

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
9 de febrero de 2012 (09.02.2012)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/017128 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 36/53 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01) A23L 1/302 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2011/070586

(22) Fecha de presentación internacional:

5 de agosto de 2011 (05.08.2011)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201031225 5 de agosto de 2010 (05.08.2010) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID** [ES/ES]; C/ Einstein, 3, E-28049 Madrid (ES). **FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PAZ** [ES/ES]; Paseo de la Castellana, 261, E-28046 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **DE MIGUEL DEL CAMPO, Enrique** [ES/ES]; Hospital Universitario de la Paz, Paseo de la Castellana, 261, E-28046 Madrid (ES). **REGLERO RADA, Guillermo** [ES/ES]; Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Ciencias, Campus de Cantoblanco, E-28049 Madrid (ES). **LARGO ARAMBURU, Carlota** [ES/ES]; Hospital Universitario de la Paz, Paseo de la Castellana, 261, E-28046 Madrid (ES). **REALE, Fornari** [IT/ES]; Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Ciencias, Campus de Cantoblanco, E-28049 Madrid (ES). **RODRÍGUEZ GARCÍA-RISCO, Mónica** [ES/ES]; Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Ciencias, Campus de Cantoblanco, E-28049 Madrid (ES). **JAIME DE PABLO, Laura** [ES/ES]; Universidad Autónoma de

Madrid, Facultad de Ciencias, Campus de Cantoblanco, E-28049 Madrid (ES). **SANTOYO DIEZ, Susana** [ES/ES]; Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Ciencias, Campus de Cantoblanco, E-28049 Madrid (ES). **SEÑORANS RODRÍGUEZ, Francisco Javier** [ES/ES]; Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Ciencias, Campus de Cantoblanco, E-28049 Madrid (ES).

(74) Mandatario: **ARIAS SANZ, Juan**; ABG Patentes, S.L., Avd. de Burgos, 16D, Edificio Euromor, E-28036 Madrid (ES).

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

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

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: COMPOSITION BASED ON ROSEMARY EXTRACT AND VITAMIN E AND USES THEREOF

(54) Título : COMPOSICIÓN A BASE DE EXTRACTO DE ROMERO Y VITAMINA E Y SUS APLICACIONES

(57) Abstract: The composition comprises a rosemary extract and vitamin E, and may be used as a nutritional supplement and also in the production of pharmaceutical compositions for reducing inflammatory processes and lipid peroxidation in general and, in particular, processes associated with the menopause, and also for preventing and/or treating the adverse effects of ionizing radiation.

(57) Resumen: La composición comprende un extracto de romero y vitamina E, y puede ser utilizada como suplemento nutricional así como en la elaboración de composiciones farmacéuticas para reducir los procesos inflamatorios y la peroxidación lipídica en general, y, en particular los asociados con la menopausia, así como para la prevención y/o el tratamiento de los efectos adversos de las radiaciones ionizantes.



WO 2012/017128 A2

COMPOSICIÓN A BASE DE EXTRACTO DE ROMERO Y VITAMINA E Y SUS APLICACIONES

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se relaciona con composiciones que comprenden un extracto de romero y vitamina E, y con sus aplicaciones tanto en el sector alimentario como farmacéutico. En particular, dichas composiciones pueden ser utilizadas como suplementos nutricionales así como en la elaboración de composiciones farmacéuticas para reducir los procesos inflamatorios y la peroxidación lipídica en general, y, en
10 particular los asociados con la menopausia, así como para la prevención y/o el tratamiento de los efectos adversos de las radiaciones ionizantes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Menopausia

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

enfermedades crónicas de gravedad o afectar sensiblemente a la calidad de vida de las mujeres.

- El tratamiento de los trastornos asociados a la menopausia se realiza mediante terapias
- 5 hormonales sustitutivas basadas en la administración de estrógenos. Sin embargo, estos tratamientos no están exentos de riesgos y contraindicaciones, que incluyen riesgo de determinados cánceres, como el cáncer de mama, así como cáncer de endometrio. En los últimos años, ha generado mucho interés el uso de fitoestrógenos que ofrecen beneficios positivos con menor número de riesgos y contraindicaciones. Entre las
- 10 distintas clases de fitoestrógenos, las isoflavonas de la soja y del trébol rojo son las que proporcionan los mejores resultados, según los estudios realizados hasta el momento (Lan Yeb et al., *Molecular and Cellular Endocrinology* (2009) 302: 73–80; Chanteranne, B. et al., *Clin Interv Aging* (2008) 3: 711-718).
- 15 Las isoflavonas son sustancias de origen vegetal que pueden actuar como estrógenos. Se encuentran principalmente en la soja y su capacidad terapéutica es mayor que la de otras sustancias fitoestrogénicas como los lignanos. No obstante, los efectos de las isoflavonas son menores que los de las hormonas del estrógeno. Las isoflavonas y los fitoestrógenos ejercen un efecto estabilizante cuando el nivel de estrógenos es bajo, por
- 20 ejemplo durante la menopausia. Las isoflavonas pueden también reducir el efecto del estrógeno en las células y las capas de la piel cuando los niveles de la hormona son altos, y después, esencialmente, reducir el riesgo de cánceres ligados al estrógeno. La doble actividad de las isoflavonas, actuando como estrogénicas y antiestrogénicas, confieren a las isoflavonas una serie de cualidades que permiten regular el balance
- 25 hormonal en la mujer, pudiendo prevenir la osteoporosis y actuar como potentes antioxidantes que protegen frente al desarrollo de cáncer de mama. En el aspecto nutricional, se ha observado que las enfermedades mencionadas son infrecuentes en los países en donde se consume soja. El uso de las isoflavonas para tratar los trastornos asociados a la menopausia requiere su combinación con vitaminas y minerales para
- 30 potenciar su efecto. Existen numerosas publicaciones sobre productos para mejorar los trastornos de la menopausia basados en el uso de isoflavonas, por ejemplo, WO 2000/007566, WO 1993/023069, WO 1989/005655.

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

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

La vitamina B9, también llamada ácido fólico, disminuye la hiperhomocisteinemia (uno de los principales factores de riesgo cardiovascular). Aunque se discute esta protección, un estudio reciente aporta evidencia aceptable de ello (Yang. Circulation, March 2006; 113(10):1335-43). Otro estudio sugiere que puede mejorar la función endotelial y el perfil lipídico (Paradisi et al. Human reprod 2004; 19: 1031). En otros ensayos se mostró que la vitamina B9 confería protección contra el ictus (He et al. Stroke 2004; 35: 169). Su deficiencia repercute en anemia megaloblástica y trastornos psicomotores, por lo que se aconseja mantener un buen nivel de vitamina B9 durante toda la vida de la mujer.

El complejo vitamínico B1, B6 y B12 interviene en numerosas funciones orgánicas neurotrópicas, hemáticas, etc. Las propiedades aisladas de cada una de estas vitaminas se analizan aparte de las propiedades que se atribuyen al conjunto de las tres. Junto con

los folatos, a la vitamina B12 se le atribuye cierta protección contra la depresión (Tolmunen et al, Psychother Psychosom 2004; 73: 334).

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

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

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

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

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

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

En los últimos años, los avances científicos han puesto de manifiesto las propiedades saludables de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Algunos de los efectos de dichos ácidos grasos, concretamente del ácido docosahexanoico (DHA), son la mejora
10 de los trastornos asociados a la menopausia (Fernandes, et al. Front Biosci 2008, 1;13. 4015). Asimismo, también actúa sobre el sistema cardiovascular porque regula los niveles de triglicéridos y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) en el plasma, debido a que inhibe la síntesis hepática de triglicéridos y VLDL. Por otro lado, también eleva los niveles de HDL, aumenta la vasodilatación arterial, reduce la hipertensión
15 arterial moderada, disminuye el riesgo de trombosis y previene la arritmia (Stark et al. Am J Clin Nutr. 2000, 72. 389). Además, el DHA es básico para una óptima comunicación nerviosa. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre la depresión y el DHA, en el sentido de que este ácido graso contribuye a reducir la depresión (Fernandes G et al., Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids
20 (2003) 68: 361–372; Simopoulos AP et al. Am Nutr Metab 1999, 43:127-130). Por ello, el DHA se ha utilizado para la preparación de algunas composiciones para el tratamiento de la menopausia, tal como en WO 2004/004638, en donde se describe una composición para la mejora de ciertos síntomas inflamatorios relacionados con la menopausia, entre otros desórdenes. Dicha composición comprende un tocoferol y un
25 ácido graso poliinsaturado omega-3 (como DHA) u omega-9.

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

Radioterapia

La radioterapia es, en la actualidad, uno de los mecanismos más extendidos para el tratamiento del cáncer. Esta técnica ha sufrido un gran desarrollo debido, en gran medida, a su gran efectividad para la reducción o eliminación de tumores. Esta efectividad se fundamenta en la diferente sensibilidad a la radiación entre los tejidos

5 tumorales y no tumorales. Los tejidos tumorales, al tener afectados los mecanismos de reparación de los ácidos nucleicos, son más sensibles a las mutaciones. Ello conlleva que al ser expuestos a un agente lesivo como la radiación, estos tejidos tumorales no puedan reparar todo el daño, y por ello sufran una mayor muerte celular que los tejidos no tumorales. A pesar de ello, en la mayor parte de los casos, la tasa de radiación que

10 hay que aplicar para la eliminación de un tumor también puede afectar, aunque en menor medida, a los tejidos normales adyacentes, con las consiguientes consecuencias patológicas que generan. Estas alteraciones en tejidos circundantes son el mayor reto al que se enfrenta hoy en día la radioterapia ya que, en multitud de casos, las dosis que se aplican a los tumores son inferiores a las necesarias para la erradicación del tumor

15 debido a estos efectos. Esto provoca que un tratamiento que debería ser curativo se transforme en un tratamiento meramente paliativo.

Aparte del tratamiento radioterápico, existen otras situaciones en las que una persona se puede ver expuesta a radiaciones que conlleven daño tisular, como pueden ser la

20 exposición a radiación en centrales nucleares, el tratamiento de material radiactivo procedente de productos médicos, o incluso la radiación natural.

Para la gestión de estos problemas se barajan dos tipos de soluciones desde distintas aproximaciones, como son el uso de elementos preventivos que protejan el organismo

25 de forma previa a la exposición, o el uso de elementos que actúen sobre el tejido dañado tratando de revertirlo a la situación fisiológica. Estos dos grupos a su vez, presentan distintos compuestos los cuales, actúan mediante diversos mecanismos. Así, existen moléculas que actúan mediante procesos químicos, por activación de receptores, protegiendo el DNA de forma directa o mediante la estimulación de los

30 mecanismos reparadores del mismo. Estos mecanismos actúan de forma independiente o coordinada, y son los encargados de minimizar o evitar el daño tisular.

Existen multitud de fármacos en la actualidad para tratar los efectos de la radioterapia. Estos presentan fundamentalmente dos problemas, por una parte, proporcionan una baja eficacia en la radioprotección, y, por otra parte, producen efectos nocivos para el organismo. Por ello, en la actualidad se están tratando de desarrollar nuevos fármacos para la prevención y reversión de los daños producidos por los tratamientos radioterápicos sin los efectos nocivos de los fármacos ya existentes.

Uno de los tratamientos que se están desarrollando con mayor interés y que parece tener una mejor proyección de futuro es el uso de antioxidantes (Weiss et al., 2000. Ann N Y Acad Sci. 899: 44-60; Greenberger et al., 2007. In vivo. 21:141-146). Esto se debe a que, aparte de la rotura directa del DNA, se ha postulado el estrés oxidativo como uno de los elementos más nocivos para las células en los eventos post-radioterápicos (Zhao et al. 2007. Br J Radiol. 80: S23-S31). Este estrés oxidativo se da fundamentalmente a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Este fenómeno es uno de los más importantes en el deterioro tisular de tejidos adyacentes a las zonas irradiadas. Las especies reactivas de oxígeno, en situaciones fisiológicas, se ven neutralizadas naturalmente por la existencia de antioxidantes endógenos. Por el contrario, cuando un tejido se ve afectado por radiación, el número de estas especies reactivas de oxígeno aumenta de forma significativa (Robbins et al. 2004. Int L Radiat Biol. 80: 251-259), por lo que para su neutralización es necesario un aporte exógeno. La no neutralización de estas especies reactivas de oxígeno conlleva el daño tisular y el consiguiente estado patológico. El aporte exógeno de estos antioxidantes se postula como una solución recomendable para evitar la citotoxicidad y aumentar la viabilidad de los tejidos irradiados, bien por accidente, bien por los tratamientos radioterápicos.

Debido a la multiplicidad de aplicaciones que presentan dichos antioxidantes, ya se han formulado composiciones que incluyen varios de estos compuestos (JP60224629; SI22437).

30

Dentro de los antioxidantes, uno de los mejor caracterizados es la vitamina E. Esta denominación engloba de forma natural un conjunto de 8 compuestos, 4 tocoferoles y

4 tocotrienoles (Brigelius-Flohé et al. 1999. FASEB J. 13:1145-1155). Estos presentan funciones antioxidantes, siendo el más potente y el más estudiado el α -tocoferol. Algunos de estos compuestos, tanto tocoferoles como tocotrienoles en diversas formas ya han sido propuestos como tratamiento radioprotector (WO2004086412; 5 WO2008065891). A pesar de su actuación como antioxidante, esta molécula también puede tener efectos pro-oxidativos, por lo que se suele combinar con ácido ascórbico para evitar dichos efectos (Kontush et al. 1996. Journal of lipid research, 37: 1436-1448). Además, cabe destacar que la vitamina E presenta efectos antiproliferativos en multitud de tipos celulares como pueden ser las células C6 de glioma (Betty et 10 al. 2006. Free Radical Biology & Medicine, 41: 464-472), o células del músculo liso (Chatelain et al. 1993. Biochimica et Biophysica acta, 1176: 86-89).

Por otro lado se le está dando gran importancia a los extractos vegetales para el tratamiento de muchas patologías. Su origen natural, la facilidad de obtención, y la 15 gran variedad de los mismos, provocan que sea una fuente de recursos que se está estudiando en profundidad. Estos extractos se caracterizan, se estudia su composición y se analiza su aplicabilidad en diferentes enfermedades en función de las características de los compuestos que incluye. Uno de los vegetales más utilizados debido a su antigüedad, variedad de usos, y facilidad de cultivo, es el romero 20 (*Rosmarinus officinalis*). Sus extractos presentan una combinación de compuestos que le otorgan una gran funcionalidad frente a diversos mecanismos patológicos. Así estos extractos muestran por ejemplo, efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antitumorales (Peng et al. 2007. Biosci Biotechnol Biochem. 71: 2223-2232). Además, se ha demostrado que los extractos de romero presentan actividad en la modulación de las 25 alteraciones bioquímicas provocadas por la radiación en ratones (Soyal et al. 2007. Phytomedicine. 14: 701-705).

En la actualidad, uno de los tratamientos que se lleva a cabo para la reducción de los efectos perniciosos de la radiación, es la administración de fármacos que reduzcan la 30 inflamación post-irradiación para minimizar el daño en los tejidos. Esta aproximación se realiza ya que se ha demostrado que la irradiación de un tejido provoca en el mismo un aumento de la respuesta inflamatoria (Molla et al. 2007. World J Gastroenterol.

13: 3043-3046). Por otro lado también se observa que la irradiación del cerebro genera una sobreexpresión de quimioquinas en el mismo (Kalm et al. 2009. Radiat Res. 171: 66-76). Además, el tejido sometido a radiación sufre un aumento de moléculas quimiotácticas las cuales amplifican los efectos perniciosos asociados a la irradiación de tejidos (Zhang et al. 2008. J Biomed Sci. 15: 585-594). A pesar de ello, estos compuestos químicos presentan cierta citotoxicidad por lo que se hace necesaria la búsqueda de tratamientos que no presenten estos efectos perniciosos.

Otro elemento interesante a la hora de mejorar la respuesta tisular de tejidos sanos a la radiación, es la regeneración del mismo tras el daño. Este es un elemento fundamental ya que una rápida regeneración permite la recuperación de la funcionalidad y la inexistencia de patologías relacionadas con el daño generado. Por ello también se busca que los tratamientos optimicen dicha regeneración y así mejorar el pronóstico de los pacientes.

Por lo tanto, debido a las grandes posibilidades de la radioterapia, se hace necesaria la búsqueda de tratamientos radioprotectores para los tejidos sanos, de forma que esta técnica se pueda aplicar con efectividad, generando las mínimas molestias posibles. Aunque actualmente existen tratamientos que pueden ser usados en radioterapia para mitigar los efectos de la radiación en tejidos sanos, su efectividad es baja, o bien presentan efectos indeseables sobre la salud de los pacientes. Por ello se han de tratar de encontrar tratamientos que aúnen diversas características beneficiosas para obtener el mejor rendimiento posible dentro de ese carácter radioprotector.

25

Rosmarinus officinalis (romero)

El *Rosmarinus officinalis* o romero es una especie del género *Rosmarinus* cuyo hábitat natural es la región mediterránea, sur de Europa, norte de África y también Asia Menor. En España se localiza en la mayor parte de Cataluña, hasta los Pirineos en Aragón y Navarra, Castilla-La Mancha, Castilla y León, La Rioja, Madrid, Murcia, Extremadura, en las zonas montañosas de la Comunidad Valenciana, Andalucía e Islas Baleares. Es muy poco frecuente en puntos del norte o noroeste de la península. El romero es un

arbusto leñoso de hojas perennes muy ramificado, puede llegar a medir 2 metros de altura. Se puede encontrar de color verde durante todo el año, con tallos jóvenes borrosos y tallos añosos de color rojizo y con la corteza resquebrajada. Las hojas, pequeñas y muy abundantes, presentan forma lineal. Son opuestas, sésiles, enteras, con
5 los bordes hacia abajo y de un color verde oscuro, mientras que por el envés presentan un color blanquecino y están cubiertas de vellosidad. En la zona de unión de la hoja con el tallo nacen los ramilletes floríferos.

Las propiedades antioxidantes de las especias se conocen desde comienzos de los años
10 50 (Chipault J.R. et al. 1952; Food Res. 17, 46). En 1955 se descubrió que el romero era una de las que poseían esta actividad en mayor medida (Rac M. et al. 1955; Rev. Fr. Corps Gras 2, 796). Los compuestos responsables de la misma están bien determinados, por ejemplo, en 1966 se aisló el carnosol (Briescorn C.H. et al. 1966; J. Org. Chem. 29, 2293) y se atribuyeron a este diterpeno fenólico las propiedades antioxidantes de la
15 planta. Su estructura y la del ácido carnósico fueron confirmadas en 1982 (Wu J.W. et al. 1982; JAOCS 59, 339) y en ese mismo año se identificaron otros componentes del romero, como el rosmanol y el ácido rosmarínico (Inatani R. et al. 1982; Agric. Biol. Chem. 46, 1666). A continuación el rosmadial (Inatani R. et al., 1983, , Agric. Biol. Chem. 47, 521), el epirosmanol e isorosmanol (Nakatani N. et al. 1984; Agric. Biol.
20 Chem. 48, 2081) el rosmaridifenol y la rosmariquinona (Houlihan C.M. et al. 1985; JAOCS 62, 1985). Además de los anteriores compuestos, se sabe que las hojas de romero contienen también flavonoides con actividad antioxidante (Okamura N. et al. 1994; Phytochem. 37, 1463). En términos generales, a nivel individual, la mayor actividad antioxidante corresponde al ácido carnósico, seguido del carnosol, ácido
25 rosmarínico, rosmanol y rosmadial (Cuvelier M.E. et al. 1996; JAOCS 73, 645). El carnosol es el componente que generalmente se ha detectado como mayoritario, llegando a suponer muchas veces el 90% de los extractos. En realidad procede, junto con otros compuestos fenólicos encontrados en el romero, de la oxidación del ácido carnósico durante las operaciones de extracción.

30

Los diterpenos fenólicos del romero actúan como antioxidantes primarios (Basaga H. et al. 1997, Lebensm. Wiss. Technol. 30: 105; Frankel E.N. et al. 1996; J. Agric. Food

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

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

La extracción mediante fluidos en condiciones supercríticas es una alternativa ventajosa a la extracción con disolventes para la obtención de antioxidantes a partir de fuentes naturales. Los fluidos supercríticos se comportan como un líquido en el proceso de extracción y por ello facilita la disolución de los solutos, a la vez que, su comportamiento como gas permite una fácil separación de la matriz. Esto conlleva un proceso de extracción más rápido, eficiente y selectivo que en el caso de la extracción líquido-líquido. Además, se pueden usar "disolventes verdes" como el CO₂ evitando el uso de los habituales disolventes clorados de las extracciones líquido-líquido. La extracción en condiciones suaves y no oxidantes permite obtener productos de alta calidad con sus propiedades naturales intactas y exentos de residuos de disolventes. Destaca el caso de las oleorresinas que, generalmente, se pueden fraccionar en el mismo

proceso de extracción supercrítica dando lugar a productos de funcionalidades diferentes. Se han encontrado numerosas aplicaciones a la extracción de plantas labiadas (romero, tomillo, orégano, salvia, etc.) (Nguyen U. et al. 1994, *Supercritical Fluid Processing of Foods and Biomaterials*, Ed. S.S.H. Rizvi. Chapman & Hall, London. p.103). En estos casos, mediante extracción con fluidos supercríticos (SFE, de sus siglas en inglés) se obtiene una oleorresina fácilmente fraccionable en dos productos: un aceite esencial, generalmente con funcionalidades aromática y antimicrobiana, y un antioxidante. En la actualidad se conoce bien que los antioxidantes naturales obtenidos por SFE poseen una actividad mayor que los extraídos con disolventes. Djarmati y colaboradores (Djarmati Z. et al., 1991, *JAOC* 68, 731) demostraron que los extractos antioxidantes de salvia obtenidos por extracción con CO₂ supercrítico eran más eficaces que el butil hidroxitolueno (BHT). Más recientemente se ha confirmado que lo mismo ocurre con los extractos de pimienta negra (Tipsrisukond N. et al. 1998, *J. Agric. Food Chem.* 46: 4329).

15

Vitamina E

La vitamina E en estado natural presenta 8 formas diferentes de isómeros, de los cuales 4 son tocoferoles [formas alfa (α), beta (β), gamma (γ) y delta (δ)] y los correspondientes tocotrienoles. Todos los isómeros tienen anillos aromáticos con un grupo hidroxilo el cual puede donar un átomo de hidrógeno para reducir los radicales libres de los materiales que componen las membranas biológicas hidrófugas de las paredes de las células. Cada una de las formas tiene su propia actividad biológica. La vitamina E o tocoferol alfa es una vitamina liposoluble que actúa como antioxidante a nivel de la síntesis del pigmento hemo, parte esencial de la hemoglobina de los glóbulos rojos. Se encuentra en muchos alimentos, principalmente de origen vegetal, sobre todo en los de hoja verde (el brócoli, las espinacas), semillas, entre ellos la soja, el germen de trigo y la levadura de cerveza; también puede encontrarse en alimentos de origen animal como la yema de huevo. Los beneficios para la salud de la vitamina E son muchos, por ejemplo en el sistema circulatorio, presenta propiedades antioxidantes, propiedades oculares y actúa previniendo la enfermedad de Parkinson.

30

Existen multitud de artículos en referencia a la vitamina E como antioxidante y anti-inflamatorio. Estudios en humanos demuestran la acción de la vitamina E como un importante inmunomodulador, potenciando el sistema inmune (células periféricas mononucleares) en individuos sanos ancianos (Meydani, S.N. et al. 1990, Am. J. Clin. Nutr. 52 (3), 557–563). Debido a que el envejecimiento está asociado a un aumento del estrés oxidativo y una pérdida de la función inmune, en la población anciana existe un incremento de las infecciones, desórdenes autoinmunes y enfermedades degenerativas asociadas a una inflamación crónica como la aterosclerosis, cáncer o enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (Fulop, T. et al. 2006. Aging Dev. 127 (6), 526–537). Estudios en ancianos indican que los efectos de la vitamina E durante largos periodos de tiempo tienen menos infecciones del tracto respiratorio que aquellos que no fueron tratados con vitamina E (Graat, J.M. et al. 2002. Jama 288 (6), 715–721) También se han descritos ciertos efectos en los síntomas provocados por la rinitis alérgica, disminuyendo los efectos inflamatorios en el tracto respiratorio superior (Shahar, E. et al. 2004, Ann. Allergy Asthma Immunol. 92 (6), 654–658).

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

Hay múltiples evidencias científicas de la implicación de procesos de oxidación e inflamación en el origen de enfermedades cardiovasculares asociadas a la menopausia. Por ello, es importante el potenciamiento de los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de las composiciones a utilizar en la menopausia. Existe un gran número de patentes y artículos de investigación que tratan sobre productos antioxidantes y anti-inflamatorios, como por ejemplo la revisión de Reiter et al. (Reiter et al. Mol. Aspects Med. 2007; 28:668-91), en donde se describen las propiedades anti-inflamatorias de los tocoferoles o vitamina E. Existen, por ejemplo, composiciones dirigidas a la inhibición específica de COX-2 y 5-LOX (WO 2008/120220), pero sin embargo, dicha

composición no incluye compuestos extraídos de romero ni de vitamina E. Otras composiciones existentes se muestran en WO 2004/004638, en donde se describe una composición que comprende un tocoferol y un ácido graso poliinsaturado omega-3 (como DHA) u omega-9 para la mejora de ciertos síntomas inflamatorios relacionados con la menopausia, entre otros desórdenes. Por otro lado, Smet et al. (Poultry Science 2008; 87:1682-1688) describen una composición que comprende romero y vitamina E, además de aceite de linaza como suplemento en la dieta de pollos. Además, en WO10083206 se describe una composición que contiene al menos un ácido graso poliinsaturado (PUFA) y adicionalmente otros antioxidantes, como vitamina E, palmitato de ascorbilo, extracto de romero y aceite de semillas de uvas. También se describe en este documento un método para aumentar la estabilidad oxidativa de aceite de pescado concentrado.

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

25

COMPENDIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E, en donde:

- la relación en peso entre extracto de romero y vitamina E no es de 1:1 (p:p),
- si el porcentaje de extracto de romero en la composición es menor del 0,2% en peso respecto al total de la composición, entonces el porcentaje de

vitamina E en dicha composición es mayor del 0,4% en peso respecto al total de la composición, y

- si el porcentaje de vitamina E en la composición es menor del 0,4% en peso respecto al total de la composición, entonces el porcentaje de extracto de romero en dicha composición es mayor del 0,2% en peso respecto al total de la composición.

En una realización particular, dicha composición se administra en una forma de administración adecuada para su administración por vía oral. En otra realización particular, dicha composición comprende además un vehículo seleccionado entre un vehículo farmacéuticamente aceptable y un vehículo de grado alimentario. En otra realización particular, dicha composición comprende un compuesto de interés, tal como un ácido graso, una isoflavona, una vitamina, un oligoelemento, o sus combinaciones.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un suplemento nutricional que comprende dicha composición y un vehículo de grado alimentario.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E para la elaboración de un medicamento.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa con un proceso inflamatorio, o para la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa con un aumento de la peroxidación lipídica, o para la prevención y/o tratamiento de un efecto adverso de una radiación ionizante.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una preparación combinada oral para su uso por separado, simultáneo o secuencial, que comprende al menos un extracto de romero y vitamina E, en donde el extracto de romero supone entre un 10% y un 90% en peso respecto al total de la preparación combinada, y la vitamina E supone entre un 10% y un 90% en peso respecto al total de la preparación combinada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los autores de la presente invención han observado que, sorprendentemente, se puede utilizar una composición que comprende *Rosmarinus officinalis* y vitamina E para la
5 reducción de los procesos inflamatorios o para la reducción de la peroxidación lipídica. Asimismo, dicha composición también se puede utilizar para la prevención y/o el tratamiento de al menos un efecto adverso de una radiación ionizante. En concreto, dicha composición presenta un efecto sinérgico inesperado con respecto a ambos ingredientes administrados separadamente, tal como se muestra en los Ejemplos 1 y 2.
10 Adicionalmente, dicha composición puede ser utilizada como suplemento dietético.

Composición de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición, en adelante “composición de la invención”, que comprende un extracto de romero y vitamina E, en
15 donde:

- la relación en peso entre extracto de romero y vitamina E no es de 1:1 (p:p),
- si el porcentaje de extracto de romero en la composición es menor del 0,2% en peso respecto al total de la composición, entonces el porcentaje de vitamina E en dicha composición es mayor del 0,4% en peso respecto al total
20 de la composición, y
- si el porcentaje de vitamina E en la composición es menor del 0,4% en peso respecto al total de la composición, entonces el porcentaje de extracto de romero en dicha composición es mayor del 0,2% en peso respecto al total de la composición.

25

Tal como se usa en la presente descripción, el término “extracto de romero” se refiere a un compuesto o mezcla de compuestos activos extraídos de la planta *Rosmarinus officinalis*, o de partes de la misma. Las hojas de la planta (*R. officinalis*) son las que presentan el mayor número de compuestos activos y en mayor concentración. Por tanto,
30 en una realización particular, el extracto de romero se obtiene a partir de las hojas de la planta, o de las inflorescencias de la planta o bien de las hojas e inflorescencias de la planta. El extracto de romero se puede obtener por métodos clásicos convencionales

conocidos por el experto en la materia que incluyen, aunque sin limitarse, destilación, maceración, percolación o lixiviación, extracción por soxhlet, decocción, infusión, digestión, extracción por fluidos supercríticos, o cualquier combinación de los anteriores; no obstante, en una realización particular, dicho extracto de romero se
5 obtiene mediante métodos basados en la extracción con solventes, extracción por prensado o extracción con fluidos supercríticos.

En el caso de la extracción con solventes, el material previamente debe de ser molido, macerado o picado, para permitir una mayor área de contacto entre el sólido y el
10 solvente. Para lograr mejor eficiencia en la operación, es conveniente realizar el proceso en movimiento continuo. Se realiza preferiblemente a temperatura y presión ambientales. El proceso puede ejecutarse en *batch* (por lotes) o en forma continua (tal como la percolación, lixiviación y extracción tipo *soxhlet*). Los solventes más comúnmente empleados son etanol, metanol, isopropanol, hexano, ciclohexano, tolueno,
15 xileno, ligroína, éter etílico, éter isopropílico, acetato de etilo, acetona, cloroformo, etc. El siguiente paso es separar el solvente del extracto mediante evaporación, destilación bajo vacío, destilación molecular o mediante extracción por fluidos supercríticos. El extracto resultante, generalmente verde (aunque la tonalidad puede variar) y altamente viscoso, se suele someter a concentración por destilación molecular.

20

En los métodos basados en la extracción por prensado, el material vegetal es sometido a presión, bien sea en prensas tipo *batch* o en forma continua mediante, por ejemplo, el empleo de equipos de tornillos sin fin de alta o de baja presión, extractores *expeller*, extractores centrífugos, extractores *decanter*, rodillos de prensa, etc.

25

La extracción en condiciones supercríticas se basa en el empleo de compuestos químicos que, a temperatura ambiente, se encuentran en estado líquido o gaseoso y que, en condiciones de presión y temperatura superiores a su punto crítico (punto donde la densidad del estado líquido y gaseoso es igual) pasan a un estado supercrítico que viene
30 definido por la coexistencia de los dos estados presentando el comportamiento y las características de ambos estados. Para la extracción por fluidos supercríticos se usan compuestos tales como, sin limitarse a, dióxido de carbono (CO₂), metano, metanol,

etano, etileno, etanol, propano, propileno, acetona, acetileno, trifluorometano, clorotrifluoro-metano, triclorofluorometano, monóxido de dinitrógeno, amonio, agua, ciclohexano, n-pentano, xenón, kriptón, fenol, isopropanol, isobutanol, ciclohexanol, cloroformo, tolueno, o cualquier combinación de los mismos, que en este estado

5 supercrítico presentan una gran capacidad de extracción. El uso de esta técnica permite que la mezcla o extracto resultante presente una menor cantidad de solventes que con la extracción por disolventes líquidos, mejorando así la facilidad para su eliminación. Además, permite obtener extractos con mayores concentraciones de los compuestos de interés y reducir la generación de residuos. Por otro lado, mediante

10 el uso de fluidos supercríticos, los compuestos que se extraen sufren menos alteraciones por lo que su actividad no se ve reducida por el proceso de extracción como ocurre mediante el uso de disolventes líquidos. Por todo ello, en una realización preferida de este aspecto de la invención, el extracto de romero se obtiene por extracción por fluidos supercríticos.

15

Como se ha indicado previamente, en la extracción en condiciones supercríticas, el punto crítico corresponde a las condiciones de temperatura y presión, para un gas o un vapor, por encima de las cuales la sustancia ya no puede ser “licuada” por incremento de presión. Adicionalmente las propiedades de la fase líquida y/o vapor son las mismas,

20 es decir no hay diferenciación visible ni medible entre gas y líquido. La sustancia mas empleada para la extracción en condiciones supercríticas es el CO₂, que en estas condiciones presenta baja viscosidad, baja tensión superficial, alto coeficiente de difusión (10 veces más que un líquido normal), que conlleva a un alto contacto con la superficie del material y puede penetrar a pequeños poros y rendijas del mismo lo que

25 asegura una buena eficiencia en la extracción en un corto tiempo. En la parte final del proceso hay una eliminación total del solvente y se realiza a una temperatura baja, se disminuye la pérdida de sustancias volátiles y se evita la formación de sabores y olores extraños. La temperatura y presión críticas para el CO₂ son 31°C (temperatura) y 73 bares (73 x 10⁵ Pa) (presión). Se puede trabajar con CO₂ de alta (P = 150 bar (150 x 10⁵

30 Pa); T = 50°C) o de baja densidad (P = 90 bar (90 x 10⁵ Pa); T = 30°C). En una realización preferida, la extracción del romero se lleva a cabo por extracción en condiciones supercríticas utilizando CO₂.

Los extractos vegetales obtenidos por fluidos supercríticos mantienen una composición más o menos constante. A pesar de ello, debido a la variabilidad vegetal, la composición química de los extractos puede presentar variaciones.

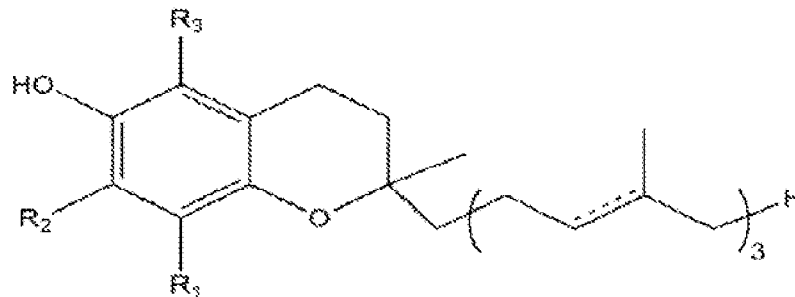
5

Algunos de los compuestos mayoritarios y que se encuentran frecuentemente presentes en los extractos de romero obtenidos a partir de *R. officinalis* son, por ejemplo, aunque sin limitarse, rosmanol, carnosol, ácido carnósico, ácido rosmarínico, metil carnosato, ácido cafeico, rosmaridifenol, flavonoides como genkwanina, escutellareina y otros
10 compuestos como verbenona, alcanfor, borneol y 1,8-cineol. Por otro lado, dentro de los extractos vegetales no todos los compuestos presentes tienen igual actividad. En los extractos de romero, los compuestos antioxidantes que han demostrado un mayor potencial son el ácido carnósico, el carnosol y el ácido rosmarínico. Por todo ello, en una realización preferida de la composición de la invención, el extracto de romero
15 comprende al menos un compuesto seleccionado entre ácido carnósico, carnosol, ácido rosmarínico y cualquier mezcla o combinación de dichos compuestos. Así, el extracto de romero puede comprender uno de dichos compuestos, dos de ellos o los tres. En una realización particular, el ácido carnósico, el carnosol, y el ácido rosmarínico suponen, cada uno, entre el 1% y el 90% en peso del extracto de romero, típicamente entre el 5%
20 y el 70%, generalmente entre el 10% y el 50%. Existen numerosos extractos de romero disponibles comercialmente que pueden ser utilizados en el contexto de la presente invención (N° CAS 84604-14-8), tal como los extractos de romero comercializados por Grau Aromatics (HS 2379G y LS4068G), Horner International, Kalsec, Mooreganics, etc.

25

El término “vitamina E”, tal como se utiliza en la presente memoria, incluye cualquiera de las isoformas existentes de dicha vitamina E, es decir las 4 formas de tocoferoles (formas α , β , γ y δ) y los correspondientes tocotrienoles. Asimismo, puede referirse a una forma liposoluble (acetato de tocoferilo), hidrosoluble (fosfato de tocoferilo).
30 También se incluyen otros posibles derivados de la vitamina E obtenidos de forma sintética, tal como, el α -tocoferol acetato y dl- α -tocoferol y tocoferoles mixtos obtenidos por destilación de frutos grasos vegetales o tocotrienoles. La vitamina E se

obtiene comúnmente a partir de proveedores comerciales, tal como Calbiochem®, Sigma-Aldrich®, etc. Las diferentes isoformas de vitamina E presentan la fórmula general siguiente:



α -tocopherol, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$

α -tocotrienol, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$

γ -tocopherol, $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$

γ -tocotrienol, $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$

β -tocopherol, $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$

β -tocotrienol, $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$

δ -tocopherol, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

δ -tocotrienol, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

5

En una realización particular, la forma liposoluble de la vitamina E (e.g., acetato de tocoferilo) supone entre el 1% y el 90% en peso de la vitamina E, típicamente entre el 5% y el 70%, generalmente entre el 10% y el 50%. En una realización particular, la forma hidrosoluble de la vitamina E (e.g., fosfato de tocoferilo) supone entre el 1% y el 90% en peso de la vitamina E, típicamente entre el 5% y el 70%, generalmente entre el 10% y el 50%. En otra realización particular, las formas α -tocopherol y γ -tocopherol suponen, cada una de ellas, entre el 1% y el 90% en peso de la vitamina E, típicamente entre el 5% y el 70%, generalmente entre el 10% y el 50%.

15

En una realización particular, la composición de la invención puede ser administrada por vía oral, por lo que se presentará en una forma de administración adecuada para su administración por vía oral, por ejemplo, líquida, sólida o semisólida.

20 En una realización particular, la composición de la invención comprende únicamente, está constituida o sustancialmente constituida por, extracto de romero y vitamina E, en donde el extracto de romero está comprendido entre el 0,1% y el 99,9% en peso respecto al total de la composición y la vitamina E está comprendida entre el 99,9% y el 0,1% en peso respecto al total de la composición. A modo ilustrativo, no limitativo, la

composición de la invención puede contener 0,5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50% ó 75% en peso de extracto de romero y la cantidad correspondiente de vitamina E, es decir, 99,5%, 99%, 95%, 90%, 75%, 50% ó 25%, respectivamente.

- 5 La relación ponderal extracto de romero:vitamina E presente en la composición de la invención puede variar dentro de un amplio intervalo, típicamente entre 1:10 y 10:1, preferentemente entre 1:5 y 5:1, preferentemente entre aproximadamente 1:2 y 2:1.

La composición de la invención puede obtenerse por métodos convencionales, por ejemplo, mediante la mezcla del extracto de romero y vitamina E en las cantidades apropiadas.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende, además del extracto de romero y la vitamina E, un vehículo seleccionado entre un vehículo farmacéuticamente aceptable y un vehículo de grado alimentario.

El término “vehículo” tal como aquí se utiliza se refiere, en general, a cualquier producto que sirve para vehiculizar la composición a base de extracto de romero y vitamina E. En una realización particular, dicho vehículo es un vehículo adecuado para la administración oral de la composición a base de extracto de romero y vitamina E, es decir, cualquier producto susceptible de ser usado para su administración por vía oral que se pueda emplear para acompañar a dichos productos y que estos puedan realizar su función de una manera segura y efectiva.

25 Cuando la composición de la invención comprende, además del extracto de romero y la vitamina E, un vehículo farmacéuticamente aceptable, la composición resultante es una composición farmacéutica. Alternativamente, cuando la composición de la invención comprende un vehículo de grado alimentario, dicha composición constituiría, o estaría en forma de, un suplemento nutricional.

30

Composiciones farmacéuticas

Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de los ingredientes activos de la composición de la invención (extracto de romero y vitamina E) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

Las características del extracto de romero y de la vitamina E ya han sido mencionadas previamente.

En general, en las composiciones farmacéuticas, los compuestos activos suelen ir
10 acompañados por vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes, es decir, compuestos que sean susceptibles de ser administrados a un animal o un ser humano, y que mejoren diversas características de los compuestos activos. Así entre estos excipientes se encuentran, aunque sin limitarse, recubridores, dispersantes, colorantes, saborizantes, agentes tensioactivos, aromatizantes, deslizantes, rellenos, mejoradores de la absorción o aglutinantes. La composición a base de extracto de
15 romero y vitamina E puede, por tanto, combinarse con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes inertes, incluyendo, pero sin limitarse a, aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido
20 algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; saborizantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo. De esta forma, en una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición comprende además de extracto de romero y vitamina E al menos un excipiente
25 farmacéuticamente aceptable. El experto en la materia puede seleccionar los excipientes a incorporar en base a la forma de administración elegida. Información sobre vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes adecuados para la puesta en práctica de la presente invención se describen en cualquier tratado de Galénica, por ejemplo, en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” por E.W. Martin, 1995. Preferiblemente, los
30 vehículos de la invención están aprobados por las agencias reguladoras (e.g., FDA – Food and Drug Administration, etc.) o están enumerados en las Farmacopeas, por ejemplo, en la Farmacopea Británica, Española o Estadounidense, u otra farmacopea

reconocida en general para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

- En una realización particular, la composición de la invención, incluyendo la
5 composición farmacéutica que comprende el extracto de romero, la vitamina E y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes, se formulará en una forma de administración adecuada para su administración por vía oral, para lo cual se elegirán los excipientes apropiados para la forma de administración elegida.
- 10 Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas convencionales, cápsulas de liberación sostenida, comprimidos convencionales, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos masticables, comprimidos sublinguales, comprimidos efervescentes, píldoras, suspensiones, polvos, gránulos y geles. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos activos pueden
15 mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender
20 agentes tamponantes. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse para que contengan una mezcla de los compuestos o composiciones activos de la invención y aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto activo en combinación con un vehículo sólido, pulverulento tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de
25 celulosa y gelatina. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse con recubrimientos entéricos. Alternativamente, la composición de la invención, incluyendo la composición farmacéutica de la invención, se puede administrar en formas de dosificación líquidas para administración oral. Una revisión de las distintas formas de administración de principios activos, de los excipientes a utilizar y de sus procedimientos de fabricación
30 puede encontrarse en el Tratado de Farmacia Galénica, C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993. En una realización preferida, la forma de administración es a través de cápsulas de gelatina, preferiblemente de gelatina blanda, que comprenden, además de

la composición de la invención, agua, gelatina, glicerina y aceite vegetal. En una realización preferida, el aceite vegetal es aceite de oliva virgen.

Debido a que los compuestos que presentan los efectos antiinflamatorios, antioxidantes y/o radioprotectores, en la composición farmacéutica son el extracto de romero y la vitamina E, estos han de encontrarse, ventajosamente, en cantidades lo más elevadas posibles, permitiendo la adición de otros componentes en caso necesario como por ejemplo, aunque sin limitarse, los excipientes. Por ello, en una realización particular, el extracto de romero supone entre 5% y 95% en peso respecto al peso total de la composición farmacéutica proporcionada por esta invención, que comprende un extracto de romero, vitamina E y, al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente, generalmente entre 10% y 90%, típicamente entre 20% y 80%, preferentemente entre 30% y 70%, más preferentemente, entre 40% y 60% en peso respecto al total de dicha composición farmacéutica. En una realización concreta, el extracto de romero supone entre 5% y 25% en peso respecto al peso total de la composición farmacéutica proporcionada por esta invención. En otra realización particular, la vitamina E supone entre 0,1% y 90% en peso respecto al peso total de la composición farmacéutica proporcionada por esta invención, que comprende un extracto de romero, vitamina E y, al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente, generalmente entre 0,2% y 80%, típicamente entre 0,5% y 70%, preferentemente entre 1% y un 60%, más preferentemente, entre 5% y un 50% en peso respecto al total de dicha composición farmacéutica. En una realización concreta, la vitamina E supone entre 0,2% y 5% en peso respecto al peso total de la composición farmacéutica proporcionada por esta invención.

25

La composición farmacéutica proporcionada por esta invención que comprende la composición de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable puede obtenerse por métodos convencionales, por ejemplo, mediante la mezcla del extracto de romero, vitamina E y vehículo farmacéuticamente aceptable, en las cantidades apropiadas. Alternativamente, se pueden mezclar en primer lugar los componentes de la composición de la invención y generar la composición de la invención y esta mezclarse con el vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

Suplemento nutricional

La composición de la invención puede formar parte de un producto alimenticio enriquecido, por ejemplo, un producto lácteo o un derivado del mismo tal como un
5 batido, queso, leche, incluyendo leche aromatizada y fermentada, un yogurt, etc.; un zumo; un producto a base de harina o un derivado del mismo, por ejemplo, pan, tarta, una galleta, etc.; un aceite; una golosina, por ejemplo, un chicle, un caramelo, etc.; productos basados en cereales fermentados; etc. Asimismo, la composición de la invención puede utilizarse en la elaboración de suplementos nutricionales para su
10 administración oral en forma líquida, sólida o semisólida, por ejemplo, en forma de suspensiones líquidas, suplementos orales no sólidos, etc., o sólidos, por ejemplo, suplementos orales secos (deshidratados), etc.

La composición de la invención está formada por elementos que pueden ser útiles con
15 fines nutricionales o alimentarios, ya que al estar formada por un componente extraído de una especie vegetal, así como por una vitamina, puede ser utilizada para evitar carencias nutricionales o para suplementar la alimentación. Por ello, debido a sus componentes la composición de la invención puede ser incluida en un producto alimenticio o en un suplemento nutricional, complemento vitamínico, etc., bien puede
20 ser añadida a alimentos funcionales para tratar de mejorar su aplicabilidad o características.

Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con un suplemento nutricional, en adelante suplemento nutricional de la invención, que comprende la composición de la
25 invención y un vehículo de grado alimentario.

Las características del extracto de romero y de la vitamina E ya han sido mencionadas previamente.

30 A efectos de la presente invención, se entiende por “suplemento nutricional” todo aquel aporte dietético que se consume por vía oral y que contiene uno o más nutrientes destinados a complementar la alimentación o a remediar una deficiencia. Dichos

nutrientes están a menudo ausentes de la dieta o bien están presentes a bajas concentraciones. Generalmente los suplementos nutricionales se distribuyen en forma de diferentes presentaciones, como comprimidos, cápsulas, cápsulas blandas, líquidos (jarabes o bebidas) y polvos. Dicho suplemento nutricional puede contener los
5 excipientes convencionales, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, etc., y puede ser preparado por métodos convencionales. Ejemplos de suplementos nutricionales pueden ser, entre otros, suspensiones líquidas, suplementos orales secos, suplementos orales no secos, etc.

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

15

La cantidad de extracto de romero y de vitamina E en el suplemento nutricional proporcionado por esta invención puede variar dentro de un amplio intervalo; no obstante, en una realización particular, el extracto de romero supone entre 5% y 95% en peso respecto al peso total del suplemento nutricional proporcionado por esta invención,
20 que comprende un extracto de romero, vitamina E y, al menos un vehículo de grado alimentario, generalmente entre 10% y 90%, típicamente entre 20% y 80%, preferentemente entre 30% y 70%, más preferentemente, entre 40% y 60% en peso respecto al total de dicho suplemento nutricional. En una realización concreta, el extracto de romero supone entre 5% y 25% en peso respecto al peso total del suplemento
25 nutricional proporcionado por esta invención. En otra realización particular, la vitamina E supone entre 0,1% y 90% en peso respecto al peso total del suplemento nutricional proporcionado por esta invención, que comprende un extracto de romero, vitamina E y, al menos un vehículo de grado alimentario, generalmente entre 0,2% y 80%, típicamente entre 0,5% y 70%, preferentemente entre 1% y un 60%, más preferentemente, entre 5% y
30 un 50% en peso respecto al total de dicho suplemento nutricional. En una realización concreta, la vitamina E supone entre 0,2% y 5% en peso respecto al peso total del suplemento nutricional proporcionado.

En una realización particular, el suplemento nutricional de la invención comprende además del extracto de romero y la vitamina E y un vehículo de grado alimentario, un compuesto de interés, es decir, un compuesto que aporte valor, en particular valor
5 nutricional, a la composición de la invención, por ejemplo, un ácido graso (incluyendo ácidos grasos poliinsaturados o PUFAs), una isoflavona, una vitamina, un oligoelemento, etc. Ejemplos ilustrativos, no limitativos de dichos compuestos de interés incluyen:

- 10 - PUFAs, e.g., ácidos omega-3 (e.g., ácido alfa-linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexanoico (DHA), etc.), omega-6 (e.g., ácido linoleico, ácido docosapentaenoico, etc.), omega-9 (e.g., ácido oleico, ácido eicosatrienoico, etc.), etc. y sus combinaciones;
- isoflavonas, e.g., daidzeína, gliciteína, genisteína, etc., y combinaciones de las mismas;
- 15 - vitaminas, o compuestos orgánicos requeridos por un organismo como nutrientes en pequeñas cantidades, es decir, que no pueden ser sintetizados en cantidades suficientes por un organismo y deben ser obtenidas en la dieta, por ejemplo, tiamina (B1), riboflavina (B2), ácido nicotínico (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), ácido fólico (B9), vitamina
20 B (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 y B12), ácido lipoico, ácido ascórbico (vitamina C), vitamina A, vitamina D (D1 a D5), vitamina E, vitamina K, etc.; tal como aquí se utiliza, el término “vitamina” también incluye colina, carnitina, y alfa, beta y gamma-carotenos; en una realización particular, se incorporan vitamina A, vitamina D3, vitamina B9, vitamina B6, vitamina
25 B12, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina K, etc., o combinaciones de las mismas;
- oligoelementos, o elementos químicos requeridos por los organismos en pequeñas cantidades, diferentes de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno y obtenidos por la dieta, por ejemplo, calcio, hierro, zinc, magnesio, fósforo,
30 cobre, yodo, selenio, cromo, potasio, cloro, etc., y combinaciones de los mismos.

En la Tabla 1 se indican las cantidades preferidas de algunos de dichos compuestos de interés que pueden ser incorporados a la composición de la invención:

Tabla 1

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

5

En una realización particular, la composición de la invención comprende además del extracto de romero y la vitamina E un compuesto de interés, tal como un compuesto de los definidos previamente. En este caso, en una realización particular, el porcentaje del
 10 extracto de romero está comprendido entre 1% y 50%, típicamente alrededor de entre

3% y 40%, preferentemente, entre un 5% y un 25%, en peso, respecto al total de la composición; y el porcentaje de vitamina E está presente en un porcentaje comprendido entre el 0,1% y el 25%, típicamente entre el 0,15% y el 10%, preferentemente entre el 0,2% y el 5% en peso respecto al total de la composición.

5

El suplemento nutricional de la invención se administra por vía oral al sujeto, bien por medio de una forma de administración sólida, semisólida o líquida. Las formas de administración sólidas para administración oral incluyen, aunque no se limitan, a cápsulas convencionales, cápsulas de liberación sostenida, comprimidos
10 convencionales, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos masticables, comprimidos sublinguales, comprimidos efervescentes, píldoras, suspensiones, polvos, gránulos y geles, etc., tal como se ha mencionado previamente en relación con las composiciones farmacéuticas proporcionadas por esta invención. En dichas formas de administración sólidas, los compuestos activos (extracto de romero, vitamina E y, en su
15 caso, compuesto de interés) pueden mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de administración también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes y píldoras, las formas de
20 administración también pueden comprender agentes tamponantes. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse para que contengan una mezcla de los compuestos o composiciones activos de la invención y aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto activo en combinación con un vehículo sólido, pulverulento tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de
25 maíz, amilopectina, derivados de celulosa y gelatina. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse con recubrimientos entéricos. Una revisión de las distintas formas de administración de principios activos, de los excipientes a utilizar y de sus procedimientos de fabricación puede encontrarse en el Tratado de Farmacia Galénica, C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993. En una realización preferida, la
30 forma de administración son cápsulas de gelatina, preferiblemente de gelatina blanda, que comprenden, además de la composición de la invención, agua, gelatina, glicerina y un aceite vegetal. En una realización preferida, el aceite vegetal es aceite de oliva

virgen. Dichas cápsulas contienen entre 25 y 3.000 mg de la composición de la invención que incluye un extracto de romero y vitamina E, y, adicionalmente, entre otros ingredientes, agua, gelatina, glicerina y aceite vegetal. En una realización particular, la cantidad total del extracto de romero en dichas cápsulas está comprendida entre 100 y 500 mg, mientras que la cantidad total de vitamina E está comprendida entre 5 y 15 mg.

El suplemento nutricional proporcionado por esta invención que comprende la composición de la invención y un vehículo de grado alimentario, y, opcionalmente compuesto de interés, puede obtenerse por métodos convencionales, por ejemplo, mediante la mezcla del extracto de romero, vitamina E y vehículo de grado alimentario, y, opcionalmente, vehículo de interés, en las cantidades apropiadas. Alternativamente, se pueden mezclar en primer lugar los componentes de la composición de la invención y generar la composición de la invención y esta mezclarse con el vehículo de grado alimentario, y, opcionalmente, con el compuesto de interés. Cualquier orden y forma apropiada de mezclar dichos componentes para obtener dicho suplemento nutricional queda contemplada dentro del ámbito de la presente invención.

Aplicaciones terapéuticas

La composición de la invención, así como la composición farmacéutica proporcionada por esta invención, son útiles para el tratamiento (incluyendo prevención) de trastornos que cursan con aumento de los procesos inflamatorios y/o con aumento de la peroxidación lipídica, así como frente a los efectos adversos de una radiación ionizante.

Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E para la elaboración de un medicamento. Expresado de manera alternativa, la invención también se relaciona con una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E para su empleo en Medicina o como medicamento.

30

En una realización particular, dicha composición es una composición formulada para su administración oral. Las características de este tipo de composiciones, incluyendo

formas farmacéuticas de administración y/o dosificación, adecuadas para su administración oral ya han sido mencionadas previamente en relación con la composición farmacéutica proporcionada por esta invención y se incorporan aquí por referencia.

5

En una realización particular, dicha composición que comprende un extracto de romero y vitamina E es una composición de la invención, es decir, una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E, en donde:

- la relación en peso entre extracto de romero y vitamina E no es de 1:1 (p:p),
- 10 - si el porcentaje de extracto de romero en la composición es menor del 0,2% en peso respecto al total de la composición, entonces el porcentaje de vitamina E en dicha composición es mayor del 0,4% en peso respecto al total de la composición, y
- si el porcentaje de vitamina E en la composición es menor del 0,4% en peso
- 15 respecto al total de la composición, entonces el porcentaje de extracto de romero en dicha composición es mayor del 0,2% en peso respecto al total de la composición.

En una realización preferida, dicha composición de la invención se administra de forma

20 oral.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa con un proceso

25 inflamatorio, o para la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa con un aumento de la peroxidación lipídica, o para la prevención y/o tratamiento de un efecto adverso de una radiación ionizante. Expresado de manera alternativa, la invención también se relaciona con una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E para su empleo en la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa

30 con un proceso inflamatorio, o para la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa con un aumento de la peroxidación lipídica, o para la prevención y/o tratamiento de un efecto adverso de una radiación ionizante.

En una realización particular, dicha composición es una composición formulada para su administración oral.

- 5 En otra realización particular, dicha composición que comprende un extracto de romero y vitamina E es una composición de la invención. En una realización preferida, dicha composición de la invención se administra de forma oral.

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

Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de trastornos que cursan con un proceso inflamatorio, incluyen alergias, miopatías, diferentes tipos de cáncer, acné, asma, prostatitis crónica, glomerulonefritis, hipersensibilidad, cistitis intersticial, aterosclerosis, osteoartritis, esclerosis múltiple, síndrome Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad de rechazo de injertos, lupus sistémico

eritematoso, obesidad y diabetes mellitus dependiente de insulina. Asimismo, dicha composición a base de extracto de romero y vitamina, por ejemplo, la composición de la invención, podría utilizarse para tratar otros trastornos asociados con niveles altos de citoquinas pro-inflamatorias, tales como en respuesta a agentes infecciosos y en un gran
5 número de enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, síndrome del shock tóxico, diabetes, etc. En una realización particular, dichos procesos inflamatorios están relacionados con la menopausia.

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

Con el fin de determinar si se ha producido una reducción de los procesos inflamatorios, se procede a medir la expresión de alguno/s de los compuestos mencionados
15 anteriormente. En una realización preferida, se miden las citoquinas pro-inflamatorias; para ello pueden seguirse métodos convencionales tales como, por ejemplo, los mencionados en el Ejemplo 1. Por tanto, un experto en la materia sabe que si se detecta una disminución de la expresión de las citoquinas pro-inflamatorias, implica un efecto anti-inflamatorio y por tanto, un efecto positivo de la composición de la invención.

20 Tal como se usa en la presente invención, el término “peroxidación lipídica” hace referencia a la degradación oxidativa de los lípidos. Se trata del proceso a través del cual los radicales libres capturan electrones de los lípidos en las membranas celulares. Este proceso es iniciado por un mecanismo de reacción en cadena de un radical libre. En la
25 mayoría de los casos afecta los ácidos grasos poliinsaturados, debido a que contienen múltiples dobles enlaces entre los cuales se encuentran los grupos metileno (-CH₂-) que poseen hidrógenos particularmente reactivos. La peroxidación lipídica es un mecanismo bien conocido de daño celular en animales, siendo por ello utilizado en ocasiones como indicador del estrés oxidativo y biomarcador de contaminación ambiental. Tras la
30 descomposición de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas biológicas se generan, entre otros, malonildialdehído (MDA) y 4- hidroxialqueno (4-HNE) como productos finales de la reacción. Gracias a su determinación se puede cuantificar la

peroxidación lipídica y por tanto, el estrés oxidativo en los organismos. Trastornos asociados con un aumento de la peroxidación lipídica incluyen, aunque no se limitan a, enfermedades hepáticas (tal como hepatitis, cirrosis, cáncer hepático), Alzheimer, diferentes tipos de cáncer, SIDA, isquemia intestinal, enfermedad de Crohn, colitis
5 ulcerosa, etc. La determinación de los niveles de peroxidación lipídica en la invención se lleva a cabo por métodos convencionales que un experto en la materia conoce (véase, por ejemplo, el Ejemplo 1).

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

En la presente memoria, se entiende por “radiación ionizante” aquella radiación capaz de producir átomos o moléculas cargadas eléctricamente debido a la ganancia o pérdida
25 de electrones, y por lo tanto con capacidad de alterar sus estructuras y funciones, como son por ejemplo, aunque sin limitarse, ondas electromagnéticas (rayos X o rayos γ) o partículas (partículas α , partículas β , protones, neutrones, muones o piones). Un individuo puede encontrarse expuesto a la radiación en múltiples situaciones, como por ejemplo, aunque sin limitarse, en centrales nucleares, por uso o tratamiento de material
30 radiactivo procedente de dispositivos médicos, tratamiento de residuos radiactivos, radioterapia, manipulación o exposición a detectores iónicos de humo, radiación natural o radiación cósmica.

Se entiende por “efecto adverso de la radiación ionizante” en la presente invención, a aquel efecto indeseable o tóxico producido por dicha radiación que implique una alteración de la situación fisiológica en un tejido o célula como por ejemplo, aunque sin limitarse, aumento de la permeabilidad de la membrana, inflamación, generación de radicales libres, ruptura de cromosomas, mutaciones, reducción de la motilidad ciliar, vacuolización o apoptosis. También se entiende por efecto adverso todo aquel efecto derivado de los anteriores, como por ejemplo, aunque sin limitarse, pérdida de cabello, cefalea, náusea, mareo, desmayo, delirio, coma, enteritis por radiación, irritación de garganta, epistaxis, quemaduras en la piel, vómito, anorexia, pérdida de peso, fiebre, hemorragia intestinal, esterilidad temporal o permanente, reproducción anormal de tejidos, cataratas, anemia plástica, leucemia o cáncer.

Dentro de las posibles situaciones en las que una persona está sometida a radiación que puede producir efectos adversos en los tejidos, la más común es la exposición a radiación de pacientes sometidos a radioterapia. En estos tratamientos la radiación está destinada al tratamiento de un tejido concreto, pero para alcanzarlo ha de atravesar otros, en los cuales se pueden producir efectos indeseables. Además, la radiación, aunque se dirija a un tejido concreto, suele alcanzar tejidos adyacentes, ya que es difícil restringir perfectamente su alcance. Es necesario, por tanto, minimizar el efecto de la radiación sobre estos tejidos, así como estimular su recuperación para reducir los daños asociados al tratamiento. Por ello, una realización más preferida de este aspecto de la invención se refiere al uso de una composición que comprende extracto de romero y vitamina E, por ejemplo, una composición de la invención, para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de al menos un efecto de la radiación ionizante, donde el efecto adverso se da en un tejido expuesto a radioterapia.

Se entiende por “radioterapia” en la presente descripción, aquel tratamiento médico basado en el uso de una radiación ionizante que busca la obtención de un beneficio en el organismo. Normalmente este tratamiento es utilizado, aunque sin limitarse, para la eliminación de un tumor o un cáncer.

El sistema nervioso, así como el sistema digestivo, son dos de los sistemas más sensibles a los efectos indirectos de los tratamientos de radioterapia. Estos dos sistemas, en pacientes tratados con radioterapia, pueden presentar complicaciones. Los problemas digestivos son una de las complicaciones más extendidas en aquellos pacientes que han

5 de ser sometidos a un tratamiento por radioterapia en el cual ésta ha de alcanzar inevitablemente el sistema digestivo. Un ejemplo es la enteritis por radiación, donde la pared interior del intestino se ve inflamada por el tratamiento radioterápico. Por su parte, en el sistema nervioso, pueden aparecer lesiones que afecten a la capacidad motora o a la percepción, así como defectos en la barrera hematoencefálica. Estos

10 efectos, así como otros más graves, generan malestar en los pacientes por lo que conviene minimizarlos en la mayor medida posible. Por ello, una realización aun más preferida de este aspecto de la invención se refiere al uso de una composición que comprende extracto de romero y vitamina E, por ejemplo, una composición de la invención, para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento

15 de al menos un efecto adverso de la radiación ionizante donde el tejido expuesto a radioterapia es un tejido del aparato digestivo o del sistema nervioso. En una realización aun más preferida el efecto adverso relacionado con el aparato digestivo es por ejemplo, aunque sin limitarse, enteritis, náusea, vómito, anorexia, hemorragia intestinal o cáncer. En otra realización aun más preferida el efecto adverso relacionado con el sistema

20 nervioso es por ejemplo, aunque sin limitarse, cefalea, mareo, desmayo, delirio, fiebre, coma o cáncer.

Para su administración a un sujeto, por ejemplo, un mamífero, preferentemente, un ser humano, la composición que comprende extracto de romero y vitamina E, por ejemplo,

25 una composición de la invención, se formulará con los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuadas para la forma de administración elegida, tal como se ha mencionado previamente en relación con la composición farmacéutica proporcionada por esta invención. En una realización particular, dicha composición farmacéutica se administra por vía oral por lo que incluirá los excipientes adecuados para la forma de

30 administración por vía oral sólida o líquida deseada.

Alternativamente, la invención se relaciona con un método de tratamiento y/o prevención de:

- trastornos que cursan con aumento de procesos inflamatorios, y/o
- trastornos que cursan con un aumento de la peroxidación lipídica; y/o
- 5 - al menos un efecto adverso de una radiación ionizante,

que comprende la administración a un sujeto en necesidad de tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E.

- 10 En general, la cantidad efectiva de la composición de la invención a administrar dependerá, entre otros factores, del individuo que vaya a ser tratado, de la severidad del trastorno que padezca dicho sujeto, etc. Por este motivo, las dosis mencionadas en esta invención deben ser consideradas tan solo como guías para el experto en la materia, y éste debe ajustar las dosis en función de las variables citadas anteriormente.

15

La invención también contempla la administración del extracto de romero y la vitamina E a un sujeto por separado, de manera conjunta o secuencialmente, dependiendo de cuál sea la pauta de administración más adecuada en cada caso. Por ello, sería útil la realización de una preparación combinada que incluya ambos componentes y que

20 permita la administración de los compuestos de forma conjunta, por separado o de forma secuencial. Por tanto, en otro aspecto, se describe una preparación combinada oral (de ahora en adelante “preparación combinada de la invención”) para su uso por separado, simultáneo o secuencial, que comprende al menos un extracto de romero y vitamina E, en donde el extracto de romero supone entre un 10% y un 90% en

25 peso respecto al total de la preparación combinada, y la vitamina E supone entre un 10% y un 90% en peso respecto al total de la preparación combinada. En una realización particular, la relación de extracto de romero y vitamina E es de 1:5 a 5:1, preferentemente 1:2 a 2:1.

- 30 Para una correcta administración, cada uno de los componentes puede ir acompañado por excipientes farmacéuticamente aceptables que les proporcionen unas características adecuadas para su administración. Por ello, en una realización

preferida, la preparación combinada de la invención incluye, además, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- Tanto el extracto de romero como la vitamina E, han de encontrarse en una
- 5 cantidades mínimas para producir su efecto, pero permitiendo la adición de otros componentes a la preparación combinada. Por ello en una realización preferida de este aspecto de la invención, el extracto de romero supone entre 5% y 95% en peso respecto al peso total de la preparación combinada de la invención, generalmente entre 10% y 90%, típicamente entre 20% y 80%, preferentemente entre 30% y 70%, más
- 10 preferentemente, entre 40% y 60% en peso respecto al total de dicha preparación combinada de la invención. En una realización concreta, el extracto de romero supone entre 5% y 25% en peso respecto al peso total de la preparación combinada de la invención. En otra realización particular, la vitamina E supone entre 0,1% y 90% en peso respecto al peso total de la preparación combinada de la invención, generalmente
- 15 entre 0,2% y 80%, típicamente entre 0,5% y 70%, preferentemente entre 1% y un 60%, más preferentemente, entre 5% y un 50% en peso respecto al total de dicha preparación combinada de la invención. En una realización concreta, la vitamina E supone entre 0,2% y 5% en peso respecto al peso total de la preparación combinada de la invención.
- 20 Las características del extracto de romero y de la vitamina E ya han sido mencionadas previamente por lo que se incorporan aquí por referencia.

- Dicha preparación combinada de la invención puede ser utilizada como medicamento. Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de la preparación
- 25 combinada de la invención para la elaboración de un medicamento. Expresado de manera alternativa, la invención se relaciona con una preparación combinada de la invención para su empleo en Medicina o como medicamento.

- En una realización preferida, la invención se relaciona con el uso de dicha preparación
- 30 combinada de la invención para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa con un proceso inflamatorio, o para la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa con un aumento de la

peroxidación lipídica, o para la prevención y/o tratamiento de un efecto adverso de una radiación ionizante. Expresado de manera alternativa, la invención también se relaciona con una preparación combinada de la invención para su empleo en la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa con un proceso inflamatorio, o para la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa con un aumento de la peroxidación lipídica, o para la prevención y/o tratamiento de un efecto adverso de una radiación ionizante.

En una realización particular, el efecto adverso se produce en un tejido expuesto a radioterapia; en particular, dicho tejido es tejido del aparato digestivo o del sistema nervioso.

Merece la pena destacar que el término “preparación combinada” o también denominada “yuxtaposición”, en esta memoria, significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan encontrarse presentes como una unidad, por ejemplo, en una composición, para poder encontrarse disponibles para su aplicación separada o secuencial. De esta manera, la expresión “yuxtapuesta” implica que no resulta necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes.

La dosificación de esta preparación combinada para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de factores como por ejemplo, aunque sin limitarse, la edad, el peso, el sexo o la tolerancia del mamífero. De esta forma, otra realización preferida se refiere al uso de la preparación combinada para la elaboración de un medicamento caracterizado porque el medicamento se administra a una dosis diaria de 25 mg a 3.000 mg de la preparación combinada.

La preparación combinada de la invención, es adecuada para su administración de forma oral. Esta administración de forma oral se realiza preferentemente, aunque sin limitarse, en forma de cápsulas o tabletas. Por ello, una realización preferida de este aspecto de la invención, se refiere al uso de la preparación combinada para la elaboración de un medicamento en forma sólida.

La preparación combinada de la invención también puede contener, si se desea uno o más compuestos de interés, tal como se han definido previamente.

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

EJEMPLO 1

Efecto de la administración de una composición que comprende extracto de romero y vitamina E en el sistema digestivo

10

La obtención del extracto de romero se realiza en un extractor para fluidos supercríticos utilizando CO₂ como agente extractante. Hojas de romero secas en oscuridad y sometidas a molienda criogénica son extraídas mediante percolación de CO₂ a una presión comprendida entre 100 bares (100 x 10⁵ Pa) y 300 bares (300 x 10⁵ Pa) y a una
15 temperatura comprendida entre 40°C y 60°C. La cantidad de CO₂ utilizada está comprendida entre 10 kg y 40 kg por cada kg de romero (*Rosmarinus officinalis*) seco y molido. El extracto obtenido se fracciona en línea en 2 separadores diferentes montados en serie con control independiente de temperatura y presión. El primer separador trabaja a 30°C y a una presión entre el 30% y el 60% de la de extracción, y el segundo
20 separador trabaja a 30°C y a una presión entre el 30% y el 60% de la del primer separador. Una vez disueltos los principios activos del romero en el CO₂, se realiza la descompresión hasta presión atmosférica de la disolución de forma que el CO₂ gasifica y se elimina espontáneamente. Si la descompresión se realiza hasta los 50 bares (50 x 10⁵ Pa), el CO₂ no gasifica pero se separa de los principios activos extraídos del romero
25 y se puede recircular para su utilización.

Para evaluar el efecto radioprotector de la composición que comprende vitamina E y extracto de romero en tejido digestivo, se diseñó un modelo de daño por radiación en ratas Wistar adultas jóvenes (n=10 por grupo) a las que se les aplicó una única dosis de
30 radiación gamma (γ) de 6 Gy (cuerpo total) mediante un acelerador de electrones (SLI) con una tasa de 2 Gy/min. Durante los 7 días previos a la radiación, se administró extracto de romero (140 mg) y/o vitamina E (140 mg) por kg de peso y día (n=10 por

grupo). Tras la radiación, se obtuvieron muestras de mucosa intestinal e hígado a las 2 horas post-radiación y a las 72 horas post-radiación. En todos los animales se mantuvo el tratamiento con extracto de romero y/o vitamina E hasta su sacrificio.

- 5 Ese modelo también sirvió para evaluar el efecto anti-inflamatorio y antioxidante de la composición que comprende vitamina E y extracto de romero en tejido digestivo.

Con el fin de evaluar la acción del tratamiento del extracto de romero y/o la vitamina E, se comparó:

- 10 - la expresión de las citoquinas pro-inflamatorias TNF- α e IL-6,
 - la expresión de las quimioquinas CXCR4/SDF1- α en los órganos indicados mediante RT-PCR, que mide los niveles de mRNA;
 - la peroxidación lipídica [expresada como malonildialdehído (MDA)/mg de proteína total] en los tejidos; y
15 - la inmunoreactividad para Ki-67 y PCNA, marcadores de proliferación celular en cortes histológicos de intestino, para evaluar la respuesta proliferativa en los tejidos,

- en las muestras de mucosa intestinal e hígado obtenidas a las 2 horas post-radiación y a las 72 horas post-radiación con la expresión de dichas citoquinas pro-inflamatorias y
20 quimioquinas, la peroxidación lipídica y la inmunoreactividad paa Ki-67 y PCNA en un grupo control sometido la misma radiación gamma pero sin habersele administrado el tratamiento con extracto de romero y vitamina E.

- Los resultados de la expresión de dichas quimioquinas y citoquinas pro-inflamatorias se
25 muestran en la Tabla 2, mientras que los resultados de la peroxidación lipídica se muestran en la Tabla 3 y los resultados del análisis de proliferación celular en el intestino se muestran en la Tabla 4.

Tabla 2
Niveles de la quimioquina SDF1- α /CXCR4 y citoquinas pro-inflamatorias en
hígado e intestino

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

5 Significación estadística:

^a P<0,001 frente al control; ^b P<0,01 frente al control; ^c P<0,02 frente al control; ^d P<0,05 frente al control; n.s. no significativo.

Los resultados en intestino e hígado indican una clara acción antiinflamatoria tanto del
 10 extracto de romero como de la vitamina E. Tanto en hígado como en intestino se
 observa que cada producto (extracto de romero y vitamina E) reduce la concentración
 de citoquinas pro-inflamatorias minimizando el daño en el tejido. La administración de
 ambos productos hace que los efectos de cada uno de ellos se vean potenciados
 provocando un aumento en la respuesta antiinflamatoria.

15

Tabla 3
Niveles de peroxidación lipídica en hígado e intestino

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

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

20

Los resultados sobre la peroxidación lipídica (Tabla 3) en intestino e hígado arrojan un claro efecto antioxidante de los componentes de la composición. Ambos componentes (extracto de romero y vitamina E) reducen la peroxidación lipídica refrendando el efecto antioxidante. Los efectos obtenidos son sinérgicos ya que se obtienen con mayor intensidad cuando se combina extracto de romero y vitamina E que cuando estos productos se administran de forma independiente.

Estos resultados indican que el efecto citoprotector de la aplicación de la combinación de dichos dos componentes (extracto de romero y vitamina E) es mucho más intenso que si solo se administrase uno de ellos.

Tabla 4
Análisis de la proliferación celular en el intestino

	Células positivas/cripta Ki 67 (72 horas)	Células positivas/cripta PCNA (72 horas)
Control	8	4
Extracto de Romero + Vitamina E	16	8

Cuando se analiza la proliferación celular en el intestino, elemento indicativo de la recuperación del tejido tras la irradiación, se observó que el grupo tratado con vitamina E más extracto de romero presentó un mayor número de células positivas en la cripta para Ki 67 y PCNA que el grupo control. Esto indica una mayor proliferación celular y por tanto, una mejor recuperación del órgano tras el tratamiento de radioterapia.

EJEMPLO 2

Efecto de la administración de una composición que comprende extracto de romero y vitamina E en el sistema nervioso

El extracto de romero se preparó de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1 en un extractor para fluidos supercríticos utilizando CO₂ como agente extractante.

Para evaluar el efecto radioprotector de la composición que comprende vitamina E y extracto de romero en tejido nervios, se diseñó un modelo de daño por radiación en ratas

Wistar adultas jóvenes (n=10 por grupo) a las que se les aplicó una dosis total de radiación gamma (γ) de 6 Gy mediante un acelerador de electrones (SLI) con una tasa de dosis de 2 Gy/min. Durante los 7 días previos a la radiación, se administró oralmente extracto de romero (140 mg) y/o vitamina E (140 mg) por kg de peso y día (n=10 por grupo). Tras la radiación, se obtuvieron muestras de tejido nervioso (hipocampo) a las 2 horas post-radiación y a las 72 horas post-radiación.

Ese modelo también sirvió para evaluar el efecto antiinflamatorio y antioxidante de la composición que comprende vitamina E y extracto de romero en el sistema nervioso.

10

Con el fin de evaluar la acción del tratamiento del extracto de romero y/o la vitamina E, se comparó:

- la expresión de las quimioquinas CXCR4/SDF1- α mediante RT-PCR, que mide los niveles de mRNA;
- la expresión de la citoquina pro-inflamatorias IL-1 β , y
- la peroxidación lipídica [expresada como MDA/mg de proteína total.

15

en las muestras de tejido nervioso (hipocampo) obtenidas a las 2 horas post-radiación y a las 72 horas post-radiación con la expresión de dichas quimioquinas, citoquina pro-inflamatoria y la peroxidación lipídica en un grupo control sometido la misma radiación gamma pero sin habersele administrado el tratamiento con extracto de romero y vitamina E.

20

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

25

Tabla 5

Niveles de quimioquinas (SDF1- α /CXCR4), citoquina pro-inflamatoria (IL-1 β) y peroxidación lipídica, en sistema nervioso (hipocampo)

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

5

Significación estadística:

P<0,001 frente al control; ^b P<0,01 frente al control; ^c P<0,02 frente al control; ^d P<0,05 frente al control.

- 10 Los resultados obtenidos en el hipocampo ponen de manifiesto una clara acción radioprotectora tanto del extracto de romero como de la vitamina E. Esta acción radioprotectora se observa tanto por la acción antiinflamatoria que ejercen dichos productos (extracto de romero y vitamina E), que provocan una reducción en la expresión de citoquinas pro-inflamatorias tras la exposición a radiación, como por la
- 15 acción antioxidante que ejercen dichos compuestos al analizar la peroxidación lipídica. A pesar de estos efectos independientes, los efectos son sinérgicos ya que se obtienen con mayor intensidad cuando se combina extracto de romero y vitamina E que cuando estos productos se administran por separado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E, en donde:
 - 5 - la relación en peso entre extracto de romero y vitamina E no es de 1:1 (p:p),
 - si el porcentaje de extracto de romero en la composición es menor del 0,2% en peso respecto al total de la composición, entonces el porcentaje de vitamina E en dicha composición es mayor del 0,4% en peso respecto al total
 - 10 de la composición, y
 - si el porcentaje de vitamina E en la composición es menor del 0,4% en peso respecto al total de la composición, entonces el porcentaje de extracto de romero en dicha composición es mayor del 0,2% en peso respecto al total de
 - 15 la composición.
2. Composición según la reivindicación 1, en una forma de administración para su administración por vía oral.
- 20 3. Composición según la reivindicación 1, sustancialmente constituida por extracto de romero y vitamina E, en donde el extracto de romero está comprendido entre el 0,1% y el 99,9% en peso respecto al total de la composición y la vitamina E está comprendida entre el 99,9% y el 0,1% en peso respecto al total de la
- 25 composición.
4. Composición según la reivindicación 1 ó 2, que comprende además un vehículo seleccionado entre un vehículo farmacéuticamente aceptable y un vehículo de grado alimentario.
- 30 5. Composición según la reivindicación 4, que comprende entre 5% y 95% en peso de extracto de romero respecto al total de la composición, entre 0,1% y 90% en

peso respecto al total de la composición, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 6. Composición según la reivindicación 5, que comprende entre 5% y 25% en peso de extracto de romero respecto al total de la composición, entre 0,2% y 5% en peso de vitamina E respecto al total de la composición, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el extracto de romero es un extracto obtenido por extracción por fluidos supercríticos.
- 15 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho extracto de romero comprende un compuesto seleccionado del grupo formado por ácido carnósico, carnosol, ácido rosmarínico y cualquiera de sus combinaciones.
- 20 9. Composición según la reivindicación 1, que comprende, además, un ácido graso, una isoflavona, una vitamina, un oligoelemento, o sus combinaciones.
- 25 10. Composición según la reivindicación 9, en la que dicha vitamina se selecciona entre vitamina A, vitamina D3, vitamina B9, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B7, vitamina K y cualquiera de sus combinaciones.
- 30 11. Composición según la reivindicación 9, en la que dicho oligoelemento se selecciona entre calcio, hierro, zinc, magnesio, fósforo, cobre, yodo, selenio y sus cualquiera de sus combinaciones.
12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en forma de cápsulas de gelatina.

13. Un suplemento nutricional que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4 a 11, y un vehículo de grado alimentario.
- 5 14. Suplemento nutricional según la reivindicación 13, en forma de cápsulas de gelatina para su administración oral.
15. Uso de una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E para la elaboración de un medicamento.
- 10 16. Uso de una composición que comprende un extracto de romero y vitamina E en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa con un proceso inflamatorio, o para la prevención y/o tratamiento de un trastorno que cursa con un aumento de la peroxidación lipídica, o para la prevención y/o tratamiento de un efecto adverso de una radiación ionizante.
- 15 17. Uso según la reivindicación 16, en el que dicha composición que comprende un extracto de romero y vitamina E es una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 20 18. Uso según la reivindicación 16, en el que dicho proceso inflamatorio o la peroxidación lipídica están relacionados con la menopausia.
- 25 19. Una preparación combinada oral para su uso por separado, simultáneo o secuencial, que comprende al menos un extracto de romero y vitamina E, en donde el extracto de romero supone entre un 10% y un 90% en peso respecto al total de la preparación combinada, y la vitamina E supone entre un 10% y un 90% en peso respecto al total de la preparación combinada.