



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
HOJA DE OLIVO:
INTERES FARMACOLOGICO Y PATENTES
DE SUS PRINCIPIOS ACTIVOS**

Autor: Ginka Ilieva Lacheva

Tutor: Luis Apaza T.

Convocatoria: Julio 2019

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
2.1. Antecedentes.....	3
2.2. Origen y morfología.....	3
2.3. Composición.....	3
2.4. Actividad.....	4
2.5. Toxicidad.....	5
3. OBJETIVOS.....	5
4. METODOLOGÍA.....	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
5.1. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.....	6
5.1.1. Actividad antimicrobiana.....	6
5.1.2. Actividad antioxidante.....	6
5.1.3. Actividad antiinflamatoria.....	7
5.1.4. Actividad anticancerígena.....	8
5.1.5. Actividad cardioprotectora.....	9
5.1.6. Actividad antidiabética.....	9
5.1.7. Actividad neuroprotectora.....	10
5.1.8. Otras actividades.....	10
5.2. PATENTES.....	11
5.2.1. Enfermedades inflamatorias.....	11
5.2.2. Trastornos de piel.....	11
5.2.3. Cáncer.....	12
5.2.4. Enfermedades cardiovasculares.....	12
5.2.5. Problemas vasculares y circulatorios.....	13
5.2.6. Diabetes.....	13
5.2.7. Obesidad.....	13
5.2.8. Enfermedades del sistema nervioso.....	13
5.2.9. Infecciones.....	14
6. CONCLUSIONES.....	14
7. BIBLIOGRAFÍA.....	15

1. RESUMEN

Muchos estudios avalan los beneficios para la salud humana que aporta la hoja de olivo y sus componentes. Los compuestos fenolicos, especialmente la oleuropeína y el hidroxitirosol, presentan una serie de actividades como ser antioxidante, antiinflamatoria, antihipertensiva, anticancerígena, hipoglucemiante, hipocolesterolémante, cardioprotectora, neuroprotectora y antimicrobiana. Asimismo, la hoja de olivo presenta numerosas patentes para prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias, cardiovasculares y del sistema nervioso, así como cáncer, trastornos de la piel, infecciones, diabetes, obesidad y problemas vasculares y circulatorios.

Palabras clave: *Olea europaea*, oleuropeína, hidroxitirosol, polifenoles

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Antecedentes

Durante miles de años las plantas se han usado para fines alimenticios y medicinales, y esta es la razón por la cual los científicos han estudiado ampliamente sus propiedades y compuestos bioactivos [1]. Actualmente, la medicina tradicional es utilizada por 80% de la población mundial según OMS [1]. Una de estas plantas medicinales tradicionales es la hoja de olivo, utilizada desde la antigüedad para el tratamiento de heridas, fiebre, diabetes, gota, aterosclerosis e hipertensión [2].

2.2. Origen y morfología

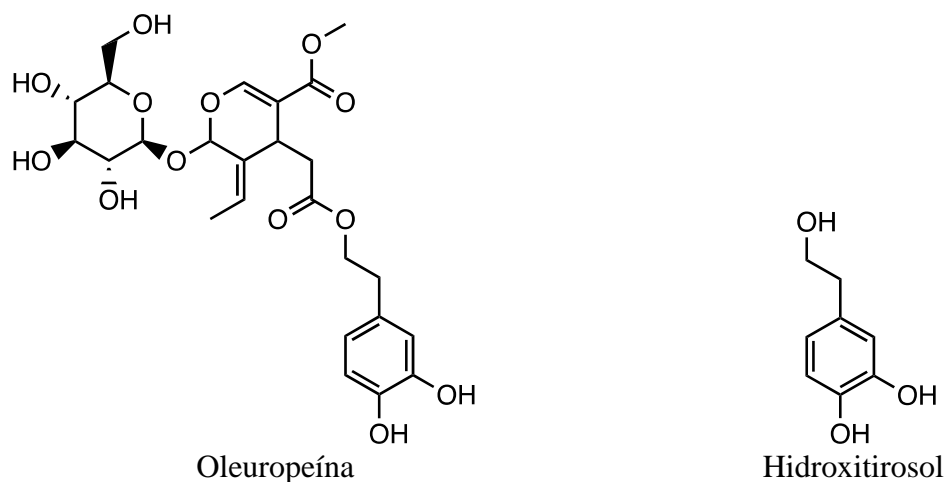
La hoja del olivo procede del árbol de olivo (*Olea europaea* L., *Oleaceae*), siendo este ampliamente cultivado en prácticamente todas las regiones de clima mediterráneo. Tiene seis subespecies confirmadas: *O.europaea* L. con lugar de origen la región Mediterránea, además *cerasiformis* de Madeira, *cuspidata* de Sureste de Asia hasta Sureste de China, y Este y Sur de África, *guanchica* procedente de Islas Canarias, *laperrinei* originaria de Sáhara y *marrocana* de Marruecos [3]. Desde el punto de vista morfológico, sus hojas son perennes, coriáceas, enteras, cubiertas por escamas peltadas densas, estrechamente elípticas hasta elípticas o ovales-oblongas, o incluso, muy estrechamente elípticas de 3-9 cm largo y 0,3-3 cm de ancho [3].

2.3. Composición

Los metabolitos secundarios presentes en la hoja del olivo se pueden agrupar en fenoles simples (hidroxitirosol, tirosol y sus glucosidos); ácidos benzoicos (gálico, vanillico, salicilico, hidroxibenzoico, protocatetico, vanillina); ácidos cinámicos (cinámico, cafeico, cumarinico, ferulico, clorogenico, homovanillico); seco-iridoides (demetiloleuropeína, 3,4-dihidroxifeniletíl 4-formil-3-formilmetil-4-hexenoato, oleuropeína, oleuropeína aglicona, oleurosido, ligstrosido, ligstrosido aglicona); flavonoides (apigenina, hesperidina, luteolina, quercetina, quercitrina, rutina), ácido elenólico, verbascosido y otros compuestos bioactivos (amirina, beta-caroteno, eritrodíol, ácido maslínico, ácido oleanólico, beta-sitosterol, esqualeno, stigmasterol, tocoferrol, ácido ursólico, uvaol) [4].

Los principios activos mayoritarios en la hoja de olivo son los seco-iridoides. Estos compuestos proceden del metabolismo secundario de los terpenos y el compuesto más característico es la oleuropeína [5]. Químicamente, la oleuropeína es un glucósido secoiridoide, β -D-glucósido, éster metílico, catecol, diéster y miembro de piranos [6]. Otro compuesto importante desde el punto de vista farmacológico es el hidroxitirosol. Este último

estructuralmente es un miembro de la clase de catecoles, y mas concreto es benceno-1,2-diol sustituido con un grupo 2-hidroxietilo en la posición 4 [7].



La composición cuantitativa y cualitativa de los compuestos bioactivos en las hojas depende de estado madurativo, cultivo, temporada, irrigación, procesos de producción [8], que además difieren entre las distintas variedades debido a su perfil genético [9]. El método de extracción también es importante a la hora de obtener los compuestos activos. Los extractos alcohólicos de hoja de olivo resultan ser mas ricos en compuestos fenolicos que los extractos acuosos. Los fenoles totales expresados en mg GAE/g extracto tienen un valor de 24.58 en el extracto etanólico frente a 1.4 en el extracto acuoso, mientras que los flavonoides totales son de 1.06 en el etanólico y 0.98 mg QE/g de extracto en el acuoso [10]. Dentro de los extractos alcohólicos, el etanólico consigue mejor extracción de los compuestos fenolicos [11].

2.4. Actividad

Actualmente, se conocen sus propiedades antioxidante, antiinflamatoria, antiaterogénica, anticancer, antimicrobiana, antiviral, antifúngica, además, se les puede atribuir papel de cardioprotección por su actividad antiisquémica e hipolipidemiante [12]. Asimismo, la hoja de olivo (*Olea europaea* L., folium) tiene una monografía en EMA (Agencia Europea del Medicamento) y está incluida ahí basándose en su “uso tradicional” para promover la eliminación de agua a través de los riñones en casos leves de retención de agua en adultos [5].

Respecto a los principios activos, la oleuropeína, tiene un papel eliminador de radicales, agente antiinflamatorio, antineoplásico, antihipertensivo, inhibidor de NF-kB, inductor de apoptosis, antioxidante y nutracéutico [6]. Asimismo, el hidroxitirosol afecta la expresión de mediadores de la respuesta inflamatoria, posiblemente mediante de la modulación de la vía NF-kB. Los efectos que produce son la modulación de citoquinas proinflamatorias, como por un lado la inhibición de la interleucina-1 α , (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, IL-12 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y por otro lado, el aumento de la secreción de la citoquina antiinflamatoria IL-10. Además, inhibición de la producción de quimiocinas, como el ligando 10 de quimiocinas con motivos C-X-C (CXCL10/IP-10), ligando 2 de quimiocinas con motivos C-C (CCL2/MCP-1) y proteína inflamatoria de macrófagos-1 β (CCL4/MIP-1 β); e inhibición de la expresión de las enzimas inducible óxido nítrico sintasa (iNOS/NOS2) y prostaglandina E2 sintasa (PGES), que impiden la producción de óxido nítrico (NO) y prostaglandina E (PGE2), respectivamente. Además, el hidroxitirosol regula la expresión de genes implicados en la regulación de la proliferación de células tumorales, como las quinasas

extracelulares reguladas por señales y dependientes de ciclinas. Elimina los radicales libres y previene el daño oxidativo del ADN. Induce la apoptosis e inhibe la proliferación en células cancerosas susceptibles [7]. Por otro lado, las flavonas, como la luteolina, apigenina y sus derivados han demostrado efectos frente muchas enfermedades como el cáncer, trastornos cardiovasculares y neurológicos. Finalmente, los ácidos triterpénicos como oleanólico, ursólico, maslínico y los triterpenos pentacíclicos, han atraído mucho interés debido a sus actividades biológicas tales como antiviricas, antidiabéticas y antitumorales [12].

2.5. Toxicidad

La hoja de olivo se comercializa en forma de infusiones herbales o suplementos alimenticios por todo el mundo, también como hojas enteras, pulverizadas, extractos líquidos o comprimidos. Además, mediante fraccionamiento de los extractos y la purificación se obtienen compuestos activos como oleuropeína, hidroxitirosol, ácido oleanólico [4].

Según AECOSAN (Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición), los compuestos fenólicos del olivo presentan baja toxicidad y alta seguridad. Proponiendo una cantidad máxima segura de 5 mg/día de compuestos fenólicos procedentes del olivo en su uso como complemento alimenticio [13]. Sin embargo, la EMA no aconseja su uso en individuos con litiasis biliar ya que puede provocar cólicos biliares. Además, debido a que no existen estudios para su administración a niños, mujeres gestantes y durante la lactancia desaconseja su uso en estos grupos de población. Finalmente, no se reportan datos de efectos adversos serios o muerte. A base de los datos existentes, por tanto la EMA concluye que la hoja de olivo tiene un perfil de seguridad aceptable [5].

A pesar del gran labor científico, existe un desconocimiento sobre las propiedades y usos de la hoja de olivo entre los profesionales sanitarios y por ello este trabajo trata de resumir los últimos ensayos publicados y dar una visión global sobre las posibles aplicaciones de sus compuestos activos, basándose en los patentes registrados.

3. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión bibliográfica es reflejar los últimos estudios sobre las propiedades farmacológicas y las patentes registradas de los principios activos de la hoja de olivo. El presente trabajo de fin de grado puede servir como fuente de información a los farmacéuticos tanto en la oficina de farmacia, como en la industria para conocer mejor los beneficios que aporta la hoja del olivo, desde un punto de vista de sus principios activos y de las posibles aplicaciones en composiciones farmacéuticas, nutracéuticas y cosméticas.

4. METODOLOGÍA

Se revisaron los artículos publicados en los últimos 5 años en Sci-finder, PubMed, Science Direct, PubChem y además EMA y AECOSAN para publicaciones en inglés y español utilizando las palabras claves: hoja de olivo, oleuropein, hydroxytyrosol, *Olea europaea*, polifenoles. Asimismo, se realizó la búsqueda de las patentes en la base de datos PatentScope como buscador de la OMPI (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual), incluyendo en este trabajo los patentes más recientes y sin restricción por países.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1.1. Actividad antimicrobiana

La creciente resistencia bacteriana a antibióticos y la dificultad de tratamiento que suponen las infecciones parasitarias, fúngicas y víricas requiere la búsqueda de nuevas fórmulas efectivas para enfrentarlas. La hoja de olivo y sus principios activos pueden ser una fuente de nuevos antimicrobianos. A continuación, en Tabla 1, se resumen algunos ensayos llevados a cabo los últimos cinco años.

Tabla 1. Propiedades antimicrobianas	Compuesto/Extracto	Dosis	Año	Ref.
<u>Ensayos in vitro</u>				
Antibacteriano frente a <i>Streptococcus agalactiae</i> .	Extracto etanólico	100 µL	2019	[14]
Antibacteriano similar a neomicina frente bacterias Gram positivas en ensayo de difusión.	Extracto etanólico	13 µg/well	2018	[15]
Actividad amebicida. Induce muerte celular (vía mitocondrial) en <i>Acanthamoeba castellanii</i> Neff.	Apigenina	6.59 µg/mL	2017	[12]
Antifúngico frente a <i>Candida albicans</i> y <i>C. dubliniensis</i> .	Extracto acuoso	MIC=46.9 mg/mL (<i>C. albicans</i>) y MIC= 62.5 mg/mL (<i>C. dubliniensis</i>)	2016	[16]
Actividad antiadhesión frente <i>Campylobacter jejuni</i> en células epiteliales intestinales.	Extracto etanólico (Verbascosido, Luteonina, Oleuropeína)	12,5 µg/mL	2015	[17]

5.1.2. Actividad antioxidante.

Los beneficios para la salud que aporta la hoja de olivo, posiblemente se basan en las propiedades antioxidantes de sus compuestos. El exceso de radicales libres puede causar daño oxidativo en el DNA, lípidos y proteínas, lo que hace que aumente el riesgo de desarrollo de enfermedades como aterosclerosis, cáncer, inflamación crónica y enfermedades degenerativas. Varios compuestos de las hojas del olivo son capaces de desactivar los radicales libres y así prevenir el daño tisular y muerte celular [18]. A continuación, la Tabla 2 resume los ensayos mas relevantes de los últimos 5 años.

Tabla 2. Propiedades antioxidantes	Compuesto/Extracto	Dosis	Año	Ref.
<u>Ensayos in vitro</u>				

Efecto protector antioxidante frente el daño oxidativo producido por ROS (especies reactivas de oxígeno), RNS (especies reactivas de nitrógeno) y radical peróxido en eritrocitos humanos.	Extracto hidroalcohólico (oleuropeína 25,5 mg/g peso seco)	-----	2018	[19]
Antioxidante frente el estrés oxidativo producido por paraquat en cerebros de ratas.	Hidroxitiroso, Oleuropeína, Oleuropeína aglicona y sus acetil-derivados semisintéticos	10 µM/Kg peso corporal	2017	[20]
Ensayos <i>in vivo</i>				
Actividad protectora antioxidante frente el daño hepático inducido por tetracloruro de carbono en ratas	Extracto seco (17% oleuropeína y 40,5% de polifenoles totales)	80 mg/Kg peso corporal	2019	[21]
Atenuante del estrés oxidativo, producido por la ciclofosfamida en riñón de ratas.	Extracto etanólico	100-200 mg/Kg	2019	[22]
Antioxidante, frente al daño testicular producido por cisplatino en ratas.	Extracto metanólico	300 mg/Kg peso corporal/día	2018	[23]
Ensayos preclínicos				
Protector potencial en osteoporosis, debido a la modulación del estrés oxidativo en mujeres pre y postmenopausadas.	Extracto metanol/agua, 50:50 (Oleuropeína >40%)	250 mg	2013	[24]

5.1.3. Actividad antiinflamatoria

Las enfermedades que cursan con inflamación crónica pueden ser muy incapacitantes e interferir con el ritmo de vida normal [18]. La capacidad de las hojas de olivo de modular el proceso inflamatorio se resume en Tabla 3.

Tabla 3. Propiedades Antiinflamatorias	Compuesto/Extracto	Dosis	Año	Ref.
Ensayos <i>in vitro</i>				
Antiinflamatorio en células polimorfonucleares.	Oleuropeína	20 µg/mL	2018	[25]
Ensayos <i>ex vivo</i>				
Disminuye la expresión de COX-2 y IL-17 y atenúa el daño inflamatorio en muestras de colon de pacientes con colitis ulcerosa.	Oleuropeína	3 mM	2019	[26]
Ensayos <i>in vivo</i>				
Antiinflamatorio en ratas con colitis.	Extracto metanol/agua	0.5-25 mg/Kg	2017	[27]

Previene la gastritis inducida por HCl/Etanol en ratas, atenuando la respuesta inflamatoria. Comparación con el Omeprazol.	Extracto metanólico	100, 200 o 300 mg/Kg	2017	[28]
--	---------------------	----------------------	------	------

Ensayos clínicos

Regulación a la baja de genes importantes en las vías inflamatorias, el metabolismo de los lípidos y el cáncer en un ensayo doble ciego controlado con placebo.	Extracto de hoja de olivo	20 mL/día	2016	[29]
---	---------------------------	-----------	------	------

En combinación con Metotrexato reduce el daño en DNA, proteínas y lípidos y modulación de niveles de IL-6 en paciente con reciente diagnóstico de artritis reumatoide.	Extracto seco (aprox. 35 mg Oleuropeína/cápsula)	760 mg/día	2016	[30]
--	--	------------	------	------

Disminución de las citoquinas inflamatorias (IL-8) en ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, de intervención aguda.	Cápsulas con extracto de hoja de olivo	1600 mg extracto (51 mg de Oleuropeína; 10 mg de Hidroxitirosol)	2015	[31]
---	--	--	------	------

5.1.4. Actividad anticancerígena

La mayoría de las terapias no distinguen entre células cancerígenas y células normales, lo que supone efectos no deseados. Las actividades antiangiogénicas, citostáticas, antiproliferativas, la inhibición de la migración e invasión, y sumado a la ausencia de efectos tóxicos, hacen de la oleuropeína y sus metabolitos excelentes candidatos para incluirlos en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer [32]. En la Tabla 4 se resumen los últimos trabajos de investigación llevados a cabo.

Tabla 4. Propiedades Anticancerígenas	Compuesto/Extracto	Dosis	Año	Ref.
Ensayos <i>in vitro</i>				
Anti-cancerígena en la línea celular de melanoma BRAF humana. Potencia la citotoxicidad de los quimioterapéuticos convencionales.	Extracto enriquecido con Oleuropeína y Oleuropeína glucosido	250-500 µM	2018	[32]
Efecto sinérgico de extracto de hoja de olivo y bevacizumab en la reducción de la angiogénesis e invasión de células tumorales de glioblastoma humano GSC(+).	Extracto de hoja de olivo estandarizado	1-2 mg/mL	2017	[33]
Modula la homeostasis de calcio, citotoxicidad, ciclo celular y señalización ROS en cultivos celulares de hepatoma humano HepG2.	Oleuropeína (98% pureza)	50-150 µM	2016	[34]

Actividad antiproliferativa en células cancerígenas pancreáticas.	Extractos acuoso, metanólico y etanólico	100-200 µg/mL	2015	[35]
---	--	---------------	------	------

Ensayos *in vivo*

Mejora en la actividad anticancerígena en ratones con melanoma.	Derivados semi-sintéticos de Oleuropeína	2, 4 y 6 µg/dosis.	2017	[36]
---	--	--------------------	------	------

5.1.5. Actividad cardioprotectora

Los compuestos polifenólicos del olivo han demostrado beneficios en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, muchas de cuales se caracterizan con la formación de placa de ateroma. La acumulación de colesterol dentro de los macrófagos en la íntima induce respuesta inflamatoria desencadenando trombosis vascular aguda, además infarto del miocardio, muerte súbita, isquemia cardíaca [18]. Tabla 5 contiene los ensayos más recientes.

Tabla 5. Cardioprotector: hipotensor, antiaterogénico, hipocolesterolimiente

Ensayos *in vitro*

Compuesto/Extracto	Dosis	Año	Ref.
Vasodilatación inducida por el aumento de óxido nítrico.	Extractos acuoso e hidroalcohólico (70:30)	3 µg	2017 [37]

Ensayos *in vivo*

Hipocolesterolimiente en ratones.	Extractos acuoso y etanólico	200 mg/Kg	2019	[38]
-----------------------------------	------------------------------	-----------	------	------

Antihipertensivo, por la mejora de la función vascular debido a la reducción del estatus prooxidativo y proinflamatorio en ratas.	Extracto (15% Oleuropeína, 10% ácidos terpenicos, 1% Hidroxitirosol)	30 mg/Kg/día	2016	[39]
---	--	--------------	------	------

Reducción del índice aterogénico y de la peroxidación lipídica. Disminución de LDLc y triglicéridos en ratas obesas.	Extracto hidroalcohólico	50-100 mg/Kg/día	2015	[40]
--	--------------------------	------------------	------	------

Descenso de los triglicéridos y grasas almacenadas; pérdida de peso corporal en cerdos.	Hoja de olivo seca pulverizada	50-100 g/Kg	2014	[2]
---	--------------------------------	-------------	------	-----

Ensayos clínicos

Mejora la función vascular en ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, de intervención aguda en voluntarios sanos.	Cápsulas con extracto de hoja de olivo	1600 mg (51 mg Oleuropeína; 10 mg Hidroxitirosol)	2018	[31]
--	--	---	------	------

5.1.6. Actividad antidiabética

La diabetes mellitus (DM) se define como un trastorno metabólico de etiología múltiple caracterizada por hiperglucemia crónica con alteraciones de carbohidratos, proteínas y metabolismo lipídico, resultante de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambos. El diagnóstico clínico de la diabetes a menudo está indicado por la presencia de síntomas como poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable, y se confirma mediante la medición de la hiperglucemia anormal. La gestión de la glucemia en DM tipo 2 se ha vuelto cada vez más compleja y tiene gran importancia para prevenir las complicaciones macro y microvasculares [41]. La hoja de olivo podría ser una alternativa valiosa en su prevención y como tratamiento coadyuvante, tal y como se presenta en Tabla 6.

Tabla 6. Propiedad antidiabética	Compuesto/Extracto	Dosis	Año	Ref.
Ensayos <i>in vivo</i>				
Mejora las alteraciones en los niveles de glucosa, insulina, IRS1 e IRA, el perfil proteico y lipídico, marcadores cardiacos, procesos oxidativos y protege el páncreas de cambios histopatológicos en ratas con diabetes inducida por streptozotocina.	Extracto acuoso	200-400 mg/Kg/día	2019	[41]

5.1.7. Actividad neuroprotectora

Los trastornos neurológicos, como el accidente cerebrovascular, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, se asocian con una alta morbilidad y mortalidad, y hay pocas o ninguna opción efectiva disponible para su tratamiento. Estos trastornos comparten características patológicas comunes como la inducción de estrés oxidativo, agregación anormal de proteínas, homeostasis alterada del calcio, inflamación y apoptosis [42]. La actividad de los compuestos de las hojas de olivo, demostrada en los últimos años viene recogida en la Tabla 7.

Tabla 7. Propiedades neuroprotectoras	Compuesto/Extracto	Dosis	Año	Ref.
Ensayos <i>in vitro</i>				
La oleuropeína previene el crecimiento de los oligómeros tóxicos A β 1-42 y bloquea la formación de fibrillas maduras. El hidroxitirosol acelera la formación de fibrillas inofensivas <i>in vitro</i> .	Oleuropeína y Hidroxitirosol	-----	2019	[43]
Ensayos <i>in vivo</i>				
Protector frente isquemia cerebral mediante inhibición de la apoptosis neuronal en ratas.	Oleuropeína	100 mg/Kg	2018	[44]
Reducción de los depósitos de placa amiloide en el córtex e hipocampo de ratas.	Oleuropeína	50 mg/Kg	2018	[45]
Neuroprotector en ratas con Parkinson inducido por rotenona.	Extracto hidroalcohólico	150 - 300 mg/Kg/día	2017	[46]

5.1.8. Otras actividades

La osteoartritis es una patología que se asocia al envejecimiento. Cursa con dolor al moverse, y además, el rango de movimiento esta limitado. A pesar de que es una enfermedad con creciente prevalencia, todavía no hay terapia modificadora eficaz. La hoja de olivo, gracias a los polifenoles presentes, podría contribuir para relentizar la progresión de la enfermedad y mejorar los síntomas [47]. Resultados de estudios llevados a cabo en los últimos años se presentan en Tabla 8.

Tabla 8. Propiedad osteoprotectora	Compuesto/Extracto	Dosis	Año	Ref.
Ensayos <i>in vivo</i>				
Condroprotector en osteoartritis. Prevención degeneración del cartilago en ratas. Estimula producción de hialuronato de alto peso molecular en el tejido sinovial.	Extracto de hoja de olivo con 20% en peso de Hidroxitirosol	100 mg/Kg de peso corporal	2018	[47]

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria que puede manifestarse en tres formas principales: cutánea, visceral, y mucocutánea. Más prevalente y con una distribución geográfica más amplia es la forma cutánea. Los compuestos de antimonio pentavalente son el tratamiento de elección pero tiene efectos secundarios y un largo período de tratamiento, a los que se suma la resistencia a los medicamentos. Por lo tanto, la investigación que se lleva a cabo para encontrar fármacos alternativos para el tratamiento de la leishmaniasis tiene particular importancia. Las medicinas herbarias tienen menos complicaciones en comparación con las drogas químicas y pueden ser una alternativa apropiada. Hasta el momento, se han realizado muchos estudios sobre el tratamiento de la leishmaniasis con extractos de hierbas incluyendo extracto de hoja de olivo [48], y en este sentido en la tabla 9 se aportan los últimos hallazgos.

Tabla9.Propiedad antileishmaniasis	Compuesto/Extracto	Dosis	Año	Ref.
Ensayos <i>in vitro</i>				
Inmunomodulador en macrófagos infectados por <i>Leishmania major</i> . Aumento producción de IFN γ y TNF- α , y disminución de TGF β .	Extracto hidroalcohólico (8,45% Oleuropeína)	6.25, 12.5, y 25 μ g/mL	2018	[48]
Ensayos <i>in vivo</i>				
Leismanicida en ratones infectados con promastigotes de <i>Leishmania donovani</i> . Disminuye la expresión de enzimas parasitarias productoras de TSH.	Oleuropeína (pureza 95%)	45, 15 y 5 mg/Kg peso corporal	2016	[49]

5.2. PATENTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

La patente es un derecho exclusivo que se concede sobre una invención. Dota a su titular con la facultad de tomar decisión si la invención puede ser utilizada por terceros. Mediante la publicación del documento de patente, el titular pone a disposición del público la información sobre la invención. La protección que confiere la patente impide que la invención se puede producir, usar, comercializar sin el consentimiento del titular. Asimismo, las patentes son

derechos territoriales y solo tienen validez en el país o la región en los que se ha presentado la solicitud y se ha concedido. La patente tiene una duración de veinte años improrrogables, contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud [50].

Respecto a las hojas de olivo y sus principios activos, desde el punto de vista de utilidad farmacológica existen numerosas patentes que se detallan a continuación.

5.2.1. Enfermedades inflamatorias

Composiciones que comprenden hidroxitirosol y condroitina tienen patentado su uso en el tratamiento, co-tratamiento o prevención de trastornos inflamatorios, tales como enfermedades del corazón, esclerosis múltiple, osteoartritis y artritis reumatoide, aterosclerosis, osteoporosis, inflamación de la piel y envejecimiento de la piel. (Patente 20140162976) [51].

La patente WO/2015/006651 incluye composiciones que incluyen entre otros el hidroxitirosol para el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias o trastornos mediados por ROS [52].

Finalmente, composiciones que utilizan un polifenol para mejorar la salud musculoesquelética se describen en patente 112018007958. Los polifenoles, oleuropeína, rutina y quercetina desencadenan hipertrofia muscular o limitan la atrofia y por ello podrían tratar o prevenir sarcopenia, reducir la pérdida de funcionalidad del músculo [53].

5.2.2. Trastornos de la piel

OLIVAMINE® con número de patente 20160354411, comprende composiciones de hidroxitirosol y oleuropeína. Esta formulación acelera el cierre de heridas y mejora la cicatrización. Puede ser utilizado en el tratamiento de heridas crónicas y para la inhibición y el tratamiento de la necrosis, gracias a la mejora que induce en la viabilidad celular y la función endotelial [54].

También, la patente 2613950 describe composiciones de oleuropeína (pureza 41.5-80%) para cicatrización de heridas y úlceras en ancianos y/o diabéticos. Aquí, el papel de la oleuropeína reside en su capacidad de regular el sistema inmune y su actividad antioxidante, antiinflamatoria, antimicrobiana y antiviral [55].

Una composición compleja de varios extractos vegetales con flavonoides registrada en la patente 2689105, se emplea para paliar los múltiples efectos de la contaminación del aire sobre la piel. Los compuestos activos de la hoja de olivo que forman parte de la invención son oleuropeína, hidroxitirosol, quercetina y diterpenos que por sus actividades antioxidantes, antiinflamatorias, anti-envejecimiento y blanqueadora de la piel humana ayudan a combatir y/o evitar la inflamación, el aumento del acné, la dermatitis crónica, psoriasis y prevenir el envejecimiento prematuro [56].

La elaboración de una formulación cosmética para combatir los procesos de envejecimiento de la piel, registrada con patente WO/2018/118412, contiene en su composición la oleuropeína, 10-hidroxioluropeína, ligstrosido y 10-hidroxiligstrosido. Dentro de sus aplicaciones destacan sus propiedades antioxidantes, y la capacidad de la oleuropeína de actuar como agonista de receptor de estrógeno [57].

Otra patente (09925229) que comprende método y composición anti-envejecimiento utiliza el extracto de hoja del olivo con 10% de oleuropeína. Sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias consiguen regular y reducir la velocidad de aparición de los signos de envejecimiento de la piel [58].

Finalmente, la patente WO/2019/028214 ofrece composición y método para el crecimiento del pelo. Entre los componentes de dicha formulación se encuentra el extracto hidroalcohólico de hojas del olivo con 10% de oleuropeína), que aporta propiedades antioxidantes, vasodilatadoras y antiinflamatorias. La invención se puede utilizar para el tratamiento no medicamentoso de la pérdida de pelo y/o rejuvenecimiento de la piel, pelo e uñas y en alopecia multifactorial, incluidas las formas noandrogenicas [59].

5.2.3. Cáncer

El hidroxitirosol y oleuropeína están incluidas en composiciones patentadas (20170224633) para la inducción de daño en el ADN en las células malignas, pero no en las células normales, induciendo la apoptosis, y además la inhibición de LSD1. La aplicación propuesta por los inventores es en el tratamiento de sujetos con tumor maligno, tratamiento o la prevención del estrés oxidativo, de la disfunción inducida por glucosa o por la quimioterapia, y para mejorar la viabilidad de las células no malignas [60].

También, la patente WO/2016/046347 de un producto farmacéutico, alimento medicinal o suplemento dietético para prevenir el cáncer y las enfermedades inflamatorias, incluye en su composición el hidroxitirosol, derivados o análogos de este. Uso preferible en la prevención o tratamiento del cáncer de próstata, de mama o del cuello uterino [61].

5.2.4. Enfermedades cardiovasculares

La patente 2121/MUMNP/2013 supone composición antiinflamatoria para el tratamiento o prevención de la enfermedad cardiovascular y las complicaciones de la hipertensión. Utiliza el extracto hidroalcohólico de *O. europaea* o la oleuropeína [62].

Otra patente (2016364469) cuya sustancia activa es el hidroxitirosol, explota a su actividad antioxidante en la prevención de enfermedades relacionadas con el estilo de vida. La invención pretende proporcionar una bebida que sea fácilmente bebible a pesar de contener hidroxitirosol, y proporcionar un método para reducir el sabor áspero y el olor desagradable causado por el hidroxitirosol. Se trata de tres tipos de bebida que incluyen hidroxitirosol en la cantidad de 0.5-50 mg/100 mL. Una de ellas contiene etanol y/o propilenglicol. La segunda contiene cafeína y la tercera incluye glucosa y maltosa en una proporción de [glucosa]/[maltosa] (peso) de 0.001-1 [63].

Asimismo, la patente WO/2017/068069 comprende una mezcla de moléculas particulares, entre ellas la oleuropeína. Esta formulación mejora la sensibilidad a la insulina, disminuyen la hemoglobina glucosilada. Además, permite prevenir y tratar enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones actuando sinérgicamente en el metabolismo de carbohidratos y lípidos [64].

Finalmente, la oleaceína como inhibidor de la formación de células espumosas y depósito de lípidos, forma parte como principal compuesto activo en la patente WO/2019/074383 para su uso en el tratamiento y/o prevención de la aterosclerosis, en particular de lesiones ateroscleróticas tempranas [65].

5.2.5. Problemas vasculares y circulatorios

La oleuropeína esta descrita como agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades del sistema vascular periférico, como la insuficiencia venosa crónica (2274721). Retarda la formación de varices y previene hemorroides. Tiene efecto flebotónico, inhibe la extravasación venosa e inhibe la necrosis por problemas con retorno venoso. Además impide la angiogénesis provocada por la éstasis o por aterosclerosis venosa [66].

Existen patologías que necesitan neovascularización: enfermedades cardiovasculares, procesos isquémicos, úlceras, cicatrización de las heridas. La patente WO/2010/070183 describe una composición farmacéutica que comprende oleuropeína para la inducción de angiogénesis y vasculogénesis [67].

5.2.6. Diabetes

El uso de la oleuropeína no glicosilada, y sus derivados esta patentado (2475212) para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 y patologías asociadas con fenómenos de agregación de proteínas. Puede encontrar aplicación en el tratamiento profiláctico y terapéutico de las patologías relacionadas o derivadas de depósito de amiloide [68].

También, en la patente 20150224161 vienen descritos métodos y usos de un extracto de hoja de olivo en tratamiento y reducción de síntomas y/o prevención de la diabetes tipo 2, tanto en sujetos de riesgo, como en los que ya esta la enfermedad. Como compuestos activos se refieren oleuropeína, hidroxitirosol y ácido oleanólico que actúan mejorando la secreción pancreática y la sensibilidad a la insulina [69].

5.2.7. Obesidad

Composiciones y métodos para tratar la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad se detallan en patente 20140296141. Los principios activos implicados son la oleuropeína glicosilada, oleuropeína, hidroxitirosol y ácido elenólico o sus análogos, o derivados. Modulando la adipogénesis ayudan, en el tratamiento de la obesidad [70].

Otra composición antiobesidad viene con la patente 10201801521Q, donde la oleuropeína y hidroxitirosol impiden la acumulación de grasa en los adipositos [71].

Finalmente, oleuropeína, verbascósido, luteolina, rutina y hidroxitirosol vienen como principales responsables de la normalización del metabolismo y el gasto de energía en la composición con patente 20180042287 para el tratamiento y prevención de la diabetes y la obesidad. Se describen como beneficiosas en relación a la actividad física mejorando el rendimiento y la resistencia [72].

5.2.8. Enfermedades del sistema nervioso

Una combinación de ácido oleanólico, verbascósido y hidroxitirosol patentada (WO/2014/198842) ejerce efecto neuroprotector, antioxidante, citoprotector y/o antiinflamatorio. Asimismo esta fabricación puede emplearse para el tratamiento /prevención de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Alzheimer, Huntington, Parkinson, esclerosis, neurofibromatosis, epilepsia, esclerosis múltiple, pérdidas de memoria y demencia por infarto múltiple [73].

En otra patente (2897630), el hidroxitirosol forma parte de unas composiciones antiinflamatorias para el tratamiento de la neuroinflamación [74].

Una combinación farmacéutica (WO2018146621) para la prevención y tratamiento de déficits cognitivos relacionados con el envejecimiento incluye la oleuropeína en su calidad de neuroprotector. Puede ser utilizada en déficits cognitivos y la disminución de rendimiento neurológico relacionado con la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas en humanos [75].

Finalmente, polifenoles, flavonoides, oleuropeína, hidroxitirosol, tirosol, y mas particularmente el ácido elenólico (ingrediente activo) forman parte de una patente (WO/2019/046440) que comprende composiciones para mejora cognitiva, inmune y la ayuda digestiva en pacientes con trastorno del espectro autista (TEA). Los principios activos ejercen actividad antibacteriana, antioxidante, antiviral, neuroprotector, antifúngica y antiinflamatoria con lo cual se consigue mejora del sistema inmunitario, junto con otros signos y síntomas asociados con TEA, infecciones y otras enfermedades de inmunodepresión [76].

5.2.9. Infecciones

Composiciones y métodos para inhibir la infectividad del virus de la inmunodeficiencia humana se contienen en patente 20140296141. Los principios activos implicados son la oleuropeína glicosilada, oleuropeína, hidroxitirosol y ácido elenólico o sus análogos, o derivados. Estos agentes evitan la entrada/fusión viral del VIH en una célula huésped y se unen al sitio catalítico de la integrasa del VIH. Por lo tanto, proporcionan una ventaja sobre otras terapias antivirales en el sentido de que tanto la entrada viral como la integración están inhibidas [70].

Para el tratamiento profiláctico y/o curativo de los resfriados esta patentada una composición farmacéutica (11407/DELNP/2012) con extracto de oliva (hidroxitirosol) y extracto de HOP (xantohumol) para aplicación intranasal [77].

El uso tópico de hidroxitirosol y sus derivados, recogido por la patente 600912, ejerce efecto antibacteriano, antiviral y antifúngico lo que permite la prevención de enfermedades de transmisión sexual (ETS) causadas por hongos, bacterias o virus, tales como la infección por VIH [78].

También, protegida por la patente número 201621006257 se encuentra una composición herbal para el tratamiento del herpes, que incluye entre otros, el extracto de *O. europaea* y sirve para el tratamiento de síntomas asociados con VHS (virus de *Herpes simplex*), VPH (virus de papiloma humano) y otras infecciones víricas [79].

Finalmente la oleuropeína, hidroxitirosol, luteolina y apigenina forman parte de una composición fitoquímica para el tratamiento de la enfermedad de Lyme, gracias a la actividad bactericida y bacteriostática de la invención (WO/2018/026379) [80].

6. CONCLUSIONES

La hoja de olivo despierta interés en los investigadores que están en continua búsqueda de nuevas propiedades farmacológicas y nuevas aplicaciones. Sus compuestos bioactivos, entre cuales la oleuropeína y el hidroxitirosol presentan actividad antibacteriana, antifúngica, antioxidante, antiinflamatoria, antiaterogénica, antidiabética, anticancerígena, neuroprotector, además antiparasitaria y condroprotectora.

Los beneficios para la salud humana que muestran los componentes de las hojas del olivo han hecho incluirlas en numerosas composiciones farmacéuticas, cosméticas y nutracéuticas, que han sido patentadas. Además, la hoja de olivo es una fuente natural para mas compuestos poco estudiados presentes en menor proporción, que podrian obtenerse y modificarse por síntesis y semisíntesis química, siendo este objeto de otro trabajo de revisión.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mota AH. A Review of Medicinal Plants Used in Therapy of Cardiovascular Diseases. *Int J Pharmacognosy and Phytochem Res.* 2016; 8(4); 572-591.
2. Paiva-Martins F, Barbosa S, Silva M, Monteiro D, Pinheiro V, Mourão J et al. The effect of olive leaf supplementation on the constituents of blood and oxidative stability of red blood cells. *J Funct Foods.* 2014;9:271-279.
3. Green P. A Revision of *Olea L.* (Oleaceae). *Kew Bull.* 2002;57(1):91.
4. Tsimidou, M. Z.; Papoti, V. T. Bioactive Ingredients in Olive Leaves. In *Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention*; Preedy, V. R., Watson, R. R., Eds.; Elsevier: London, 2010; pp 349–355.
5. EMA/HMPC/359236/2016. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Olea europaea L.folium*. 2017.
6. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Oleuropein, CID=5281544, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oleuropein> (accessed on May 30, 2019).
7. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Hydroxytyrosol, CID=82755, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroxytyrosol> (accessed on May 30, 2019).
8. Abaza L, Taamalli A, Arráez-Román D, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A, Zarrouk M et al. Changes in phenolic composition in olive tree parts according to development stage. *Food Res Int.* 2017;100:454-461.
9. Guinda Á, Castellano J, Santos-Lozano J, Delgado-Hervás T, Gutiérrez-Adán P, Rada M. Determination of major bioactive compounds from olive leaf. *LWT - Food Sci Technol.* 2015;64(1):431-438.
10. Cheurfa M, Abdallah H, Allem R, Noui A, Picot-Allain C, Mahomoodally F. Hypocholesterolaemic and antioxidant properties of *Olea europaea L.* leaves from Chlef province, Algeria using in vitro, in vivo and in silico approaches. *Food Chem Toxicol.* 2019;123:98-105.
11. Bali E, Ergin V, Rackova L, Bayraktar O, Küçükboyacı N, Karasu Ç. Olive Leaf Extracts Protect Cardiomyocytes against 4-Hydroxynonenal-Induced Toxicity In Vitro: Comparison with Oleuropein, Hydroxytyrosol, and Quercetin. *Planta Med.* 2014;80(12):984-992.
12. Sifaoui I, López-Arencibia A, Martín-Navarro C, Reyes-Batlle M, Wagner C, Chiboub O et al. Programmed cell death in *Acanthamoeba castellanii* Neff induced by several molecules present in olive leaf extracts. *PLoS ONE.* 2017;12(8):e0183795.
13. Emilio Martínez de Victoria-Muñoz E, Grupo de Trabajo. (2014). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias para ser empleadas en complementos alimenticios-3. *Rev. Com Cient. AECOSAN*,19, pp:86-93.
14. Mukesi M, Iweriebor B, Obi L, Nwodo U, Moyo S, Okoh A. The activity of commercial antimicrobials, and essential oils and ethanolic extracts of *Olea europaea* on *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1).

15. Qabaha K, AL-Rimawi F, Qasem A, Naser S. Oleuropein Is Responsible for the Major Anti-Inflammatory Effects of Olive Leaf Extract. *J Med Food*. 2018;21(3):302-305.
16. Zorić N, Kopjar N, Kraljić K, Oršolić N, Tomić S, Kosalec I. Olive leaf extract activity against *Candida albicans* and *C. dubliniensis* – the in vitro viability study. *Acta Pharm*. 2016;66(3):411-421.
17. Šikić Pogačar M, Klančnik A, Bucar F, Langerholc T, Smole Možina S. Anti-adhesion activity of thyme (*Thymus vulgaris*L.) extract, thyme post-distillation waste, and olive (*Olea europea*L.) leaf extract against *Campylobacter jejuni* polystyrene and intestine epithelial cells. *J Sci Food and Agric*. 2015;96(8):2723-2730.
18. Talhaoui N, Trabelsi N, Taamalli A, Verardo V, Gómez-Caravaca A, Fernández-Gutiérrez A et al. *Olea europaea* as Potential Source of Bioactive Compounds for Diseases Prevention. *Studies in Natural Products Chemistry*. 2018;:389-411.
19. Lins P, Marina Piccoli Pugine S, Scatolini A, de Melo M. In vitro antioxidant activity of olive leaf extract (*Olea europaea* L.) and its protective effect on oxidative damage in human erythrocytes. *Heliyon*. 2018;4(9):e00805.
20. Rizzo M, Ventrice D, Giannetto F, Cirinnà S, Santagati N, Procopio A et al. Antioxidant activity of oleuropein and semisynthetic acetyl-derivatives determined by measuring malondialdehyde in rat brain. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69(11):1502-1512.
21. Vidičević S, Tošić J, Stanojević Ž, Isaković A, Mitić D, Ristić D et al. Standardized *Olea europaea* L. leaf extract exhibits protective activity in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats: the insight into potential mechanisms. *Arch Physiol Biochem*. 2019;:1-9.
22. ALHaithloul H, Alotaibi M, Bin-Jumah M, Elgebaly H, Mahmoud A. *Olea europaea* leaf extract up-regulates Nrf2/ARE/HO-1 signaling and attenuates cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat kidney. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:676-685.
23. Almeer R, Abdel Moneim A. Evaluation of the Protective Effect of Olive Leaf Extract on Cisplatin-Induced Testicular Damage in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1-11.
24. García-Villalba R, Larrosa M, Possemiers S, Tomás-Barberán F, Espín J. Bioavailability of phenolics from an oleuropein-rich olive (*Olea europaea*) leaf extract and its acute effect on plasma antioxidant status: comparison between pre- and postmenopausal women. *Eur J Nutr*. 2013;53(4):1015-1027.
25. Qabaha K, AL-Rimawi F, Qasem A, Naser S. Oleuropein Is Responsible for the Major Anti-Inflammatory Effects of Olive Leaf Extract. *J Med Food*. 2018;21(3):302-305.
26. ALHaithloul H, Alotaibi M, Bin-Jumah M, Elgebaly H, Mahmoud A. *Olea europaea* leaf extract up-regulates Nrf2/ARE/HO-1 signaling and attenuates cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat kidney. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:676-685.
27. Vezza T, Algieri F, Rodríguez-Nogales A, Garrido-Mesa J, Utrilla M, Talhaoui N et al. Immunomodulatory properties of *Olea europaea* leaf extract in intestinal inflammation. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(10):1601066.
28. Al-Quraishy S, Othman M, Dkhil M, Abdel Moneim A. Olive (*Olea europaea*) leaf methanolic extract prevents HCl/ethanol-induced gastritis in rats by attenuating inflammation and augmenting antioxidant enzyme activities. *Biomed Pharmacother*. 2017;91:338-349.
29. Jefe A, Kao CH, PM de Murray, Marlow G, MP de Barnett, Ferguson LR. Estudio de intervención humana para evaluar los efectos de la suplementación con extracto de hoja de olivo en la expresión génica de células mononucleares de sangre periférica. *Int J Mol Sci* . 2016;17 (12).

30. Čabarkapa A, Živković L, Borozan S, Zlatković-Švenda M, Dekanski D, Jančić I et al. Dry Olive Leaf Extract in Combination with Methotrexate Reduces Cell Damage in Early Rheumatoid Arthritis Patients-A Pilot Study. *Phytother Res.* 2016;30(10):1615-1623.
31. Lockyer S, Corona G, Yaqoob P, Spencer J, Rowland I. Secoiridoids delivered as olive leaf extract induce acute improvements in human vascular function and reduction of an inflammatory cytokine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Nutr.* 2015;114(1):75-83.
32. Ruzzolini J, Peppicelli S, Andreucci E, Bianchini F, Scardigli A, Romani A et al. Oleuropein, the Main Polyphenol of *Olea europaea* Leaf Extract, Has an Anti-Cancer Effect on Human BRAF Melanoma Cells and Potentiates the Cytotoxicity of Current Chemotherapies. *Nutrients.* 2018;10(12):1950.
33. Tezcan G, Taskapilioglu M, Tunca B, Bekar A, Demirci H, Kocaeli H et al. *Olea europaea* leaf extract and bevacizumab synergistically exhibit beneficial efficacy upon human glioblastoma cancer stem cells through reducing angiogenesis and invasion in vitro. *Biomed Pharmacother.* 2017;90:713-723.
34. Cheng J, Chou C, Liu Y, Sun W, Shieh P, Kuo D et al. The effect of oleuropein from olive leaf (*Olea europaea*) extract on Ca²⁺ homeostasis, cytotoxicity, cell cycle distribution and ROS signaling in HepG2 human hepatoma cells. *Food Chem Toxicol.* 2016;91:151-166.
35. Goldsmith C, Vuong Q, Sadeqzadeh E, Stathopoulos C, Roach P, Scarlett C. Phytochemical Properties and Anti-Proliferative Activity of *Olea europaea* L. Leaf Extracts against Pancreatic Cancer Cells. *Molecules.* 2015;20(7):12992-13004.
36. Samara P, Christoforidou N, Lemus C, Argyropoulou A, Ioannou K, Vougianniopoulou K et al. New semi-synthetic analogs of oleuropein show improved anticancer activity in vitro and in vivo. *Eur J Med Chem.* 2017;137:11-29.
37. Magrone T, Spagnoletta A, Salvatore R, Magrone M, Dentamaro F, Russo M et al. Olive Leaf Extracts Act as Modulators of the Human Immune Response. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2017;18(1).
38. Cheurfa M, Abdallah H, Allem R, Noui A, Picot-Allain C, Mahomoodally F. Hypocholesterolaemic and antioxidant properties of *Olea europaea* L. leaves from Chlef province, Algeria using in vitro, in vivo and in silico approaches. *Food Chem Toxicol.* 2019;123:98-105.
39. Romero M, Toral M, Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Galindo P, Sánchez M et al. Antihypertensive effects of oleuropein-enriched olive leaf extract in spontaneously hypertensive rats. *Food Funct.* 2016;7(1):584-593.
40. Olmez E, Vural K, Gok S, Ozturk Z, Kayalar H, Ayhan S et al. Olive Leaf Extract Improves the Atherogenic Lipid Profile in Rats Fed a High Cholesterol Diet. *Phytother Res.* 2015;29(10):1652-1657.
41. Al-Attar A, Alsalmi F. Effect of *Olea europaea* leaves extract on streptozotocin induced diabetes in male albino rats. *Saudi J Biol Sci.* 2019;26:118-128.
42. Angeloni C, Malaguti M, Barbalace M, Hrelia S. Bioactivity of Olive Oil Phenols in Neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2230.
43. Leri M, Natalello A, Bruzzone E, Stefani M, Bucciantini M. Oleuropein aglycone and hydroxytyrosol interfere differently with toxic A β 1-42 aggregation. *Food Chem Toxicol.* 2019;129:1-12.
44. Zhang W, Liu X, Li Q. Protective Effects of Oleuropein Against Cerebral Ischemia/Reperfusion by Inhibiting Neuronal Apoptosis. *Med Sci Monit.* 2018;24:6587-6598.
45. Omar S, Scott C, Hamlin A, Obied H. Olive Biophenols Reduces Alzheimer's Pathology in SH-SY5Y Cells and APP^{swe} Mice. *Int J Mol Sci.* 2018;20(1):125.

46. Sarbishegi M, Charkhat Gorgich E, Khajavi O, Komeili G, Salimi S. The neuroprotective effects of hydro-alcoholic extract of olive (*Olea europaea* L.) leaf on rotenone-induced Parkinson's disease in rat. *Metab Brain Dis.* 2017;33(1):79-88.
47. Takuma M, Haruka K, Mutsuto W, Toshiki M, Kenshiro M, Akane T et al. Olive leaf extract prevents cartilage degeneration in osteoarthritis of STR/ort mice. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2018;82(7):1101-1106.
48. Kheirandish F, Mosaffa N, Tarahi M, Fallahi S. Olive (*Olea europaea*) leaf extract alters the cytokine profile of *Leishmania major*-infected macrophages: New insight into the underlying mechanism. *Parasite Immunol.* 2018;40(4):e12520.
49. Kyriazis I, Koutsoni O, Aligiannis N, Karampetsou K, Skaltsounis A, Dotsika E. The leishmanicidal activity of oleuropein is selectively regulated through inflammation- and oxidative stress-related genes. *Parasit Vectors.* 2016;9(1).
50. España. Ley 24/2015, de 24 de julio, de Patentes (en vigor desde el 1 de abril de 2017). *Boletín Oficial del Estado*, 25 de julio de 2015, núm. 177, pp. 8328.
51. Raederstorff D, Richard N, Schwager J, Wertz K, inventors; DSM IP ASSETS B.V, assignee. Compositions comprising hydroxytyrosol and chondroitin and use thereof for the treatment, co-treatment or prevention of inflammatory disorders. United States patent. US20140162976. 2014 Jun 12.
52. Horn GT, inventors; SPECIALTY NUTRITION GROUP, INC., assignee. Compositions comprising hydroxytyrosol, resveratrol, lycopene, flavanols, and/or flavonoids and use thereof. European patent. WO2015006651. 2015 Jan 15.
53. Boutry C, Breuille D, Membrez F, Horcajada MN, inventors; Nestec S.A., assignee. Composições e métodos que usam um polifenol para a saúde musculoesquelética. Brazilian patent. BR112018007958. 2018 Oct 30. Portuguese.
54. McCord DE, inventors; McCord DE, assignee. Olivamine-induced improvement in endothelial cells viability and function. United States patent. US20160354411. 2016 Dec 8.
55. Quesada Gomez JM, Santiago Mora RM, Casado Diaz A, inventors; Sanyres Sur S. L., Servicio Andaluz de Salud, Quesper, R&D, S.L., assignee. Composiciones de Oleuropeína para cicatrización de heridas y úlceras en ancianos y/o diabéticos. Spanish patent. ES2613950. 2017 May 29.
56. Herranz López M, Roche Collado E, Micol Molina V, Jones Barberá JR, Caturra Cernuda N, Peral Clement A, inventors; MONTELOEDER S.L., assignee. Composición de extractos vegetales con flavonoides para paliar los múltiples efectos de la contaminación del aire sobre la piel. Spanish patent. ES2689105. 2018 Nov 8. Spanish.
57. Mitan M, De Rosa M, Rossi M, inventors; MITANI GROUP, INC., assignee. Cytomimetic formulations and methods of manufacturing the same. European patent. WO/2018/118412. 2018 Jun 28.
58. Tejas C, Ludwig J, inventors; PALEO LIFE, LLC, assignee. Anti-aging composition method. United States patent. US09925229. 2018 Mar 27.
59. Korchia-Maor Y, inventors; ZIVMAS LLC, assignee. Composition and method for promoting hair growth. European patent. WO/2019/028214. 2019 Feb 7.
60. McCord DE, Karagiannis T, inventors; Darlene E. McCord, assignee. Hydroxytyrosol and oleuropein compositions for induction of DNA damage, cell death and LSD1 inhibition. United States patent. US20170224633. 2017 Aug 10.
61. Peña Díaz CM, Muñoz Fernández G, Morse M, inventors; PHYTOGEN MEDICAL FOODS S.L, assignee. Pharmaceutical product, medical food or dietary supplement for preventing cancer and inflammatory diseases. European patent. WO/2016/046347. 2016 Mar 31.
62. Barrett KE, Jenkins G, Lotito SB, Wainwright LJ, inventors; Unilever PLC, assignee. Anti inflammatory composition. Indian patent IN 2121/MUMNP/2013. 2014 Oct 10.

63. Suntory Holdings Limited, assignee. Beverage containing hydroxytyrosol. Australian patent AU 2016364469. 2017 Jun 8.
64. Peltier S, Le Joubioux F, Maugard T, Sirvent P, inventors; Valbiotis, Universite Clermont Auvergne, Universite de la Rochelle, assignee. Composition comprising a mixture of molecules and use thereof for acting on the carbohydrate and/or lipid metabolism. WO/2017/068069. 2017 Apr 27.
65. Filipek A, Naruszewicz M, inventors; Warszawski Uniwersytet Medyczny, assignee. Oleacein for use in atherosclerosis prevention. WO2019074383. 2019 Apr 18.
66. Carvajal ML, Sevilla Tirado FJ, Aznar Antonanzas Y, inventors; Belmac SA Lab, assignee. Nuevo agente terapéutico para el tratamiento de una condición asociada a la enfermedad vascular periférica. Spanish patent. ES2274721. 2007 May 16. Spanish.
67. Quesada Gómez JM, Santiago Mora RM, Casado Díaz, A, inventors; Quesada Gómez JM, Santiago Mora RM, Casado Díaz, A, Servicio Andaluz de Salud, assignee. Farmaceutical composition comprising oleuropein for utilisation in angiogenesis and vasculogenesis induction. European patent. WO/2010/070183. 2009 Jun 24.
68. Berti A, Stefani M, Rigacci S, inventors; Universita' Degli Studi di Firenze, assignee. Uso de oleuropeína y derivados en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 y patologías relacionadas con fenómenos de agregación de proteínas. Patente Española. 2475212. 2014 Jul 10. Spanish.
69. De Bock M, Hodgkinson S, Cutfield W, Schlothauer RC, inventors; Apimed Medical Honey Limited, assignee. Methods and uses of an extract from olive leaf in management of type 2 diabetes. United States patent. US20150224161. 2015 Aug 13.
70. Lee-Huang S, Huang PL, Zhang D, Zhang JZH, Chang YT, Lee JW, Bao J, Sun Y, Huang PL, inventors; New York University, The General Hospital Corporation, assignee. Compositions and methods for treating obesity, obesity related disorders and for inhibiting the infectivity of human immunodeficiency virus. United States patent. US20140296141. 2014 Oct 2.
71. Sono Y, Suwa M, Matsumoto M, inventors; Sunstar INC, assignee. Anti-obesity composition. Singapurian patent. SG10201801521Q. 2018 Apr 27.
72. Mehansho H, inventors; Summit Innovation Labs LLC, assignee. Treatment and Prevention of Diabetes and Obesity. United States patent. US20180042287. 2018 Feb 15.
73. Quintela Fernández JC, De la Fuente García E, Pugliese M, Mancera Aroca P, Bustos Santafé J, Espinosa Parrilla JF, Virgili Treserres N, Wappenhans Battestini B, inventors; NATAC BIOTECH, S.L, assignee. Combination of pentacyclic triterpenes and hydroxytyrosol and derivatives thereof. European patent. WO/2014/198842. 2014 Dic 18.
74. Theoharides Teoharis C, inventors; THETA BIOMEDICAL CONSULTING & DEV CO INC, assignee. Anti-inflammatory compositions for treating neuro-inflammation. Oficina Europea de Patentes (OEP). 2897630. 2015 Jul 29.
75. Liguri G, Sernesi I, Stefani M, inventors; SOLOSALE S.R.L., assignee. Pharmaceutical composition for the prevention and treatment of memory and cognitive deficits related to ageing. European patent. WO/2018/146621. 2018 Aug 16.
76. Tskhay A, Alibek K, Moldakozhayev A, Farmer S, Lefkowitz A, inventors; FLAASK, LLC, assignee. Compositions and methods for cognitive, immune and digestive support in patients with autism spectrum disorder. European patent. WO/2019/046440. 2019 Mar 7.
77. Ehrenberger K, Bieberschulte W, inventors; WELUGA PHARM ANSTALT, assignee. Pharmaceutical composition with olive extract (hydroxytyrosol) and hop extract (xanthohumol) for intranasal application. Indian patent. 11407/DELNP/2012, 2014 Oct 24.
78. Gomez-Acebo E, Alcami Pertejo J, Aunon Calles D, inventors; Seprox Biotech, S.L., assignee. Topical use of hydroxytyrosol and derivatives for the prevention of HIV infection. New Zealand patent. 600912. 2014 May 30.

79. Mehra A, inventors; Mehra A, assignee. Herbal composition for the treatment of herpes. Indian patent. 201621006257. 2017 Oct 20.
80. Rath M, Niedzwiecki A, Goc A, inventors; Rath M, assignee. Phytochemical composition for the treatment of Lyme disease. European patent. WO/2018/026379. 2018 Feb 8.