñame, polvo/extracto de judía, polvo/extracto de café, polvo/extracto de té, polvo/extracto de corteza de pino, polvo/extracto de uva, polvo/extracto de ajo, polvo/extracto de azafrán, polvo/extracto de manzana, polvo/extracto de reishi, polvo/extracto de espirulina, polvo/extracto de clorela,
- 25 polvo/extracto de algas pardas y cualquier mezcla de estos.
- A modo de ejemplo, el prebiótico puede ser un azúcar, un alcohol de azúcar, un oligosacárido o un polisacárido más o menos ramificado y de grado de polimerización variable. El prebiótico puede seleccionarse por ejemplo de inulina, inositol, tagatosa, lactulosa, el oligosacárido alfa-glucano, transgalacto-oligosacáridos (TOS), fructo-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS), xilo-oligosacáridos (XOS) y sus mezclas.
- 30 A modo de ejemplo, los aminoácidos incluyen, aunque no de forma limitativa, leucina, citrulina, glutamina, glutamato, cisteína y sus derivados, metionina y sus derivados, triptófano y sus derivados.
- 35 A modo de ejemplo, los antioxidantes incluyen, sin limitación, superóxido dismutasa (SOD), ubiquinol/ubiquinona (Coenzima Q10), resveratrol, catequinas (catequina, epicatequina y derivados galatos), flavanoles, flavanonas o incluso antocianos.
- Los probióticos incluyen en particular los microorganismos seleccionados del grupo que consiste en los
- 40 microorganismos del género *Bacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Faecalibacterium*, *Fusobacterium*, *Kluyveromyces*, *Lactobacillus*, *Odoribacter*, *Parabacteroides*, *Pediococcus*, *Ruminococcus*, *Streptococcus* u otras levaduras.
- En una realización particular, la composición de acuerdo con la invención comprende menos de 20 cepas de
- 45 microorganismos diferentes, preferentemente menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, o 3 cepas de microorganismos diferentes.
- Por otra parte o además, la composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria puede igualmente comprender uno o varios prebióticos.
- 50 De acuerdo con una realización, la composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria de acuerdo con la invención comprende un probiótico en forma viva así como uno o varios prebióticos que pueden degradarse con el probiótico o la microbiota intestinal. Esta asociación de prebiótico(s) y probiótico constituye un simbiótico.
- En una realización particular, la composición de acuerdo con la invención comprende una cepa de *Lactobacillus* en
- 55 particular *Lactobacillus rhamnosus* o *acidophilus* como probiótico adicional.
- Por ejemplo, la composición de acuerdo con la invención comprende una cepa de *Saccharomyces cerevisiae*, preferentemente de la variedad *boulaardii* y una cepa de *Lactobacillus*, preferentemente *Lactobacillus acidophilus*.
- 60 En otra realización, la composición está desprovista de cualquier probiótico que pertenece al género *Lactobacillus*, en particular *Lactobacillus acidophilus*, y/o al género *Bifidobacterium*.
- En una realización adicional, la levadura *Saccharomyces cerevisiae* es el único probiótico presente en la composición de acuerdo con la invención.
- 65 En una realización particular, la composición de acuerdo con la invención comprende un principio activo nutracéutico o farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en vitaminas, en particular vitamina C, vitamina B6,

vitamina B12, ácido fólico y/o ácido 5-metiltetrahidrofólico (vitamina B9), un oligoelemento o mineral tal como el cinc, magnesio, calcio, selenio, manganeso, un probiótico tal como las especies de *Lactobacillus* spp, una sustancia con fines nutricionales o fisiológicos tal como inulina, fructo/galacto-oligosacáridos, gomas (guar, arábica...) o inositol y sus combinaciones.

5 En otra realización particular, la composición de acuerdo con la invención comprende un principio activo nutracéutico o farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en vitaminas, en particular vitamina C, vitamina D, vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico y/o ácido 5-metiltetrahidrofólico, y un oligoelemento o mineral tal como el cinc, magnesio, calcio, selenio o manganeso.

10 A modo de ejemplo, la composición comprende, además de la combinación de acuerdo con la invención, una o varias sustancias seleccionadas en el grupo que consiste en vitamina B6, vitamina B9, cinc, magnesio, selenio, inulina, un fruto/galacto-oligosacárido y sus combinaciones.

15 Por ejemplo, la composición de acuerdo con la invención comprende cinc y vitamina B6.

De acuerdo con otro ejemplo, la composición de acuerdo con la invención puede comprender cinc e inulina.

En una realización particular, la composición de acuerdo con la invención se presenta en forma de dosis unitarias que comprenden:

- 20
- de 10 a 300 mg, preferentemente de 25 a 250 mg de resveratrol,
 - de 10 a 300 mg, preferentemente de 25 a 250 mg de un extracto de cúrcuma, y
 - de 1×10^7 UFC a 1×10^{11} UFC, preferentemente de 1×10^8 UFC a 1×10^9 UFC de levadura *Saccharomyces cerevisiae*, preferentemente de la variedad boulardii.

25 En otra realización particular, la composición de acuerdo con la invención se presenta en forma de dosis unitarias que comprenden:

- 30
- de 25 a 100 mg, preferentemente de 30 a 70 mg de resveratrol,
 - de 1 a 300 mg, preferentemente de 5 a 25 mg de un extracto de cúrcuma, y
 - de 1×10^8 UFC a 1×10^9 UFC, preferentemente de 2×10^8 UFC a 6×10^8 UFC de levadura *Saccharomyces cerevisiae*, preferentemente de la variedad boulardii.

Las dosis unitarias pueden ser, por ejemplo, comprimidos y cápsulas duras

35 La formulación de una composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria de acuerdo con la presente invención, puede variar dependiendo de la vía de administración y de la dosis para las que la composición está destinada a usarse. La composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria de acuerdo con la invención, puede estar, en particular, en forma sólida, semisólida o líquida. Después de la formulación con al menos un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable, una composición de acuerdo con la invención puede estar en cualquier forma adecuada para la administración a un mamífero, en particular, a un ser humano, por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas, grageas, cápsulas, cápsulas duras, píldoras, granulados, polvo, suspensiones, emulsiones, jarabes, pomadas, ampolla de líquido, frasco provisto de un cuentagotas y otras formas análogas de preparaciones líquidas o en polvo o supositorios.

45 El experto en la materia sabe seleccionar los vehículos y los excipientes más adecuados para la preparación de un determinado tipo de formulación.

50 En una realización particular, el vehículo fisiológicamente aceptable puede ser un sólido y la composición de acuerdo con la invención puede estar en forma de un polvo o de un comprimido. Como alternativa, el vehículo fisiológicamente aceptable puede ser un líquido, y la composición de acuerdo con la invención está en forma de una solución. Los vehículos líquidos se utilizan en la preparación de soluciones, disolventes, medios de dispersión, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y composiciones a presión. Los portadores líquidos o a base de gel adecuados comprenden, sin limitación: agua y soluciones salinas fisiológicas; emulsiones o suspensiones, incluidas las soluciones salinas y los medios tamponados, urea; disolventes no acuosos como alcoholes (por ejemplo, etanol) o aceites vegetales o semillas tales como el aceite de oliva. Las composiciones líquidas, incluidas por ejemplo las emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes o elixires pueden formularse en particular en presencia de disolventes, agentes solubilizantes, emulsionantes, aceites, ácidos grasos, y/u otros aditivos como por ejemplo agentes de suspensión, conservantes, edulcorantes, aromas naturales o sintéticos, agentes estabilizantes y/o

60 espesantes y/o agentes colorantes de calidad alimentaria. Las emulsiones pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica. También se pueden añadir agentes espesantes bien conocidos a composiciones tales como almidón de maíz, gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma guar, goma xantana y análogos.

ES 3 013 129 T3

Los excipientes y vehículos se seleccionan de manera que no afecten significativamente a la viabilidad de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y a otros probióticos eventualmente presentes en la composición de acuerdo con la invención.

5 En particular, la composición de acuerdo con la invención puede comprender además:

- antiaglomerantes como el carbonato de magnesio, carbonato de calcio, dióxido de silicio, ácido esteárico, una sal de ácido graso por ejemplo estearato de magnesio, palmitato de magnesio, oleato de magnesio o miristato de magnesio; y/o
- 10 - uno o varios agentes de viscosidad o tensioactivos, en particular almidón, éteres de celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa o goma arábiga; y/o
- uno o varios agentes aglutinantes, en particular aceite de pescado o cualquier aceite vegetal tal como por ejemplo aceite de girasol, aceite de soja, aceite de oliva o aceite de chía; y/o
- 15 - agentes de recubrimiento como cera de abeja, cera de carnauba o monoglicéridos de ácidos grasos alimentarios; y/o
- emulsionantes como la lecitina, ciclodextrinas o la goma éster; y/o
- uno o varios diluyentes como la celulosa o la maltodextrina
- uno o varios agentes edulcorantes no nutritivos, en particular el sorbitol, sucralosa, aspartamo, neotame, maltitol, xilitol, acesulfamo-K, aspartamo, sacarina, ácido glicirrónico o un extracto de estevia; y/o
- 20 - uno o varios agentes saborizantes, naturales o artificiales, en forma pulverulenta o líquida; y/o
- uno o varios correctores de la acidez, en particular la sal, ácido cítrico, ácido málico o ácido tartárico; y/o
- uno o varios colorantes, en particular los antocianos, betacaroteno, extracto de remolacha, licopeno o extracto de caramelo.

25 En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria de acuerdo con la presente invención, se formula para una liberación inmediata de uno o varios principios activos. Como alternativa, una composición farmacéutica se puede formular para una liberación prolongada o dirigida de uno o varios principios activos o para una protección de uno o varios principios activos, por ejemplo, con respecto a la acidez y las enzimas gástricas. Por tanto, es posible utilizar recubrimientos resistentes al pH y/o a la acción de las enzimas gástricas,

30 recubrimientos sensibles al pH y/o a las acciones enzimáticas, o recubrimientos bioadhesivos que se adhieren a las paredes del estómago o del intestino, o sistemas de encapsulación.

Preferentemente, la composición está en una forma oral gastrorresistente que permite que las levaduras contenidas en la composición de acuerdo con la invención resistan el jugo gástrico del estómago y se liberen en el intestino. Un

35 recubrimiento entérico puede ser estable a un pH ácido (como el del estómago) y puede disolverse a un pH básico (por ejemplo, en el intestino). El material que se puede utilizar en los recubrimientos entéricos incluye, por ejemplo, ácido alginico, ftalato de acetato de celulosa, ceras, goma laca, ácidos grasos (por ejemplo, ácido esteárico o ácido palmítico) o incluso quitosano de forma no exclusiva.

40 En una realización, el recubrimiento gastrorresistente y enterosoluble está diseñado para mantener la estabilidad de los principios activos en el estómago. El recubrimiento entérico está diseñado para mantenerse en las condiciones ácidas del estómago y degradarse en condiciones no ácidas, liberando así la composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria en el intestino.

45 Los recubrimientos entéricos se pueden utilizar para i) impedir que el jugo gástrico reaccione con la sustancia activa o la destruya, ii) impedir la dilución de la sustancia activa antes de que llegue al intestino, iii) garantizar que la sustancia activa se libere solo después de que la preparación haya pasado el estómago, y iv) impedir que las levaduras vivas contenidas en la composición de acuerdo con la invención, sean alteradas o destruidas por el pH ácido del estómago.

50 De acuerdo con una realización, la composición también puede comprender maltodextrina y/o estearato de magnesio.

La composición de acuerdo con la invención se puede preparar mediante cualquier método conocido por el experto en la materia, por ejemplo, mezclando el resveratrol, el extracto de cúrcuma y la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, con uno o más excipientes o aditivos alimentaria, nutracéutica o farmacéuticamente aceptables.

55 En una realización particular, la composición de acuerdo con la invención se presenta en forma de dosis unitarias que comprenden:

- de 25 a 100 mg, preferentemente de 30 a 70 mg de resveratrol,
- 60 - de 1 a 300 mg, preferentemente de 5 a 25 mg de un extracto de cúrcuma, y
- de 1×10^8 UFC a 1×10^9 UFC, preferentemente de 2×10^8 UFC a 6×10^8 UFC de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad boulardii,
- un prebiótico, preferentemente inulina, y
- cinc, preferentemente en forma de bisglicinato de cinc.

65

La composición de acuerdo con la invención también puede comprender uno o varios excipientes seleccionados del grupo que consiste en un diluyente, un antiaglomerante, un emulsionante, un agente de viscosidad y sus combinaciones.

- 5 En particular, la composición de acuerdo con la invención puede comprender gammaciclodextrina, maltodextrina y una sal de ácidos grasos, por ejemplo estearato de magnesio o una mezcla de sales de magnesio de ácidos esteárico, oleico, palmítico y mirístico.

- 10 Preferentemente, las dosis unitarias de acuerdo con la invención están en forma de polvo. Este polvo normalmente está contenido en una cápsula dura, preferentemente una cápsula dura a base de hipromelosa (HPMC) y carbonato de calcio.

Como ejemplo, la composición de acuerdo con la invención se presenta en forma de dosis unitarias que comprenden:

- 15 - de 25 a 100 mg, preferentemente de 30 mg a 70 mg de resveratrol, preferentemente trans-resveratrol,
 - de 5 a 25 mg de curcuminoides en forma de extracto de cúrcuma,
 - de 1×10^8 UFC a 1×10^{10} UFC, preferentemente de 2×10^8 UFC a 6×10^8 UFC, más preferentemente de 3×10^8 UFC a 5×10^8 UFC de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad boulardii, por ejemplo la cepa CNCM I-3799 o la cepa CNCM I-745
- 20 - de 10 mg a 100 mg, preferentemente de 25 a 50 mg de inulina, por ejemplo suministrado en forma de un extracto de raíz de achicoria
 - de 1 mg a 15 mg de cinc (Zn^{2+}), preferentemente de 2 mg a 8 mg de cinc, por ejemplo en forma de bisglicinato de cinc.

- 25 La dosis unitaria puede estar contenida en una cápsula dura, preferentemente vegetal a base de HPMC o pululano.

La dosis unitaria puede comprender, como excipientes, gamma-ciclodextrina, maltodextrina y una sal de magnesio de ácidos grasos, por ejemplo una sal de magnesio de ácido esteárico, oleico, palmítico, mirístico y sus mezclas.

- 30 La gamma-ciclodextrina está normalmente presente para mejorar la biodisponibilidad del extracto de cúrcuma. La gamma-ciclodextrina puede estar presente en una cantidad que varía de 20 a 120 mg por dosis unitaria. La maltodextrina puede estar presente en una cantidad que varía de 5 a 50 mg por dosis unitaria. La sal de magnesio de ácido graso puede estar presente en una cantidad que varía de 0,1 mg a 10 mg por dosis unitaria.

- 35 Un objeto adicional de acuerdo con la invención es un kit nutracéutico o farmacéutico, por ejemplo un kit de complemento alimentario que comprende varias composiciones, preferentemente destinadas a la administración oral, que incluye la combinación de acuerdo con la invención.

En una realización particular, dicho kit comprende:

- 40 - una composición que comprende la levadura *Saccharomyces cerevisiae*,
 - una composición que comprende resveratrol, y
 - una composición que comprende el extracto de cúrcuma.

- 45 En una realización particular, dicho kit comprende:

- una primera composición, que comprende la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, por ejemplo, asociada a uno o varios excipientes en una cápsula dura,
 - una segunda composición, que comprende resveratrol y el extracto de cúrcuma, por ejemplo, en forma de un comprimido o una cápsula dura.
- 50

El kit comprende, normalmente, varias dosis unitarias de cada composición. También puede comprender instrucciones de administración del kit.

- 55 El kit de acuerdo con la invención se caracteriza por que el extracto de cúrcuma es un extracto que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides y la levadura *Saccharomyces cerevisiae* es una levadura de la variedad boulardii.

- 60 En una realización particular, la primera composición puede presentarse en forma de dosis unitarias que comprenden de 10 a 300 mg, preferentemente de 25 a 250 mg de resveratrol y de 1 a 300 mg, preferentemente de 10 a 300 mg, de 5 a 25 mg o de 25 a 250 mg de un extracto de cúrcuma y la segunda composición puede presentarse en forma de dosis unitarias que comprenden de 1×10^7 UFC a 1×10^{11} UFC, preferentemente de 1×10^8 UFC a 1×10^9 UFC de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad boulardii. Las dosis unitarias pueden ser, por ejemplo, comprimidos y cápsulas duras.

65

Las características de las composiciones presentes en este kit son similares a las de la composición de acuerdo con la invención, en particular, en términos de relación másica entre la levadura, el resveratrol y el extracto de cúrcuma y las dosis.

5 Cada composición presente en el kit puede comprender uno o más componentes adicionales seleccionados de aditivos, excipientes y principios activos adicionales farmacéutica, nutracéutica o alimentariamente aceptables como los descritos anteriormente.

10 La invención se comprenderá mejor con la lectura de los siguientes ejemplos, que son puramente ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLOS

15 Ejemplo 1: Evaluación del efecto de la combinación de acuerdo con la invención en un modelo murino de endometriosis

El objetivo de este estudio era ensayar *in vivo* el efecto de una combinación de acuerdo con la invención que comprende un extracto de cúrcuma, resveratrol y una levadura *S. cerevisiae* var. *boulardii* sobre el crecimiento de las lesiones de endometriosis y el estado inmunitario e inflamatorio en un modelo murino de endometriosis.

20 Material y métodos

Se adquirieron ratones hembra Balb/CJrj de 6 semanas de vida al proveedor Janvier Labs (Route du Genest, 53940 Le Genest-Saint-Isle). Los ratones se alojaron en un animalario convencional, con ciclos diurnos/nocturnos automatizados de 12 h, bebida (agua del grifo) y alimentación (Teklad, Envigo, Gannat, Francia, n.º T.2016MI.12) a libre demanda. El modelo de endometriosis en ratones por implantación (sutura) de cuerno uterino sinérgico intraperitoneal es un modelo validado y se ha utilizado y publicado muchas veces [Jones *et al.*, 2018; Ruiz *et al.*, 2016]. La implantación de cuernos uterinos por vía intraperitoneal se realiza con anestesia de isoflurano (3,5 %, con oxígeno 2,5 l/min) y analgésico postoperatorio (Buprécare, 10 µg/kg, sc). Se realiza una laparotomía y se fija un fragmento a cada lado de la abertura, en la pared interna del peritoneo, mediante dos puntos hechos con sutura quirúrgica reabsorbible 5/0.

Las moléculas y los productos utilizados para los tratamientos son: quelato de bisglicinato de cinc (ALBION Laboratories, Clearfield, EE.UU., N.º 03506), Goma arábica Seygal (Nexira Food, Rouen, Francia, FibregumB), Trans-resveratrol (Active Inside, Beychac et Caillau, Francia, N.º PR-0018, extracto de cúrcuma (Wacker, Eddyville, IA, EE.UU., N.º 60072151), *Saccharomyces boulardii* (LHC Lesaffre Bio Springer, Maison Alfort, Francia, N.º V11700368, *Lactobacillus acidophilus* (Danisco US, Madison, WI, EE.UU., N.º MSAMPHRUDOPH).

Los grupos de ratones son los siguientes:

- 40 - Grupo de control (Simulado) (n=10): Ratones pseudo-operados pero sin implante y sin tratamiento (Simulado);
- Grupo M (control) (n= 10): ratones operados, tratados con una composición que comprende el vehículo (bisglicinato de cinc, Goma arábica Seygal, Trans-resveratrol y extracto de cúrcuma) y sin probiótico;
- 45 - Grupo M1 (Invención) (n= 20): ratones operados, tratados con una composición que comprende el vehículo y 0,36 mg/d de *Saccharomyces boulardii*;
- Grupo M2 (Invención) (n= 20): ratones operados, tratados con una composición que comprende el vehículo, 0,36 mg/d de *Saccharomyces boulardii* y 0,18 mg/d de *Lactobacillus acidophilus*;

Las composiciones se suspendieron en fase acuosa y se administraron a los ratones por vía oral mediante intubación gástrica (1 sonda al día). La preparación de las soluciones se realizó de forma extemporánea y la administración se realizó por la mañana. Para cada grupo, la administración de las diferentes soluciones tiene una duración de 12 semanas consecutivas. En la S3 (tres semanas) y S12 (12 semanas), los animales serán sacrificados (n = 5 por grupo simulado y M y n = 10 por grupo M1 y M2 en la S3 y la S12). Se extraerá sangre, el bazo y las lesiones. Se evaluará el tamaño y peso de las lesiones y se realizarán los siguientes análisis.

Las siguientes tablas muestran las características del ensayo:

Grupos	Tratamientos
Simulado - Pseudo-operados	/
Modelo inducido + M	Resveratrol + Extracto de cúrcuma
Modelo inducido + M1	Resveratrol + Extracto de cúrcuma + <i>Saccharomyces boulardii</i>
Modelo inducido + M2	Resveratrol + Extracto de cúrcuma + <i>Saccharomyces boulardii</i> + <i>Lactobacillus acidophilus</i>

Tabla 1. Distribución de los animales (n=10 por grupo)

Ingredientes	Cantidades suministradas/d (mg)	Cantidades suministradas por intubación gástrica (mg)
<i>Saccharomyces boulardii</i> - LYNSIDE PRO® - CNCM N.º I-3799 (grupo M1 y M2)	0,36	0,36
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM (grupo M2)	0,18	0,18
Resveratrol de extracto de Polygonum al 98 %	0,6	0,6
Extracto de cúrcuma	0,9	0,9

Tabla 2. Cantidad de materias primas administradas a los ratones por intubación gástrica - El seguimiento de la evolución del volumen de las lesiones se realiza mediante ecografía.

5 La ecografía de alta resolución (40 m) permite seguir la evolución del tamaño de los implantes de cuerno uterino de forma precisa y no invasiva y evaluar rápidamente la progresión de la endometriosis. Este procedimiento se realiza en la PIPA (Plataforma de obtención de imágenes de animales pequeños del Instituto Cochin) en la S1, S3, S8, S11 después de la implantación de los fragmentos de cuerno.

10 Después de la eutanasia, se toman muestras (en la S3 y la S12) para medir varios parámetros.

- *Histología de las lesiones por tinción con Hematoxilina/Eosina (HE)*

15 Los cortes de 5 µm de las lesiones fijadas en parafina, se tiñeron mediante la técnica convencional utilizando HE

- *Estado inmunitario en ratas por FACS (LT, NK, macrófagos)*

20 Se utilizaron anticuerpos específicos para determinar las proporciones de linfocitos T CD4 y CD8, linfocitos citolíticos naturales y macrófagos esplénicos:

MEZCLA 1: B220 APC, CD69 PE, CD8 BV605, CD40 PerCP/Cy5.5, MHCII FITC, CD4 BV510

- MEZCLA 2: CD206 AF647, CD86 BV510, Ly6C PE VIOL.770, CD11b APC-Cy7 y F4/86 BV711. Para la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS, en inglés) se utiliza el analizador celular BD LSR Fortessa y el programa de análisis es el programa informático BD FACS Diva 6.2.

25 - *Análisis en los sueros:*

30 Los productos proteicos de oxidación avanzada (AOPP), se midieron mediante espectrofotometría en un lector de placas, en una placa de 96 pocillos según una técnica publicada (Kidney Int. Mayo de 1996;49(5):1304-13. *Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. Witko-Sarsat V et Al*).

La IL6 y el TNFα se midieron mediante kits ELISA (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA EE.UU. N.º KMC0061 y BMS607-3 respectivamente) como la zonulina (Clinisciences, Nanterre, Francia, N.º MBS748504-96).

35 - *Estudio de las lesiones mediante histología y qRT-PCR*

40 Se extrajo ARN total de los tejidos del ratón (lesiones de tipo endometriosis) utilizando el reactivo Trizol (Invitrogen, Carlsbad, EE. UU.), según las instrucciones del fabricante. El ADNc se sintetizó utilizando el kit de mezcla maestra de síntesis de ADNc Maxima H Minus (Thermo Fisher Scientific). La PCR cuantitativa (qPCR, en inglés) se realizó utilizando el kit SensiFAST SYBR No-ROX (Bioline). Los niveles de transcripción de los genes seleccionados se cuantificaron en un sistema Light Cycler 480 (Roche, San Francisco, CA) y se normalizaron con respecto a los genes de referencia (Actinb y Tbp) y se analizaron utilizando el programa informático LightCycler especializado.

Estudio estadístico de los diferentes resultados

45 El análisis estadístico comparativo de los diferentes grupos de ratones se realizó mediante ANOVA de 1 factor seguido de una prueba de Kruskal-Wallis. La comparación de S3-S12 se realizó mediante ANOVA seguido de una prueba de Bonferroni.

50 Resultados

1) *Peso y volumen de las lesiones endometriósicas*

Los pesos y volúmenes de las lesiones son homogéneos en la implantación para los tres grupos de ratones M, M1 y M2 (M, n=10; M1, n=20; M2, n=20).

5 Después de 12 semanas de tratamiento, se observa que el volumen y el peso de las lesiones son significativamente inferiores en los ratones tratados con una composición de acuerdo con la invención (M1 o M2) que en los ratones tratados con la composición de control M ($p < 0.001$).

10 Por tanto, la combinación de acuerdo con la invención, que asocia resveratrol, un extracto de cúrcuma y la levadura *Saccharomyces cerevisiae boulardii*, actúa de manera sinérgica sobre el desarrollo de las lesiones de endometriosis. (Figura 1).

2) Histología de las lesiones observadas al sacrificio

15 Histológicamente, se observa una disminución de la actividad de las lesiones en los grupos M1 y M2 con respecto al control M, después de 3 y 12 semanas de tratamiento (Figura 2): de hecho, el aspecto glandular, un marcador de las lesiones de endometriosis, está claramente atenuado en los grupos M1 y M2 en comparación con el grupo M.

3) Estado inmunitario esplénico en los diferentes grupos, en la S12

20 El estado inmunitario se modifica en todos los grupos en comparación con un grupo pseudo-operado sin implantación de lesión (SIMULADO) (Figuras 3 y 4).

25 Los porcentajes de TCD4 y TCD8 activados del bazo tienden a disminuir de forma no significativa entre los grupos Simulado, M, M1 y el grupo M2 (Simulado, n=3 – M, n=6 – M1, n=5 – M2, n=5). El porcentaje de linfocitos B activados del bazo, tiende a disminuir por las formulaciones M, M1 y M2 (Simulado, n=3 – M, n=6 – M1, n=5 – M2, n=5).

30 Se observa que la relación M1/M2 (macrófagos tipo 1 y 2) se incrementó significativamente en los ratones de los grupos de acuerdo con la invención (M1 y M2) en comparación con los grupos de control (M y Simulado). No obstante, en los estudios en seres humanos y ratones se ha puesto de manifiesto el papel clave de los macrófagos M2 en la patogénesis del establecimiento y crecimiento de las lesiones de endometriosis. En efecto, se demostró un aumento en la proporción de macrófagos M2 en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis, en comparación con los controles. Asimismo, también se demostró que la transferencia intraperitoneal de macrófagos M2 provoca el crecimiento y la neovascularización de la endometriosis en el ratón (Bacci *et al.*, 2009). Por tanto, los resultados del presente estudio sugieren que la combinación de acuerdo con la invención tiene un efecto inmunomodulador sobre la polarización de los macrófagos, lo que podría permitir normalizar la respuesta inmunitaria en pacientes que padecen endometriosis.

4) Parámetros inflamatorios

40 La zonulina, marcador de permeabilidad de la barrera intestinal, y la interleucina 6, marcador de inflamación, están muy significativamente reducidos en los grupos de acuerdo con la invención (M1 y M2, respectivamente), en comparación con el grupo control pseudo-operado (SIMULADO). El TNF- α también se reduce de manera muy significativa porque no puede detectarse en los sueros de los grupos M1 y M2 (Figura 5).

45 5) Estrés oxidativo

50 Los productos proteicos de oxidación avanzada (AOPP), un marcador de la velocidad de oxidación de las proteínas séricas y el estrés oxidativo, están disminuidos significativamente en los tres grupos suplementados (M, M1 y M2) a las 12 semanas en comparación con el grupo pseudo-operado (Figura 4).

6) Resultados de la pPCR

55 Los resultados preliminares muestran una tendencia a disminuir el marcador de angiogénesis (Cd31) para los grupos M1 y M2 en la S12. La comparación S12-S3 mediante la prueba ANOVA, seguida de una prueba de Bonferroni, muestra una disminución significativa solo para el marcador Igf1 (marcador de dolor) para el grupo M1.

60 En cuanto a la sensibilidad al dolor, cabe señalar que la sensibilidad al calor se había reducido significativamente en el grupo M1 en comparación con los grupos M0 y M2 en la semana 4 de tratamiento según la prueba de "placa caliente".

Conclusión

65 Los resultados anteriores muestran que, la combinación de acuerdo con la invención, tiene efectos favorables tanto a nivel clínico como inmunitario y fisiológico. La combinación de acuerdo con la invención ralentiza significativamente el crecimiento de las lesiones de endometriosis en el modelo murino. Por otro lado, la endometriosis se caracteriza por una función inmunitaria deteriorada. No obstante, la combinación de acuerdo con la invención, ejerce efectos

inmunomoduladores que permiten reducir la inflamación tal como se refleja por una disminución de los niveles séricos de las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-6, la modulación de la relación de macrófagos M1/M2 y la reducción de la activación de linfocitos B. Finalmente, la combinación de acuerdo con la invención, permite reducir el nivel circulante de zonulina, un marcador de la permeabilidad intestinal.

5 **Ejemplo 2: Estudio prospectivo, aleatorizado, con doble ocultación, para evaluar el impacto de un complemento alimentario que contiene la combinación de acuerdo con la invención, sobre la calidad de vida de las mujeres con endometriosis dolorosa**

10 • **Centros investigadores:**

Hôpital COCHIN – Port Royal, Francia

Metodología:

15 Este estudio piloto es un estudio monocéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, con doble ocultación y controlado con placebo.

• **Productos:**

- 20 - el producto experimental (denominado en lo sucesivo Qolendo) es un complemento alimentario que comprende la combinación de acuerdo con la invención (dosis unitaria: resveratrol 50 mg, *S. boulardii*: 400 millones de UFC y curcumina 12,7 mg) de inulina (34 mg), bisglicinato de cinc (20 mg eq., gamma-ciclodextrina (58,5 mg), estearato de magnesio (1,5 mg) y maltodextrina (19,5 mg), en forma de cápsula dura (HPMC, carbonato de calcio).
- 25 - el producto de control es una cápsula dura de placebo con las mismas características de presentación y apariencia en la que los principios activos se han reemplazado por maltodextrina, β -caroteno (para proporcionar un color naranja) y estearato de magnesio.

• **Población de estudio:**

30 En este estudio se asignarán al azar 80 mujeres con endometriosis dolorosa y que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

• **Planificación del estudio:**

35 Reclutamiento: 10 meses, Duración de la toma del producto: 4 meses, Duración total de la participación por persona: 5 meses, Duración total del estudio: 15 meses

• **Intervención:**

40 Después de la asignación al azar en la visita V1, las personas tomarán:

- 45 - el producto experimental: grupo tratado con Qolendo
1 cápsula dura al día del producto Qolendo desde la visita 1 hasta la visita 3 (4 meses de toma de producto) por la mañana o la noche, con un vaso de agua.
-
- el grupo de control: tratado con placebo
1 cápsula dura al día desde la visita 1 hasta la visita 3 (4 meses de toma de producto) por la mañana o por la noche, con un vaso de agua.

50 • **Objetivos del estudio**

Hipótesis del estudio: La hipótesis del estudio es que el producto ensayado Qolendo mejora la calidad de vida de las mujeres con endometriosis dolorosa.

55 **Objetivo principal:** El objetivo principal es evaluar la calidad de vida en mujeres con endometriosis en el grupo tratado con Qolendo en comparación con las del grupo tratado con placebo, utilizando el cuestionario EHP-5 después de 4 meses de toma del producto.

60 **Objetivos secundarios:** Los objetivos secundarios del estudio son evaluar los siguientes parámetros, entre los 2 grupos y la diferencia intra-grupo:

- 1) La calidad de vida mediante el cuestionario EHP-5 después de 2 meses de toma del producto,
- 2) El cuestionario Escala de Impresión Clínica Global (CGI, siglas del inglés) después de 4 meses de toma del producto,
- 65 3) El dolor padecido durante todo el estudio,
- 4) El consumo de analgésicos durante todo el estudio,

- 5) El estado inflamatorio, inmunitario y hormonal después de 4 meses de toma del producto,
- 6) La permeabilidad del epitelio intestinal después de 4 meses de toma del producto,
- 7) La aceptabilidad del producto en el grupo tratado con Qolendo después de 2 y 4 meses de toma del producto.

5 **Objetivos exploratorios:** La ecografía pélvica realizada en un subgrupo de mujeres con endometriosis profunda y/o con presencia de adenomiosis, Evaluación de la calidad de vida mediante el cuestionario EHP-30, cumplimentado de forma voluntaria: este cuestionario se rellenará en la visita 1 (V1) de asignación al azar y después de 4 meses de toma del producto durante la visita V3.

10 **Objetivos de seguridad:** Los objetivos de seguridad del estudio son: evaluar la incidencia de acontecimientos adversos (AA) y la salud general mediante las constantes vitales, el peso corporal y los parámetros biológicos (medidos a los 4 meses).

• **Criterios de valoración**

15 **Criterio de valoración principal:** El criterio principal de este estudio es la evolución de la calidad de vida, a los 4 meses con relación a la visita inicial (V1), evaluada mediante el cuestionario EHP-5, puntuación global, expresada en unidades arbitrarias (u.a., puntuación), comparando el grupo tratado con Qolendo frente al grupo tratado con placebo.

20 **Criterios de valoración secundarios:** Los criterios de valoración secundarios de este estudio que se enumeran a continuación permiten comparar el grupo tratado con Qolendo y el grupo tratado con placebo:

1) La evolución de la calidad de vida a los 2 meses en comparación con la visita inicial, evaluada mediante el cuestionario EHP-5, expresada en u.a.,

25 2) La evolución del cuestionario Escala de Impresión Clínica Global a los 4 meses en comparación con la visita inicial. Este cuestionario está compuesto de 3 subescalas que miden:

- a. La gravedad de la enfermedad (puntuación que varía de 1 normal a 7 en los casos más graves),
- b. La mejora general o cambio (puntuación que varía de 1 fuerte mejora a 7 fuerte degradación),
- c. La respuesta terapéutica (puntuación que varía de 0 marcada mejoría sin acontecimientos adversos a 4 sin cambios o deterioro y equilibrio insatisfactorio entre beneficio/riesgo).

30 3) La evolución del dolor, durante todo el estudio respecto al valor inicial, definida mediante escalas visuales analógicas (EVA, siglas del inglés) graduada de 0 a 10 que evalúa:

35 Dolor (evaluación global), Dismenorrea, Dispareunia, Dolor pélvico crónico no cíclico, Dolor digestivo, Disquesia, Dolor miccional. Se recopilarán las fechas de la menstruación para distinguir el dolor catamenial.

4) El consumo cuantitativo de analgésicos (en g/día) durante todo el estudio, con respecto al valor inicial,

40 5) El estado inflamatorio a los 4 meses en comparación con el valor inicial evaluado por los siguientes parámetros: TNF- α , IL1, IL6, CRP-us, AOPP,

6) El estado inmunitario a los 4 meses en comparación con el valor inicial evaluado por los siguientes parámetros: IL4, IL10, IL12, INF α , linfocitos NK,

45 7) El estado hormonal a los 4 meses en comparación con el valor inicial evaluado por el estradiol (E2), la progesterona y la hormona antimülleriana (AMH),

8) La permeabilidad del epitelio intestinal a los 4 meses en comparación con el valor inicial evaluado por el análisis de sangre para zonulina,

9) La aceptabilidad del producto en el grupo tratado con Qolendo después de 2 y 4 meses de tomar el producto.

Criterios de seguridad

50 Los criterios de seguridad de este estudio, medidos en la visita inicial y a los 4 meses son:

- 1) El peso corporal (kg),
- 2) Los parámetros hemodinámicos: Frecuencia cardíaca (FC, lpm), Presión arterial sistólica (PAS, mmHg) y Presión arterial diastólica (PAD, mmHg),
- 3) Los parámetros biológicos siguientes:

- Hemograma,
- Función hepática analizando los parámetros siguientes: ASAT, ALAT y GGT,
- Función renal analizando la creatinina.

60 4) El número de acontecimientos no deseados por persona que se producen durante todo el estudio;

5) El porcentaje de personas que presentan al menos un acontecimiento no deseado durante todo el estudio.

Criterios exploratorios:

65 Los criterios exploratorios del estudio se refieren a las variaciones entre los valores iniciales y los medidos a los 4 meses:

ES 3 013 129 T3

- Parámetros obtenidos por ecografía pélvica realizada en pacientes con endometriosis profunda y/o presencia de adenomiosis,
- Cuestionario EHP-30.

REIVINDICACIONES

1. Combinación de una levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, de resveratrol y de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, para su uso en el tratamiento o la prevención de lesiones de endometriosis en una persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis, por ejemplo, para ralentizar el desarrollo o para reducir las lesiones de endometriosis.
2. Combinación de una levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, de resveratrol y de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se utiliza además para el tratamiento o la prevención de uno o más síntomas o trastornos asociados a la endometriosis, seleccionados del grupo que consiste en hipofertilidad, infertilidad, dolor pélvico, en particular, dismenorrea y dispareunia, dolor catamenial, en particular, a nivel urinario o intestinal, trastornos urinarios e intestinales, metrorragias, rectorragias, inflamación crónica peritoneal, hiperpermeabilidad intestinal, fatiga crónica y combinaciones de los mismos.
3. Combinación de una levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, de resveratrol y de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación se utiliza para normalizar la permeabilidad intestinal, modular el estado inmunitario, mantener o mejorar la fertilidad y/o reducir el estrés oxidativo, en la persona que padece o es susceptible de padecer endometriosis.
4. Combinación de una levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, de resveratrol y de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae*, el resveratrol y el extracto de cúrcuma, están contenidos en una única composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria o están distribuidos en varias composiciones farmacéuticas, nutracéuticas o alimentarias diferentes, destinadas a administrarse simultánea o secuencialmente.
5. Combinación de una levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, de resveratrol y de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la persona que padece endometriosis se ha sometido o se va a someter a un tratamiento quirúrgico para la resección de las lesiones de endometriosis, a un protocolo farmacológico de reproducción asistida médicamente, en particular, de fecundación *in vitro* y/o está en tratamiento anticonceptivo.
6. Combinación de una levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, de resveratrol y de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, el resveratrol y el extracto de cúrcuma, están incluidos en un complemento alimentario, opcionalmente con una o más sustancias con fines fisiológicos o nutricionales seleccionadas preferentemente de vitaminas, oligoelementos, minerales, prebióticos, probióticos, antioxidantes, aminoácidos y sus combinaciones, y más preferentemente de ácido fólico, ácido 5-metilтетраhidrofólico, vitamina B6, vitamina B12, cinc, magnesio, calcio, selenio, manganeso, inulina, fructo/galacto-oligosacáridos, goma arábiga, goma guar, inositol y sus combinaciones.
7. Combinación de una levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, resveratrol y un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, administrándose dicha combinación en asociación con cinc, preferentemente en forma de sal bisglicinato, y con inulina.
8. Composición farmacéutica, nutracéutica o alimentaria, preferentemente en forma de un complemento alimentario, que comprende una combinación de una levadura de la especie *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii, resveratrol y un extracto de cúrcuma, en las siguientes proporciones:
- de 1 a 50 % en peso de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii
 - de 10 a 50 % en peso de resveratrol,
 - de 1 a 50 % en peso de extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, por 100 % en peso de la suma total de resveratrol, curcumina y *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad bouldardii o por 100 % en peso total de la composición, estando dicha composición preferentemente adaptada para su uso en la gestión de personas que padecen o son susceptibles de padecer endometriosis.
9. Composición de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende:
- uno o varios prebióticos; y/o
 - vitaminas, minerales y/u oligoelementos; y/o
 - polvos o extractos de plantas, frutas, legumbres, algas u hongos; y/o
 - uno o varios probióticos, no siendo preferentemente dicho probiótico una bacteria del género *Lactobacillus*.

10. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, presentándose dicha composición en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas duras, comprendiendo cada dosis unitaria:
- de 10 a 300 mg, preferentemente de 25 a 250 mg de resveratrol,
 - de 1 a 300 mg, preferentemente de 5 a 25 mg de un extracto de cúrcuma que comprende al menos un 15 % en peso de curcuminoides, y
 - de 1×10^7 UFC a 1×10^{11} UFC, preferentemente de 1×10^8 UFC a 1×10^{10} o de 1×10^8 UFC a 1×10^9 UFC de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad *boulardii*.
11. Composición de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además inulina y cinc.
12. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, caracterizada por que se presenta en forma de dosis unitarias que comprenden:
- de 30 mg a 70 mg de resveratrol, preferentemente trans-resveratrol,
 - de 5 a 25 mg de curcuminoides en forma de un extracto de cúrcuma asociado a una ciclodextrina,
 - de 1×10^8 UFC a 1×10^{10} , preferentemente de 2×10^8 UFC a 6×10^8 UFC, por ejemplo de 3×10^8 UFC a 5×10^8 UFC de levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad *boulardii*,
 - opcionalmente de 10 mg a 100 mg, preferentemente de 25 a 50 mg de inulina, y
 - opcionalmente de 1 mg a 15 mg de cinc (Zn^{2+}), preferentemente de 2 mg a 8 mg de cinc, introducido, por ejemplo, en forma de bisglicinato de cinc.
13. Kit farmacéutico, nutracéutico o alimentario que comprende la asociación de dos composiciones:
- una primera composición que comprende una levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la variedad *boulardii* en una cantidad de 1×10^7 UFC a 1×10^{11} UFC y
 - una segunda composición que comprende resveratrol en una cantidad de 10 a 300 mg y un extracto de cúrcuma en una cantidad de 1 a 300 mg, comprendiendo dicho extracto de cúrcuma al menos un 15 % en peso de curcuminoides, estando dicho kit adaptado para su uso en personas que padecen o son susceptibles de padecer endometriosis.
14. Combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, o kit de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada por que:
- el extracto de resveratrol se proporciona en forma de un extracto vegetal enriquecido en trans-resveratrol, por ejemplo, un extracto de hierba nudosa japonesa con un título de al menos 95 % en peso de trans-resveratrol y/o
 - el extracto de cúrcuma comprende curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina, y/o
 - el extracto de cúrcuma comprende al menos 55 %, preferentemente al menos 60 % en peso de curcumina con respecto al peso total de curcuminoides presentes en el extracto, y/o
 - el extracto de cúrcuma está encapsulado en una ciclodextrina, preferentemente una gamma ciclodextrina, y/o
 - la inulina se suministra en forma de un extracto de raíz de achicoria.

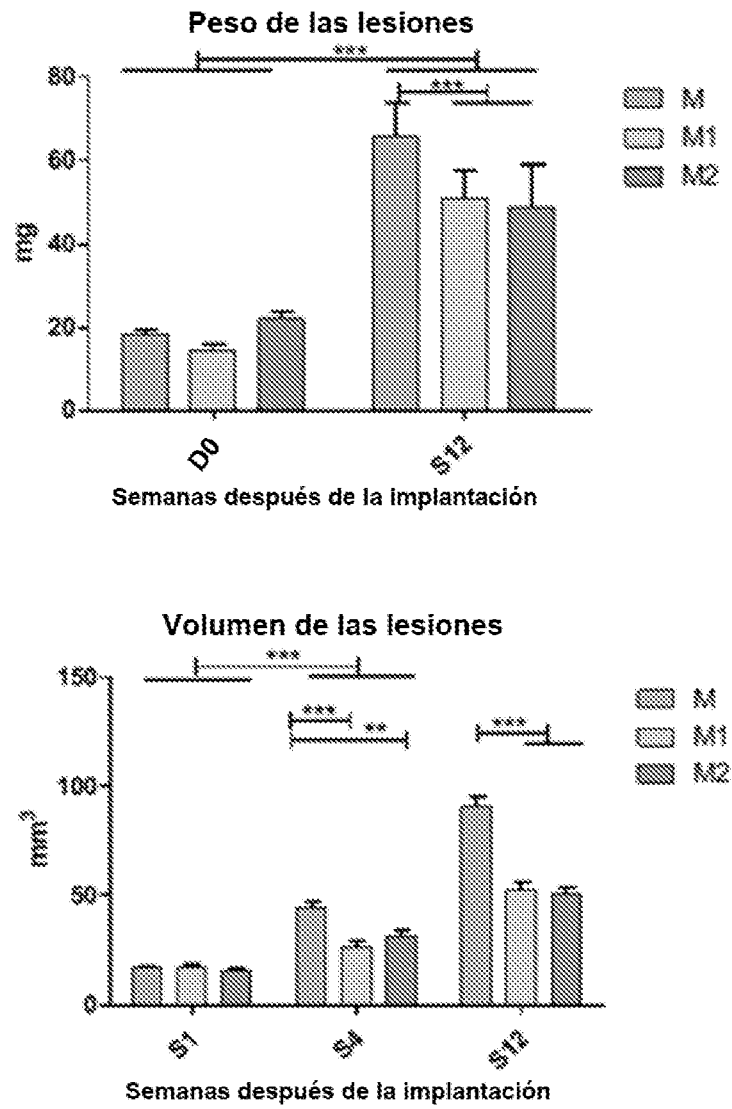


Figura 1

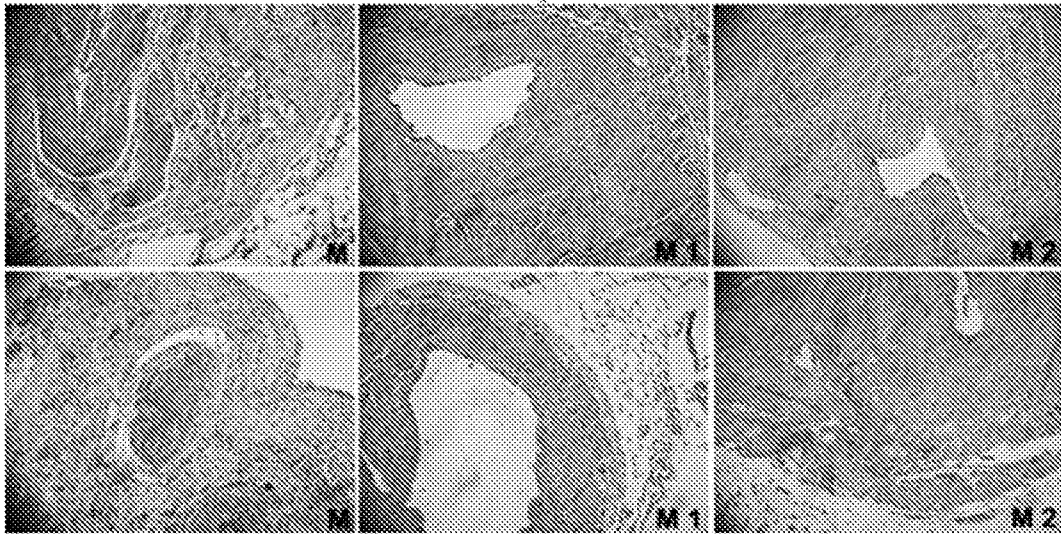


Figura 2

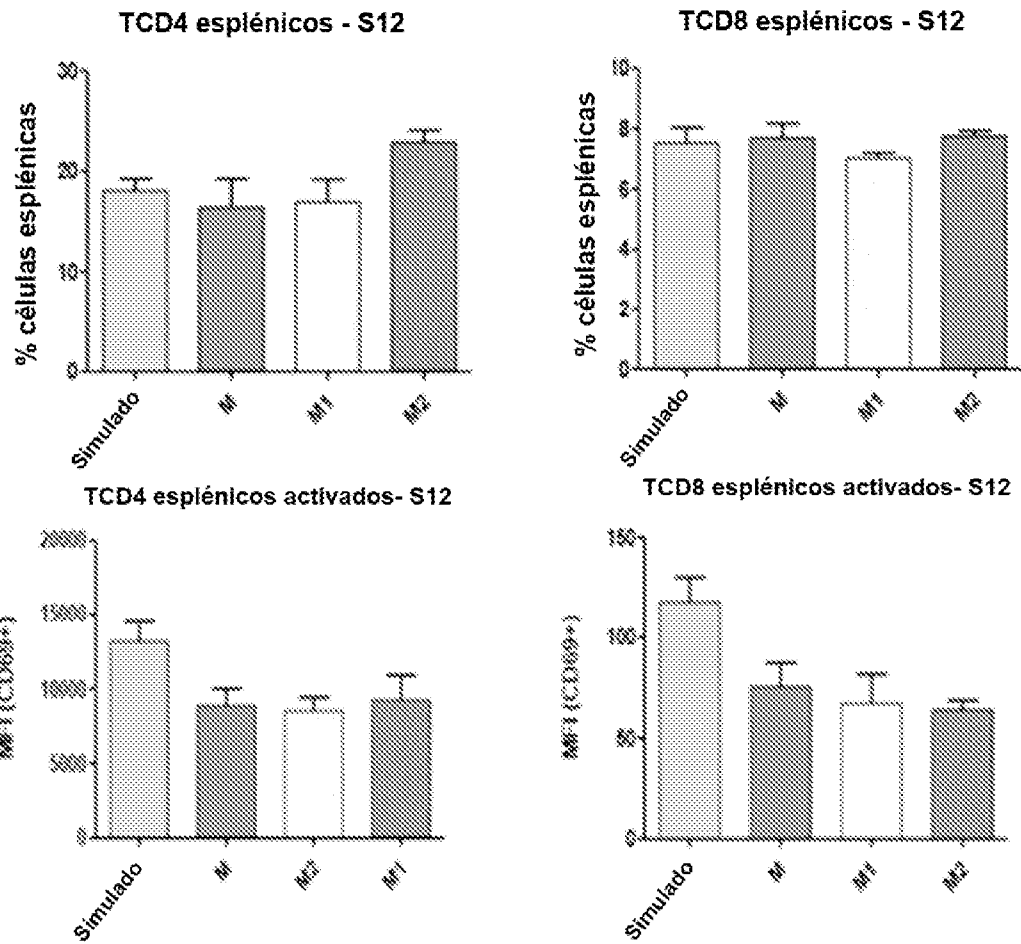


Figura 3

#

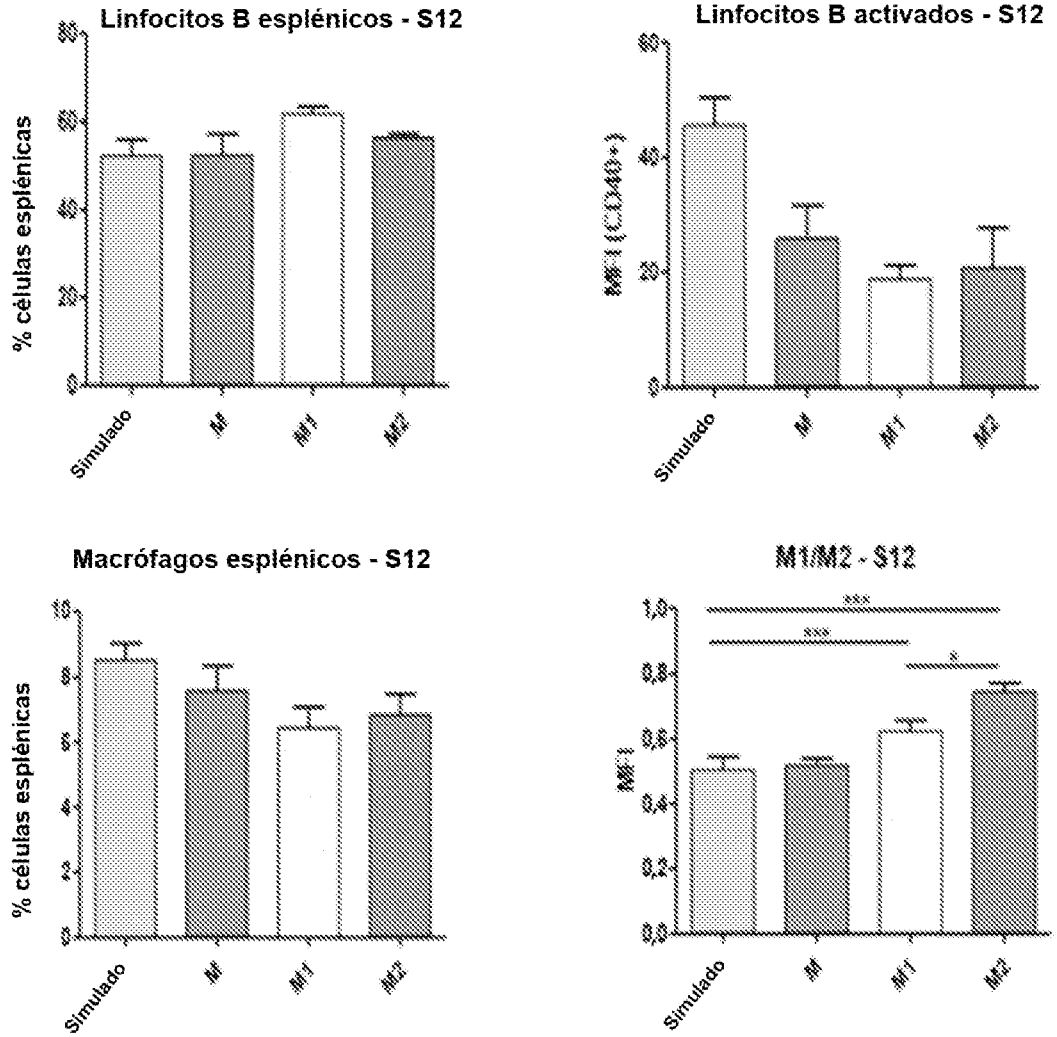


Figura 4

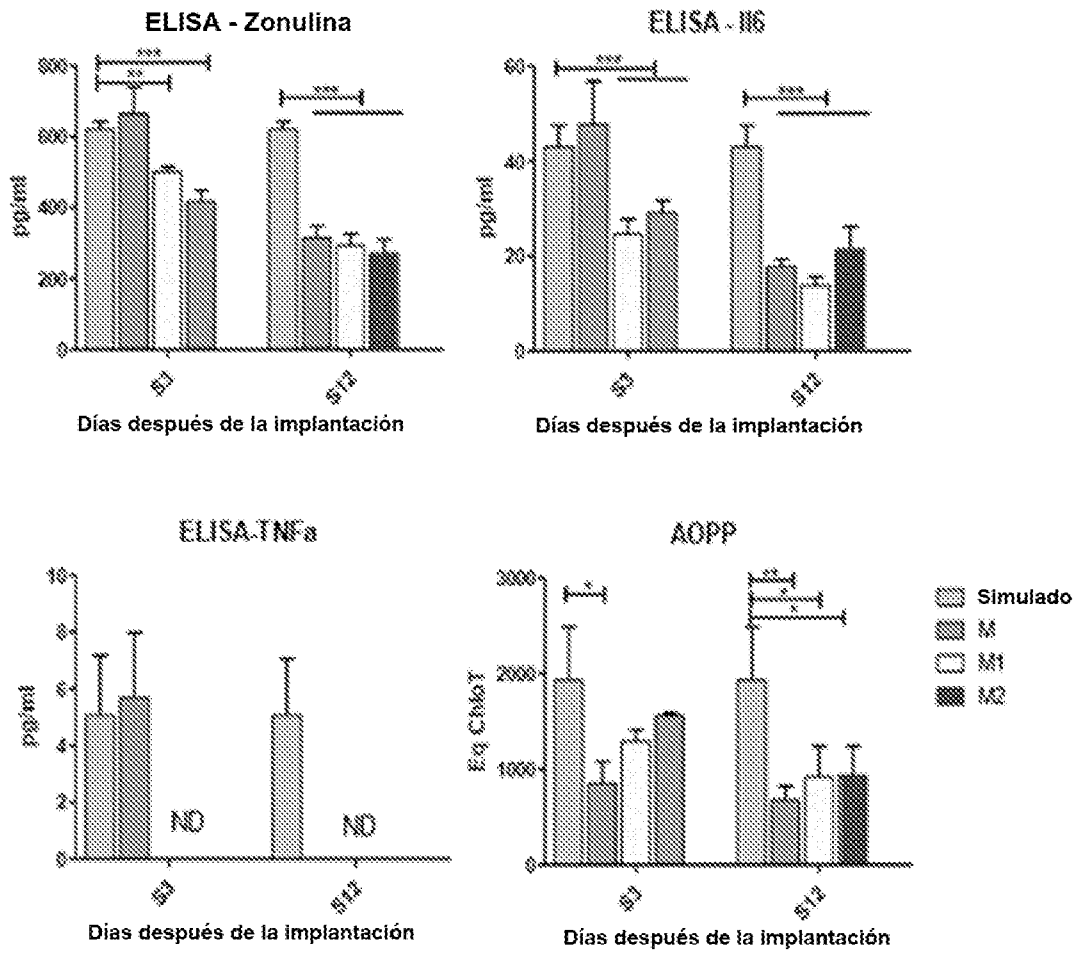


Figura 5

#