



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 362 140**

② Número de solicitud: 200931165

⑤ Int. Cl.:
A61K 31/25 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **15.12.2009**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
29.06.2011

⑦ Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES

⑦ Inventor/es:
Fernández-Reyes Silvestre, María del Rosario;
Infante Martínez-Pardo, María Rosa;
Pérez Muñoz, Lourdes;
Morán Bádenas, Carmen;
Pons Pons, Ramón;
Luque Ortega, Juan Román;
Rivas López, Luis Ignacio;
Pinazo Gassol, Aurora y
Lozano Valdés, Neus

⑦ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑤ Título: **Uso de acilgliceroles derivados de arginina como antiprotozoarios.**

⑤ Resumen:

Uso de acilgliceroles derivados de arginina como antiprotozoarios.

La presente invención se refiere al uso de un grupo de acilgliceroles derivados de arginina con propiedades tensioactivas que poseen actividad antiparasitaria, más específicamente contra protozoos del género *Leishmania* y *Trypanosoma*.

ES 2 362 140 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de acilgliceroles derivados de arginina como antiprotozoarios.

5 La presente invención se refiere al uso de un grupo de acilgliceroles derivados de arginina con propiedades tensioactivas que poseen actividad antiparasitaria, más específicamente contra protozoos del género *Leishmania* y *Trypanosoma*.

10 Estado de la técnica anterior

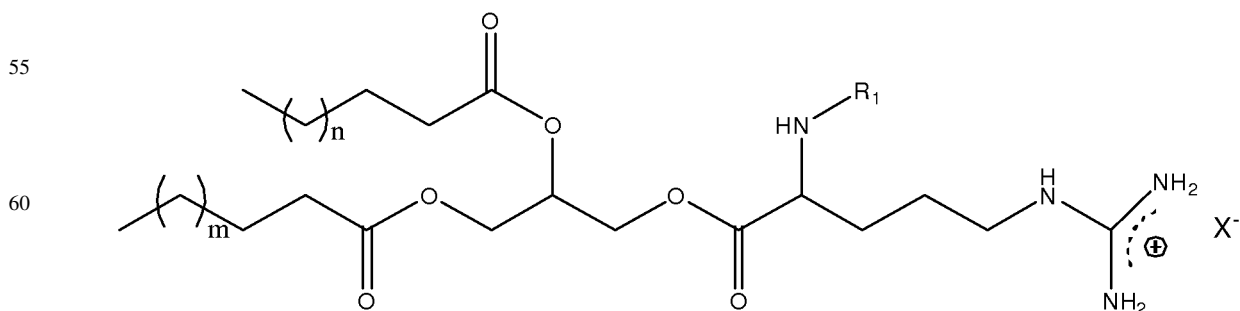
Los diacilglicerol derivados de arginina se sintetizaron con el objetivo de mejorar y abaratar los tensioactivos antimicrobianos existentes. Su uso en alimentos y aplicaciones cosméticas, así como desinfectantes tópicos, han sido estudiados ampliamente (Vinardell, M.P.; Benavides, T.; Mitjans, M.; Infante, M.R.; Clapes, P.; Clothier, R. *Food Chem Toxicol* 2008, 46, 3837-3841). La estructura de estos compuestos consiste en un esqueleto central formado por el glicerol, una parte hidrófoba formada por ácidos alifáticos unidos al glicerol en las posiciones 1 y 2 mediante enlaces éster y una parte de carácter polar formada por un residuo de arginina unido al glicerol en la posición 3 mediante un enlace éster (Pérez, L.; Infante, M.R.; Angelet, M.; Clapes, P.; Pinazo, A. *Prog Colloid Polym Sci* 2004, 123, 210-216; Pérez, L.; Infante, M.R.; Pons, R.; Moran, M.C.; Vinardell, P.; Mitjans, M.; Pinazo, A. *Colloids Suri B* 2004, 35, 235-242). Estructuralmente se pueden considerar análogos de fosfolípidos con una funcionalidad mixta entre los lipoaminoácidos y triglicéridos. Además, la inclusión de un aminoácido favorece su biodegradabilidad. La modulación de sus propiedades físico-químicas, y por tanto de sus actividades biológicas asociadas, (Pinazo, A.; Pérez, L.; Infante, M.R.; Pons, R. *Phys Chem Chem Phys* 2004, 6, 1475-1481), se logra mediante la variación de su balance carga-hidrofobicidad, ya sea por acetilación del grupo α -amino o bien por la variación de la longitud de la cadena hidrofóbica, dando lugar a una amplia colección de análogos con diferentes comportamientos en sistemas biológicos.

La leishmaniasis humana es una enfermedad con distribución mundial, cuya incidencia se estima en unos 12 millones de casos. Aparece sobre todo en las áreas tropicales y subtropicales, aunque se encuentra también en los países europeos del Mediterráneo. Los parásitos del género *Leishmania*, producen diferentes formas de la enfermedad que van desde la leishmaniasis cutánea (LC), más leve, a la leishmaniasis visceral (LV), una forma mucho más grave de la enfermedad que afecta al sistema mononuclear fagocítico y resulta mortal si no se trata adecuadamente.

Las composiciones terapéuticas para tratar la leishmaniasis actualmente incluyen los derivados antimoniales pentavalentes (estibogluconato sódico y antimonio de meglumina), el antibiótico anfotericina B y su formulación liposomal AmBisome[®], el antibiótico paromomicina, el derivado de alquilfosfocolina miltefosina, la 8-aminoquinolina sitamaquina y la diamidina pentamidina (Mishra, J. *et al. Curr. Med. Chem.* 2007, 14, 1153-69). Sin embargo, estos fármacos presentan varias limitaciones como son su toxicidad, su difícil administración, el alto precio y, lo más preocupante, la aparición de cepas resistentes a los antimoniales (Croft, S. L. *et al. Clin Microbiol Rev* 2006, 19, 111-26). Además, el tratamiento de las formas más complejas de la enfermedad como en los casos de co-infección con VIH es poco efectivo. Otros compuestos estudiados en ensayos clínicos como posibles tratamientos contra *Leishmania* son: los azoles fungicidas (Berman, J. D. *et al. Mol Biochem Parasitol* 1986, 20, 85-92), los análogos de purinas, las aminoquinolinas, los alquilfosfolípidos (Croft, S. L. *et al. J Antimicrob Chemother* 1996, 38, 1041-7), los derivados de productos naturales quinónicos (Ej. lapachol, alcaloides, fenólicos (chalconas, flavonoides), y terpénicos (Mishra, J.; *et al. Curr Med Chem* 2007, 14, 1153-69).

Descripción de la invención

50 En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

donde

m y n son iguales o diferentes y tienen un valor entre 6 y 18

5 R_1 es -CO- R_2 o -H

R_2 es alquilo C_1 - C_{10} ,

X es un halogenuro

10

o sus derivados o solvatos,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones causadas por protozoos.

15

El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, azida, ácido carboxílico o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre amino, amido, éster carboxílico, éter, tiol, acilamino o carboxamido.

20

El término “halogenuro” se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

25

En una realización preferida el protozoo es del género *Leishmania* de la familia *Trypanosomatidae*, y en una realización aún más preferida, protozoo se selecciona entre las especies *Leishmania donovani*, *Leishmania pifanoi*, y que puede extenderse a otras especies del género, como ejemplo representativo pero no limitante a *L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. colombiensis*, *L. braziliensis*, *L. pifanoi*, *L. ethiopica*, *L. peruviansis*, *L. guyanensis*, *L. arabiga* y que debido a las características del mecanismo de acción leishmanicida y a la similitud en la estructura de membrana plasmática, puede extenderse a otros miembros de la familia *Trypanosomatidae*, a la que pertenece *Leishmania*, como *Trypanosoma cruzi*, agente causante del mal de Chagas en América, o *Trypanosoma brucei rhodesiense* o *T. b. gambiense*, responsables de la tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño.

30

35

En otra realización preferida, en el compuesto de fórmula (I) n y m son iguales y tienen un valor que se selecciona entre 8, 10, 12, 14 ó 16.

En otra realización preferida, en el compuesto de fórmula (I) R_2 es alquilo C_1 - C_3 .

40

En otra realización preferida, en el compuesto de fórmula (I) X es cloruro.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término “solvato”, tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

45

50

Tal como aquí se utiliza, el término “derivado” incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como derivados farmacéuticamente no aceptables ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del derivado farmacéuticamente aceptable no es crítica, siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable.

55

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus derivados o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus derivados o solvatos.

60

65

Los compuestos de la presente invención de fórmula (I) pueden ser obtenidos o producidos mediante una vía sintética química u obtenidos a partir de una materia natural de distinto origen.

Los organismos de especies de *Trypanosoma* pertenecen al Superreino Eukaryota, Orden Kinetoplastida, Familia *Trypanosomatidae*, Género *Trypanosoma*.

Los organismos de especies de *Leishmania* pertenecen al Superreino Eukaryota, Orden Kinetoplastida, Familia Trypanosomatidae, Género *Leishmania*.

En otra realización preferida, el medicamento comprende otro principio activo.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Descripción de las figuras

Fig. 1. Actividad leishmanicida de los tensioactivos 1212RAc y 1212R (A) y de los tensioactivos 1414RAc y 1414R (B) en promastigotes *L. donovani*. Los datos de inhibición de la viabilidad de promastigotes se representan con triángulos y la inhibición de la proliferación como círculos.

Fig. 2. Actividad leishmanicida de los tensioactivos 1212RAc y 1212R (A) y de los tensioactivos 1414RAc y 1414R (B) en amastigotes axénicos de *L. pifanoi*. Los datos de inhibición de la viabilidad de promastigotes se representan con triángulos y la inhibición de la proliferación como círculos.

Fig. 3. Actividad hemolítica de los tensioactivos 1212RAc y 1212R y de los tensioactivos 1414RAc y 1414R en eritrocitos de oveja.

Fig. 4. Actividad leishmanicida en medio completo de crecimiento RPMI 1640+ 10% suero fetal bovino inactivado de los tensioactivos 1212RAc (círculo negro) y 1414RAc (círculo blanco) en promastigotes *L. donovani* (panel A) y amastigotes axénicos de *L. pifanoi* (panel B).

Fig. 5. Actividad leishmanicida de preparaciones de a) PG/1212RAc y b) 1414RAc, a fracciones molares de tensioactivo de 0 (□), 0,2 (■), 0,4 (▲), 0,6 (▼), 0,8 (●), 1,0 (○) en promastigotes *L. donovani*. Los parásitos son incubados en medio definido con la correspondiente forma vesicular durante 4 h y los parásitos son posteriormente transferidos a su medio de crecimiento respectivo donde se permite su proliferación.

Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de fórmula (I) como antiparasitarios.

1. Actividad leishmanicida

Se ha estudiado la actividad leishmanicida frente a *L. donovani* promastigotes y *L. pifanoi* amastigotes axénicos. En la Fig. 1 se ha representado la disminución de la reducción de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) 2,5-difeniltetrazolio) respecto al control frente a la concentración de tensioactivo catiónico derivado de arginina. En la Fig. 1 (panel A) se puede observar una mayor actividad del tensioactivo monocatiónico 1212RAc respecto al dicatiónico 1212R, siendo más evidente para una concentración de tensioactivo de 100 μ M. Mientras que para el tensioactivo análogo de 14 átomos de carbono, el comportamiento es bien diferente frente a los promastigotes *L. donovani* (ver Fig. 1 panel B).

También se ha realizado el estudio tanto del efecto de la carga de la cabeza polar como de la longitud de cadena de los tensioactivos catiónicos frente a los amastigotes *L. pifanoi* axénicos. En la Fig. 2 se ha representado la disminución de la reducción de MTT frente a la concentración de tensioactivo. En la Fig. 2 se observa una gran actividad leishmanicida del tensioactivo dicatiónico 1212R, mientras que la actividad del monocatiónico es claramente inferior a concentraciones por debajo de 200 μ M. En cambio, para los tensioactivos análogos de 14 átomos de cadena hidrocarbonada, la actividad se ve reducida considerablemente, siendo necesaria una concentración superior a 200 μ M para llegar a una disminución de la reducción de MTT del 50% (ver Fig. 2, panel B).

2. Actividad hemolítica

Una vez conocida la actividad leishmanicida de los tensioactivos catiónicos estudiados en este trabajo, se prosiguió a estudiar la actividad hemolítica de dichos tensioactivos para conocer su citotoxicidad. En la Fig. 3 se puede observar la gran actividad hemolítica de todos los tensioactivos estudiados debido al carácter antipático de los mismos, siendo más acentuada para los tensioactivos monocatiónicos derivados de la arginina (1212RAc y 1414RAc).

3. Actividad leishmanicida en medio completo de crecimiento (RPMI1640+ suero fetal bovino inactivado por calor)

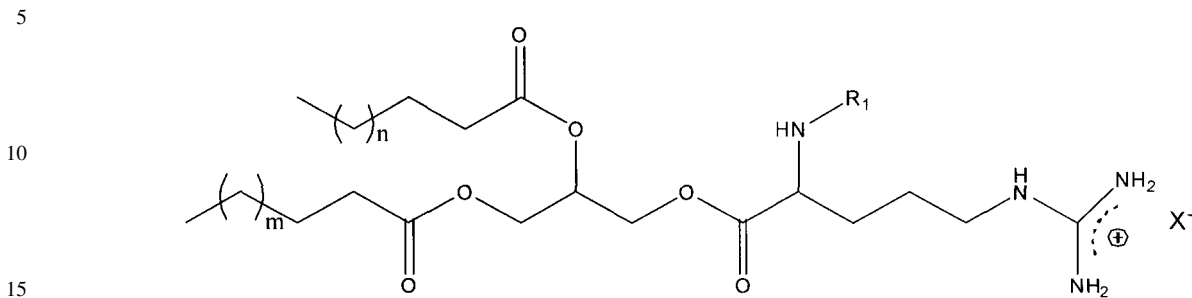
El medio utilizado para el estudio preliminar de la actividad leishmanicida de los tensioactivos mono y dicatiónicos (ver apartado 3.1) consistió exclusivamente en una incubación en medio definido fosfato salino fisiológico, para simplificar el sistema, evitando posibles interacciones con otros componentes proteicos del medio de crecimiento, y posteriormente la reducción de MTT era medida inmediatamente, o, para medida de la proliferación de los parásitos supervivientes tras esta primera incubación en medio definido, se trasapaba los parásitos a su medio de crecimiento complejo, donde los parásitos supervivientes proliferaban. En los estudios mostrados a continuación, el tensioactivo se añade desde el principio al medio de crecimiento del parásito, es decir, el medio de incubación es el típico de crecimiento contiene suero, RPMI 160 (proteínas y vitaminas y suero fetal bovino 10% para promastigotes y 20% para amastigotes), el aminoácido glutamina y antibióticos para evitar el crecimiento de posibles bacterias y los parásitos no se cambian de medio durante todo el experimento, midiéndose únicamente proliferación de parásitos. En la Fig. 4 se ha representado la actividad leishmanicida de 1212RAC y 1414RAC en función de la concentración de tensioactivo. Se observa una reducción muy importante de la actividad de ambos tensioactivos respecto a la actividad leishmanicida en suero frente a los promastigotes (PANEL A). Esta complejidad del medio de crecimiento, que incluye componentes proteicos del suero capaces de unir compuestos hidrofóbicos y antipáticos es probablemente la causante de dicha inactividad.

Viendo los resultados obtenidos hasta el momento, hay que comentar que ni la carga total neta de los sistemas ni la longitud de la cadena hidrocarbonada afectan en la actividad leishmanicida en promastigotes *L. donovani*. A continuación se analizarán los mismos sistemas, pero ahora la actividad será frente a los amastigotes *L. pifanoi* axénicos (Fig. 4 panel B). La actividad de los tensioactivos monocatiónicos estudiados frente a los amastigotes también presenta una actividad inferior que en el caso de utilizar un medio sencillo como el fosfato salino fisiológico. Esta pérdida de actividad es consecuencia de la complejidad del medio, como sucedía en el caso de los promastigotes. A una concentración de 150 μM , el 1212RAC presenta una actividad del 27%, mientras que para el 1414RAC, la actividad es del 48%, prácticamente el doble. La actividad frente a los amastigotes, sí es afectada por la longitud de la cadena hidrocarbonada del tensioactivo.

Para estudiar el efecto de la carga neta en la actividad frente a los amastigotes, se prepararon sistemas mixtos de fosfatidil glicerol (PG), fosfolípidos de carácter aniónico, y tensioactivo. En la figura 5 se ha representado la disminución de la reducción de MTT en función de la concentración total del sistema PG/tensioactivo a diferentes fracciones molares de tensioactivo Fig 6 El ensayo fue similar al descrito; es decir, incubación de los parásitos con las preparaciones vesiculares de los tensioactivos durante 6 h, y trasapaso de los parásitos supervivientes al medio complejo de crecimiento para medir su proliferación, representada en la figura 5. Ambos tensioactivos presentan, a fracciones molares de tensioactivo de 0.8 y 0.6, una actividad leishmanicida del 30% a 400 μM . Estos resultados experimentales confirman que la actividad frente a amastigotes *L. pifanoi* axénicos no depende de la longitud de cadena de la parte hidrofoba del tensioactivo, pero sí de la carga neta total del sistema, ya que tanto a fracciones molares de 0.8 y 0.6, la carga total neta es positiva, mientras que a fracciones molares de 0.2 y 0.4, la carga total neta es negativa, y la actividad leishmanicida es prácticamente nula, para los dos tensioactivos.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

20 donde

m y n son iguales o diferentes y son un valor entre 6 y 18

25 R₁ es -CO-R₂ o -H

R₂ es alquilo C₁-C₁₀,

X es un halogenuro

30 o sus derivados o solvatos;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones causadas por protozoos.

35 2. Uso según la reivindicación 1 donde el protozoo es del género *Leishmania*.

3. Uso según la reivindicación 2 donde el protozoo se selecciona entre las especies de *Leishmania L. donovani, L. pifanoi, L. donovani, L. infantum, L. chagasi, L. major, L. tropica, L. mexicana, L. colombiensi, L. braziliensis, L. pifanoi, L. pifanoi, L. ethiopica, L. peruviansis, L. guyanensis* y *L. arabiga*.

4. Uso según la reivindicación 1 donde el protozoo es del género *Trypanosoma*.

45 5. Uso según la reivindicación 4 donde el protozoo se selecciona entre las especies de *Trypanosoma T. cruzi, T. brucei rhodesiense* o *T. b. gambiense*.

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde n y m son iguales y tienen un valor que se selecciona entre 8, 10, 12, 14 ó 16.

50 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde R₂ es alquilo C₁-C₃.

8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde X es cloruro.

55 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que además comprende otro principio activo.

60

65

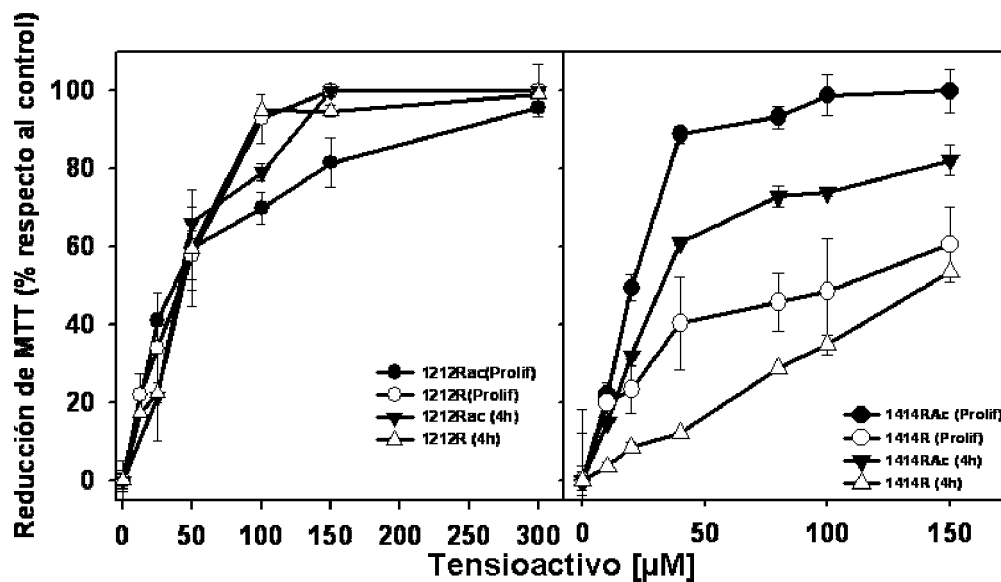


FIG. 1

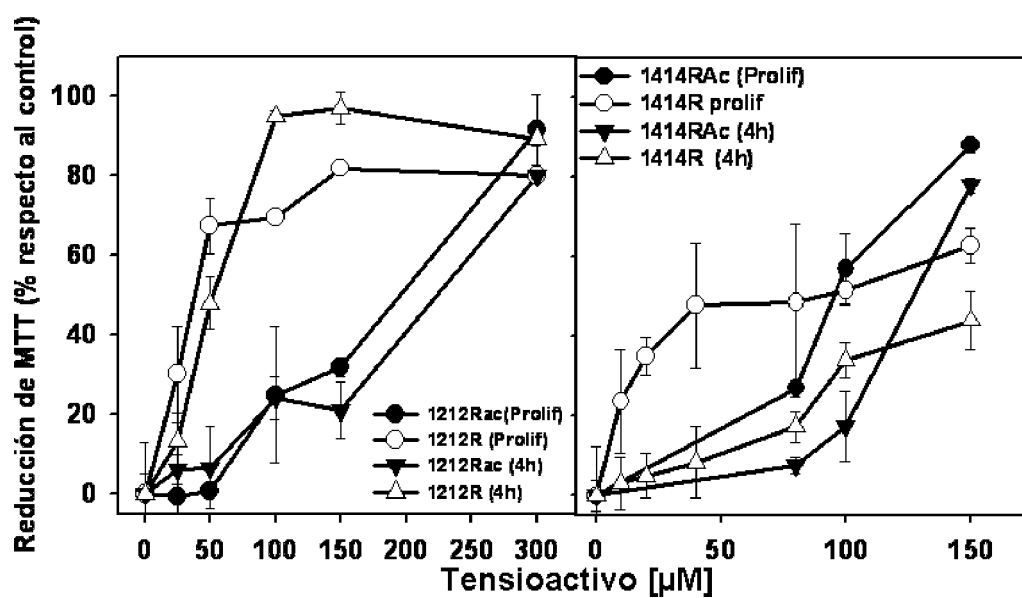


FIG. 2

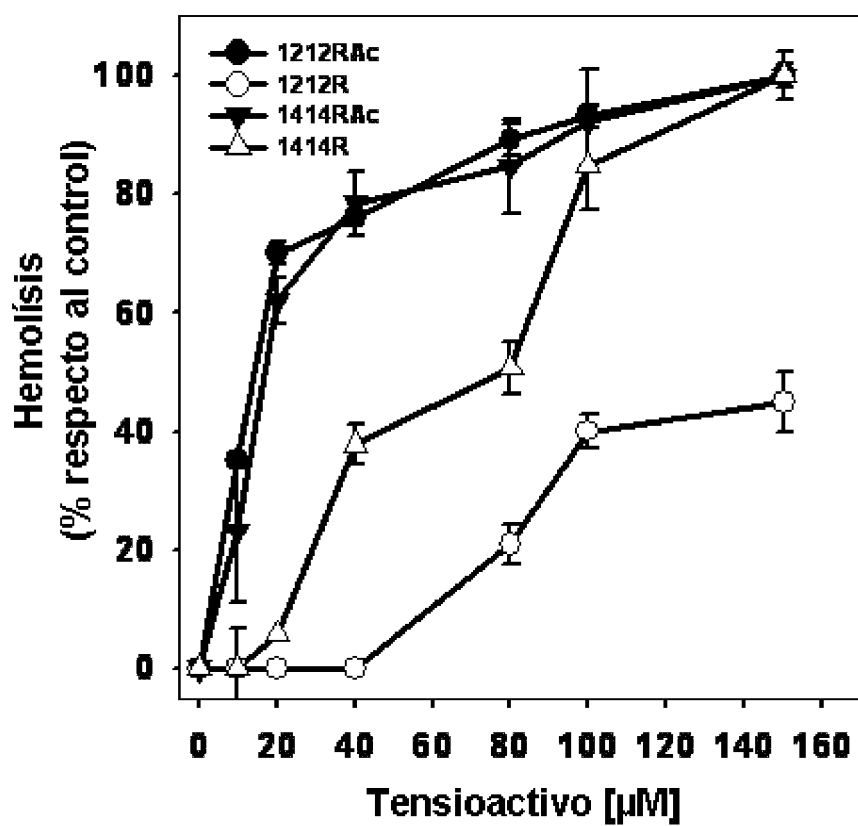


FIG. 3

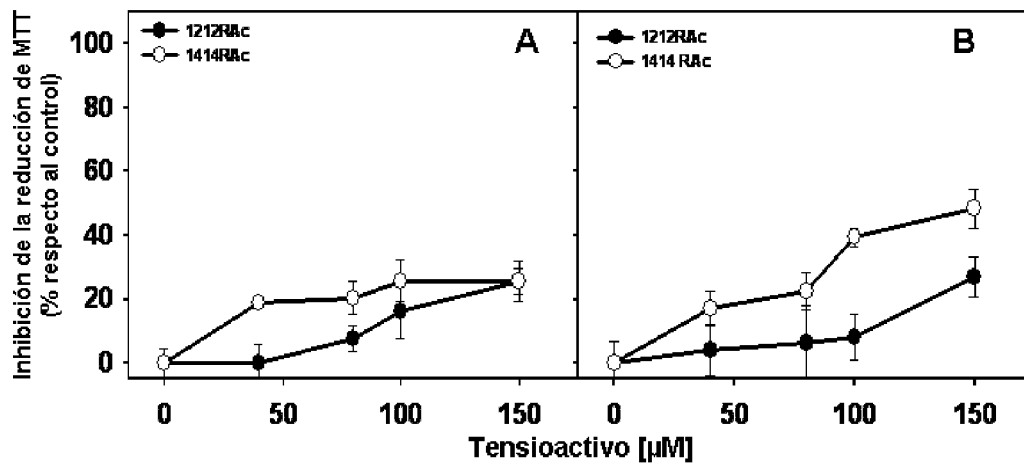


FIG. 4

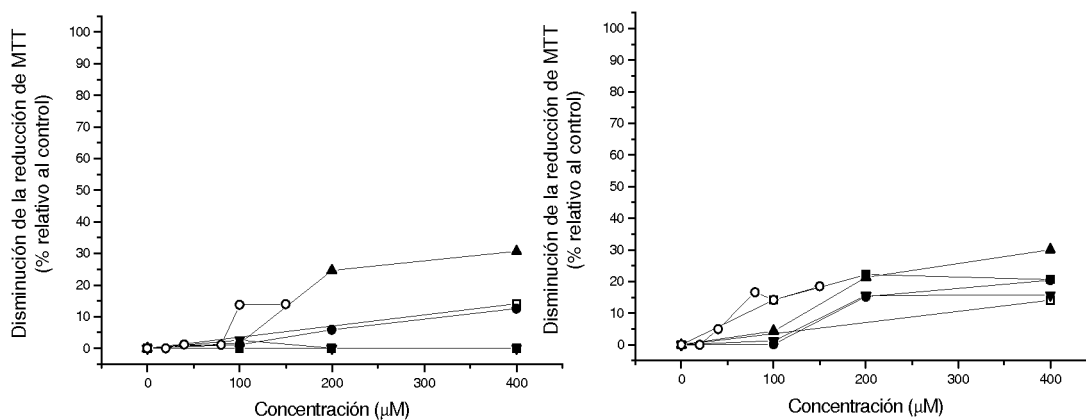


FIG. 5



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200931165

②② Fecha de presentación de la solicitud: 15.12.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/25** (01.01.2006)
A61P33/02 (01.01.2006)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	LOZANO, N. et al.: "Interaction studies of diacyl glycerol arginine-based surfactants with DPPC and DMPC monolayers, relation with antimicrobial activity". Colloids and surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects, 2008, vol. 319, páginas 196-203, página 201, apartado 3.5, tabla 1.	1-9
A	VINARDELL, M.P. et al.: "Comparative evaluation of cytotoxicity and phototoxicity of mono diacylglycerol amino acid-based surfactants". Food and Chemical toxicology, 2008, vol. 46, páginas 3837-3841, todo el documento.	1-9
A	MORAN, M.C. et al.: "Enzymatic synthesis and physicochemical characterization of glycerol arginine-based surfactants". C.R. Chimie, 2004, vol. 7, páginas 1769-1776, todo el documento.	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
22.02.2011

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

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

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.02.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 4,5	SI
	Reivindicaciones 1-3, 6-9	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-9	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	LOZANO, N. et al.: "Interaction studies of diacyl glycerol arginine-based surfactants with DPPC and DMPC monolayers, relation with antimicrobial activity". Colloids and surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects, 2008, vol. 319, páginas 196-203, página 201, apartado 3.5, tabla 1.	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere al uso de un grupo de diacilgliceroles derivados de arginina con propiedades tensioactivas que poseen actividad antiparasitaria, más específicamente contra protozoos del género *Leishmania* y del género *Trypanosoma*.

El documento D1 se refiere a un estudio de la interacción del diacil glicerol arginina (surfactante sintético) con las monocapas DPPC y DMPC (dipalmitoil y dimiristoil glicero fosfolina respectivamente). Dicho surfactante tiene actividad antimicrobial. El protozoo humano parásito *Leishmania* es susceptible de lisis por dicho surfactante produciéndose una pérdida de permeabilidad de la membrana por el efecto detergente de dicho compuesto.

Por lo tanto, a la vista del documento D1 las reivindicaciones 1-3 y 6-9 carecen de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

Las reivindicaciones 4 y 5 que se refieren al uso de los diacilgliceroles de arginina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones causadas por el protozoo del género *Trypanosoma* carecen de actividad inventiva ya que el *Trypanosoma* pertenece a la familia Trypanosomatidae al igual que el género *Leishmania* y que debido a las características del mecanismo de acción leishmanicida y a la similitud en la estructura de membrana plasmática, sería evidente para un experto en la materia que dicho compuesto diacilglicerol arginina actuara también sobre dichos protozoos. Por lo tanto, las reivindicaciones 4 y 5 carecen de actividad inventiva de acuerdo con el artículo 8.1 de la L.P.