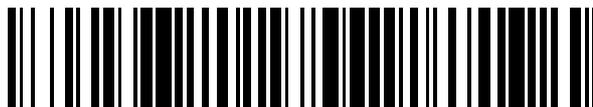


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 828**

21 Número de solicitud: 201430747

51 Int. Cl.:

A23L 1/03 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

21.05.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

23.11.2015

71 Solicitantes:

OXOLIFE S.L. (100.0%)

C/ Nou, 53

08192 Sant Quirze del Vallés (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

CANALS ALMAZÁN, Ignacio y

ARBAT BUGIÉ, Agnès

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

54 Título: **Composiciones alimentarias que comprenden sales de tungsteno (VI)**

57 Resumen:

Composiciones alimentarias que comprenden sales de tungsteno (VI) así como su preparación, para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético.

ES 2 551 828 A1

DESCRIPCIÓN

Composiciones alimentarias que comprenden sales de tungsteno (VI)

5 La presente invención se refiere al uso de sales de tungsteno (VI) para la preparación de composiciones alimentarias, así como a dichas composiciones alimentarias, en especial para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 La fertilidad en mamíferos es un proceso multietápico que de forma natural no es totalmente eficiente. Factores como la edad, los hábitos alimenticios o el estilo de vida, entre otros, modulan el éxito de este proceso. Así, se conoce por ejemplo que la tasa de embarazo en mujeres de 20 a 24 años es de aproximadamente el 86%, mientras que en mujeres de 35 a 32 años decae hasta un 50% [*Management of the Infertile Woman por Helen A. Carcio; The Fertility Sourcebook por M. Sara Rosenthal, ASAS Summary of FAIR 2012*]. Otros factores, como el sobrepeso o el bajo peso, también son responsables de retrasos en la consecución de un embarazo de forma natural o incluso de la imposibilidad de su consecución [*Fertil Steril 2013;100:631–7*]. Se estima que aproximadamente un 66% de las parejas no conciben de forma natural durante los 3 primeros meses de relaciones sexuales sin protección. Esta cifra disminuye hasta el 15% de las parejas durante el decurso del primer año de relaciones sexuales no protegidas. Infertilidad se define (WHO, ASRM, NICE) como la incapacidad de concebir tras 12 meses de relaciones sexuales regulares no protegidas También se ha acuñado, especialmente en Europa, el término “subfertilidad” para definir a aquellas parejas con alguna forma o grado de fertilidad reducida, que conlleva un retraso en la concepción [*Gnoth C et al Definition and prevalence of subfertility and infertility Human reproduction 2005;20(5):1144-1147*].

30 Las principales causas de infertilidad entre las mujeres incluyen disfunciones ovulatorias, patologías del tracto reproductivo, reducción en la calidad de los oocitos y la depleción folicular inherente al envejecimiento. Sin embargo, también existe un porcentaje considerable de mujeres con infertilidad inexplicada, también denominada infertilidad idiopática, de la que una de las posibles causas está relacionada con deficiencias en el proceso de implantación.

35 El desarrollo folicular, la ovulación, la migración del óvulo inmaduro (oocito), así como la posterior concepción e implantación del cigoto en la pared uterina se encuentra regulado por secreciones hormonales de ciertos órganos endocrinos como por ejemplo la hipófisis, el

hipotálamo y la glándula tiroides. Entre las múltiples causas biológicas de la infertilidad en la mujer se pueden destacar también las causas ligadas a desórdenes de los estímulos hormonales que regulan todo este proceso

5 Se conocen diferentes tratamientos para la infertilidad femenina entre los que se encuentran la administración de medicamentos para tratar problemas hormonales que conllevan alteraciones de la ovulación. Asimismo se han postulado algunos efectos beneficiosos con numerosos tratamientos en base a la ingesta de suplementos vitamínicos, especialmente vitamina B, vitamina C, vitamina E y ácido fólico, suplementos minerales como sales o
10 complejos de hierro, zinc, o selenio, ácidos grasos esenciales (omega 3), así como extractos de plantas tales como Sauzgatillo (*Vitex agnus chastus*), Damiana, regaliz, flor de Trébol Rojo, Baya de Agnocasto, Cohosh Negro, Dong Quai (*Angelica sinensis*), Ñame o Camote Silvestre (*Dioscorea villosa*), Raíz de Unicornio Falso, té verde, Ortigas (*Urtica dioica*), Avena salvaje (*Avena sativa*), Diente de león (*Taraxacum officinale*), etc. aunque para
15 ninguno de estos tratamientos se ha podido demostrar claramente su eficacia.

El porcentaje de embarazos conseguidos mediante los tratamientos mencionados anteriormente presentan limitaciones. Así, por ejemplo, se ha observado que el tratamiento de mujeres cuya ovulación es irregular o ausente mediante la administración de citrato de
20 clomifeno, un fármaco de la familia de los estilbenos, permite la restauración de la ovulación en un porcentaje elevado, pero la tasa de embarazo continua siendo baja, aproximadamente igual o inferior al 50%.

Los tratamientos de fecundación in vitro son muy efectivos en la etapa de fecundación del
25 oocito. Sin embargo, la tasa de implantación de los embriones en la pared uterina es baja. Esto promueve las transferencias múltiples de embriones por cada ciclo de fecundación in vitro, con la consecuencia de un porcentaje mayor de embarazos múltiples considerados de riesgo.

30 Por último, es conocido que las alteraciones metabólicas como la diabetes o la obesidad conllevan una limitación de la fertilidad. Se conoce que la recuperación parcial o total de la glucemia, la insulinemia y/o el peso corporal de ratones hembra diabéticos u obesos con la función reproductora dañada, comporta una mejora de la fertilidad.

35 Diferentes tratamientos farmacológicos, como la metformina o sales de tungsteno (VI), o incluso cambios en el estilo de vida, han demostrado mejorar la diabetes o alteraciones en la

insulina, como por ejemplo la deficiencia o la resistencia a la insulina, consiguiendo recuperar la función reproductora total o parcialmente, cuando la infertilidad es debida a la diabetes o alteraciones en la insulina.

5 En el caso concreto del tungstato sódico, se conoce que ratas con diabetes e insulinopenia inducida por la inyección de estreptozotocina, recuperan parcialmente los niveles de insulina circulantes tras un tratamiento prolongado (10 semanas) con tungstato sódico como consecuencia de revertir parcialmente la diabetes. Posteriormente, cuando las ratas hembras parcialmente recuperadas de la diabetes se aparean con machos sanos, se
10 observa que, de forma paralela a la recuperación parcial de la diabetes, han recuperado parcialmente su capacidad reproductora. En particular, se observa que el porcentaje de partos con respecto al número de raspados positivos en los ratones hembras que habían sido parcialmente recuperadas de la diabetes tras un tratamiento con tungstato sódico aumenta hasta el 66%, porcentaje inferior a las hembras que no padecían diabetes donde el
15 porcentaje es del 100%. (cf. J. Ballester y colaboradores, "Tungstate administration improves the sexual and reproductive function in female rats with streptozotocin-induced diabetes", Human Reproduction, 2007, vol. 22, pp. 2128-2135). No obstante, no se observó ni postuló efecto alguno de las sales de tungsteno (VI) en animales hembra no diabéticos.

20 El tungsteno se encuentra en cantidades traza en animales y plantas. Por ejemplo, en plantas se han descrito contenidos hasta un máximo de 100 mg/kg [*Gbaruko B.C. & Igwe J.C. Global Tungsten: Occurrence, Chemistry, Environmental and Health Exposure Issues. Journal of Environmental Research 2007;1(1):27-32*].

25 En vista de todo lo anterior, a pesar de la intensa investigación y los avances la comprensión y manejo del proceso reproductivo de los mamíferos y de los humanos en particular, todavía numerosas parejas no se benefician de las diferentes aproximaciones disponibles en la actualidad para incrementar la fertilidad por serles ineficaces. Por lo tanto, todavía hay una necesidad de encontrar nuevas alternativas para la mejora de la eficiencia reproductiva
30 natural y/o el tratamiento de infertilidad femenina que den una mayor eficacia.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que la administración de una sal de tungsteno (VI), o un solvato de dicha sal es efectiva para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero
35 hembra no diabético. A pesar de que era conocido que el tungstato sódico puede revertir parcialmente las alteraciones en la función reproductora en ratones hembras diabéticas

debido a que produce una normalización de los niveles de glucosa en sangre, no se ha descrito ni se ha sugerido que el tungstato sódico puede tener un efecto sobre la función del sistema reproductor femenino en mamíferos hembra no diabéticas, favoreciendo la fertilidad y la reproducción normal.

5

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma, para la preparación de una composición alimentaria para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición alimentaria, la cual comprende una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma en una concentración mayor de 100 mg/kg.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Tal y como indicado anteriormente, de acuerdo con un primer aspecto la presente invención se refiere al uso de una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma, para la preparación de una composición alimentaria para favorecer y/o contribuir a la fertilidad y la reproducción normales en un mamífero hembra no diabético.

15

En el marco de la presente invención, el término “composición alimentaria” englobaría cualquier alimento, sólido o líquido, enriquecido con sal de tungsteno (VI), así como cualquier suplemento o complemento nutricional que contenga al menos una sal de tungsteno (VI).

20

El término “favorecer la fertilidad y la reproducción normal” o “contribuir a la fertilidad y la reproducción normal” se refiere a una contribución a la fertilidad y reproducción normales, o mejorar la fertilidad y la reproducción normal (reduciendo los tiempos para lograr un embarazo), entendiéndose por “fertilidad y reproducción normales” un estado de fertilidad en el cual se logra, siguiendo las definiciones proporcionadas previamente:

25

* en una situación de subfertilidad: un embarazo en un periodo de 12 meses de relaciones sexuales regulares y no protegidas; y

30

* en una situación de infertilidad: un embarazo tras un periodo 12 meses de relaciones sexuales regulares y no protegidas. Se incluyen aquí la necesidad de restaurar y/o potenciar la ovulación, mejorar la calidad del oocito y del embrión, aumentar la implantación del cigoto en la pared uterina, regular una alteración del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, incluyendo síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico, hiperprolactinemia, endometriosis, hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso,

35

cirrosis, artritis reumatoide, celiaquía, fallo renal crónico, causas idiopáticas y desórdenes alimentarios, tales como anorexia nerviosa y bulimia.

5 De acuerdo con una realización particular, la composición alimentaria de la invención contiene una concentración total (es decir, la suma de todas las sales de tungsteno (VI) contenidas en la composición) de sales de tungsteno de al menos 100 mg/kg; de acuerdo con otras realizaciones particulares, dicha concentración total preferiblemente de al menos 150 mg/kg, al menos 200 mg/kg, al menos 250 mg/kg, al menos 300 mg/kg, al menos 350 mg/kg, al menos 400 mg/kg, al menos 450 mg/kg, al menos 500 mg/kg, al menos 550
10 mg/kg, al menos 600 mg/kg, al menos 650 mg/kg, al menos 700 mg/kg, al menos 750 mg/kg, al menos 800 mg/kg, al menos 850 mg/kg, al menos 900 mg/kg o al menos 850 mg/kg.

De acuerdo con otra realización particular, la concentración total de sales de tungsteno (VI)
15 es igual o inferior a 1000 mg/kg.

El mamífero hembra en el marco de la presente invención puede ser cualquier mamífero, incluyendo, pero no limitado a, humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, cobayas, hámsteres, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.

20 De acuerdo con una realización particular, el mamífero hembra es humano. De acuerdo con otra realización particular, la composición alimentaria será adecuada para la administración de sales de tungsteno en una dosis diaria de entre 0,001 mg por cada kg de peso corporal del mamífero hembra (en adelante, mg/kg/día) y la dosis máxima tolerada para la especie de mamífero hembra correspondiente.

25 De acuerdo con una realización particular más, la dosis máxima diaria será de 1000 mg/kg/día; de acuerdo con realizaciones particulares adicionales, la administración se realizaría en dosis de al menos 0,001 mg/kg/día, de al menos 0,01 mg/kg/día, de al menos 0,1 mg/kg/día, de al menos 0,5 mg/kg/día, de al menos 1 mg/kg/día, de al menos 10 mg/kg/día, de al menos 25 mg/kg/día, de al menos 50 mg/kg/día, de al menos 100
30 mg/kg/día, de al menos 200 mg/kg/día, de al menos 300 mg/kg/día, de al menos 400 mg/kg/día, de al menos 500 mg/kg/día, de al menos 600 mg/kg/día, de al menos 700 mg/kg/día, de al menos 800 mg/kg/día o de al menos 900 mg/kg/día.

35 En general, la sal de tungsteno comprende un anión de tungsteno (VI) y un catión dietéticamente o farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el catión es un catión

alcalino o alcalinotérreo. Más preferiblemente, el catión se selecciona entre el grupo que consiste en sodio, potasio, magnesio, calcio y zinc. Según una realización particular, la sal de tungsteno (VI) es la sal sódica de tungsteno (VI).

5 Por su parte, el anión de tungsteno (VI) se selecciona preferiblemente del listado que consiste en WO_4^{2-} , HWO_4^- , $\text{W}_2\text{O}_7^{2-}$ y HW_2O_7^- . Preferiblemente, el anión es WO_4^{2-} .

De acuerdo con una realización particular, la sal está en forma de solvato; preferiblemente, el solvato es el hidrato, más concretamente el dihidrato.

10 Todas las características enumeradas de manera individual para diferentes elementos de la invención pueden ser combinadas entre sí, quedando todas las combinaciones posibles incluidas en el alcance de la presente invención. Así por ejemplo, según una realización preferida, el solvato de la sal de tungsteno (VI) es el dihidrato y el catión es un catión sódico. Al igual, el resto de combinaciones posibles también se pretende estén incluidas en el
15 alcance de la presente invención.

La composición alimentaria puede ser una composición líquida, es decir, una bebida según términos más generalmente utilizados en la sociedad. Tal composición líquida, en el marco de la presente invención, incluye, pero no está limitada a, cualquier bebida seleccionada del grupo que consiste en leche de origen animal o vegetal, así como cualquier derivado de la
20 misma, tales como por ejemplo batidos, yogur, kéfir, etc.; zumos de frutas y/o hortalizas; agua sin gas o con gas, o agua o bebidas aromatizadas o edulcoradas (mediante edulcorantes nutritivos (sacarosa, fructosa...) o artificiales); condimentos, tales como por ejemplo cualquier salsa, aliño, kétchup, aceite, vinagre o preparados de vinagre; bebidas alcohólicas de cualquier tipo; té, café; así como todo tipo de bebidas refrescantes o
25 refrescos, o bebidas energizantes.

La composición alimentaria también puede ser una composición sólida. Por ejemplo, tal composición sólida puede seleccionarse, pero no está limitado a, del grupo que consiste en derivados de leche de origen animal o vegetal, tales como pueden ser queso, mantequilla,
30 margarina y tofu; cualquier tipo de pan, incluyendo fresco, envasado o congelado, de molde, integrales, especiado, dulce, salado, etc; pasta preparada a partir de cualquier harina de cereal, tal como trigo o sémola (macarrones, espaguetis, tallarines, etc); productos de bollería, incluyendo bizcochos, galletas, magdalenas, rosquillas, etc.; infusiones, té o café, a granel o en bolsitas, para preparar bebidas; gelatinas, caramelos, incluyendo los de goma,
35 más conocidos como "gominolas"; así como cualquier tipo de condimento sólido, por ejemplo orégano, sal, cilantro, perejil, albahaca, etc, o mezclas de los mismos.

Por último, la composición alimentaria también puede ser suplemento o complemento nutricional, dietético o alimenticio, empleándose en el marco de la presente invención cualquiera de estos términos de manera equivalente. Estos términos se usan habitualmente para composiciones consumidas por vía oral, las cuales contienen un ingrediente destinado a complementar la alimentación, en el caso de la presente invención la(s) sal(es) de tungsteno (VI). Nunca serán un sustituto de un alimento convencional ni un componente único de una comida o de la dieta alimenticia. Pueden darse en diferentes presentaciones, tales como pastillas, píldoras, tabletas, cápsulas, cápsulas suaves de gelatina, cápsulas de gelatina, obleas, comprimidos efervescentes, líquidos (disolución, suspensión, jarabe), gránulos y polvos, todas ellas se incluyen como realizaciones particulares en el ámbito de la presente invención. Excipientes dietética- o farmacéuticamente aceptables son evidentes al experto para la obtención de cualquier de las presentaciones anteriores, y se pretenden incluidas en el alcance de la presente invención.

De acuerdo con una realización particular, cualquiera de las composiciones alimentarias anteriores (composición sólida, composición líquida o suplemento/complemento nutricional) comprende en su composición al menos un edulcorante nutritivo, tal como la sacarosa o la fructosa. La ingesta de estos edulcorantes nutritivos debe ser controlada y limitada en pacientes diabéticos, por lo tanto una composición alimentaria que incluya tal edulcorante nutritivo estaría contraindicada en mamíferos diabéticos o al menos debería tenerse en cuenta durante el control de su dieta.

De acuerdo con una realización particular, el mamífero hembra no diabético se selecciona del grupo que consiste en mamíferos hembra que necesitan restaurar y/o potenciar la ovulación, mejorar la calidad del oocito y del embrión, aumentar la implantación del cigoto en la pared uterina, regular una alteración del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, incluyendo síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico, hiperprolactinemia, endometriosis, hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso, cirrosis, artritis reumatoide, celiaquía, fallo renal crónico, causas idiopáticas y desórdenes alimentarios, tales como anorexia nerviosa y bulimia.

De acuerdo con otra realización particular, el mamífero hembra no diabético se selecciona del grupo que consiste en mamíferos hembra que presentan insulinresistencia (también conocida como resistencia a la insulina o resistencia insulínica); la insulinresistencia, cuando se presenta junto con una hiperglicemia, puede conducir al desarrollo de diabetes, no obstante la insulinresistencia sola no conduce a un estado diabético. Preferiblemente, los

mamíferos hembra que presentan insulinresistencia se seleccionan del grupo que consiste en hembras mamíferos que presentan una o más de las siguientes condiciones: Obesidad o sobrepeso, Síndrome metabólico, Prediabetes, Síndrome del ovario poliquístico, Hipertensión, Enfermedad coronaria, Hiperlipidemias o dislipemia, Hipertiroidismo, Hiperparatiroidismo, Hiperleptinemia o resistencia a la leptina, Sedentarismo, Desórdenes alimentarios, Síndrome de la apnea obstructiva del sueño, Malnutrición fetal, Síndrome de Prader Willi, Síndrome de Rabson-Mendenhall, Esteatosis hepática, Leprechaunism, Patologías asociadas al exceso de secreción de glucocorticoides (p.ej acromegalia), insulinresistencia causada por tratamientos farmacológico (p.ej glucocorticoides, diuréticos tiazídicos , betabloqueantes), Estrés o Menarquía Precoz [Egas Béjar, Daniela et.al *Insulinorresistencia / Insulin resistance. Medicina (Guayaquil)*;10(2):159-166, abr. 2005; Graves, Thomas K. *WHY ISN'T THIS INSULIN WORKING? Western Veterinary Conference 2013 (SA113)*; Ximena Gaete V. *Adelanto de la pubertad en Chile y el mundo. Rev Chil Pediatr* 77 (5); 456-465, 2006; Leszek Szablewski *Glucose Homeostasis and Insulin Resistance (eISBN: 978-1-60805-) Bentham e-books*]. Muchas de estas indicaciones se ha descrito que no están relacionadas con la infertilidad, incluyendo la prediabetes [Acta Diab. Latina 4, 507, 1967].

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición alimentaria, la cual comprende la sal o sales de tungsteno (VI) o un solvato de las mismas en una concentración de al menos 100 mg/kg. De acuerdo con realizaciones particulares, la sal o sales de tungsteno (VI) están comprendidas en la composición en concentraciones de al menos 150 mg/kg, al menos 200 mg/kg, al menos 250 mg/kg, al menos 300 mg/kg, al menos 350 mg/kg, al menos 400 mg/kg, al menos 450 mg/kg, al menos 500 mg/kg, al menos 550 mg/kg, al menos 600 mg/kg, al menos 650 mg/kg, al menos 700 mg/kg, al menos 750 mg/kg, al menos 800 mg/kg, al menos 850 mg/kg, al menos 900 mg/kg o al menos 850 mg/kg.

Todas las definiciones y significados preferidos proporcionados anteriormente en relación al primer aspecto de la invención son aplicables a este segundo aspecto de la invención. Así, por ejemplo, la sal de tungsteno (VI) comprenderá un anión de tungsteno (VI) y un catión dietéticamente o farmacéuticamente aceptable, el cual preferiblemente será un catión alcalino o alcalinotérreo, aún más preferiblemente un catión sodio, potasio, magnesio y calcio y zinc. Particularmente, la sal será la sódica de tungsteno (VI). Una vez más, el anión de tungsteno (VI) se selecciona de los iones WO_4^{2-} , HWO_4^- , $W_2O_7^{2-}$ y $HW_2O_7^-$, preferiblemente WO_4^{2-} , y en caso de presentarse en forma de solvato, el mismo

preferiblemente será el hidrato, más concretamente el dihidrato. El resto de realizaciones particulares proporcionadas anteriormente para el primer aspecto se refieren también a este segundo aspecto.

5 La composición alimentaria del segundo aspecto de la invención puede ser una composición líquida o bebida, una composición sólida o un suplemento o complemento nutricional (también denominado dietético o alimenticio).

La composición líquida ya ha sido definida anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención, y todas las realizaciones preferidas son aplicables también a este segundo
10 aspecto de la invención.

Asimismo, la composición sólida se ha definido anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención, y todas las realizaciones preferidas son aplicables también a este
15 segundo aspecto de la invención.

Al igual, el suplemento o complemento nutricional (o dietético o alimenticio) ha sido definido anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención, y todas las realizaciones preferidas son aplicables también a este segundo aspecto de la invención.

20 Preferiblemente, la composición comprende un edulcorante nutritivo, tal como la sacarosa o la fructosa.

A continuación se incluyen una serie de ejemplos ilustrativos, no limitativos de la presente invención.

25

EJEMPLOS

EJEMPLO 1. DESCRIPCIÓN DEL MODELO ANIMAL (RATONES HEMBRAS IRS2 ^{-/-})

El modelo de ratón empleado para determinar la actividad de sales de tungsteno (VI) para favorecer la fertilidad y la reproducción normales, es el ratón IRS2^{-/-}, un knock-out del gen
30 *Irs2* [Burks y colaboradores, "IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis", *Nature*, 2000, vol. 407, pp. 377-382]. La delección del gen *Irs2* se traduce en un claro dimorfismo sexual en relación a la fertilidad y al metabolismo de los carbohidratos.

Los machos de este modelo presentan resistencia a la insulina y una severa hiperglicemia iniciada desde edades tempranas. Por contra, en edades tempranas, las hembras se
35 mantienen relativamente euglicémicas y desarrollan una ligera insulín-resistencia, que se mantiene hasta edades avanzadas (4-5 meses). Las hembras IRS2^{-/-} en edades tempranas,

alrededor de 10 semanas de edad, muestran un bajo desarrollo folicular y una anovulación persistente, acompañada de la ausencia del ciclo estral en la mayoría de los ratones. La tasa de embarazos de los ratones hembra IRS2^{-/-} es del 9% frente a una tasa del 100% en ratones hembra IRS2^{wt} (IRS-2^{+/+} wild type). Dado que en estas edades las hembras se mantienen euglicémicas y que únicamente desarrollan una ligera insulín-resistencia, la profunda alteración en la fertilidad, no es una consecuencia directa de las anomalías en el metabolismo de la glucosa.

EJEMPLO 2. ESTUDIO DE OVULACIÓN, IMPLANTACIÓN Y EMBARAZO

A. Animales

10 ratones hembra IRS2^{-/-} de edades comprendidas entre 6 y 8 semanas.

6 ratones macho "wild-type" (IRS2^{wt}) de edades comprendidas entre 6 y 8 semanas.

Los ratones hembras y machos se estabularon por separado en condiciones normales, es decir ciclo luz/oscuridad 12h y temperatura y humedad controladas. Los animales se alimentaron a voluntad (también denominado *ad libitum*) con dieta de pienso estándar.

B. Método

Fase de pre-tratamiento

Tras un periodo de aclimatación, los ratones hembra IRS2^{-/-} se estabularon en grupos de 4-6 ratones/jaula. Durante la fase de pre-tratamiento (2 semanas), a los animales se les administro el agua de bebida sin sal de tungstato.

Fase de tratamiento

El tungstato sódico fue administrado en el agua de bebida (*ad libitum*) mediante una solución de 2 mg/ml de tungstato sódico dihidrato (comercializado por Carlo Erba) en agua destilada tras la fase de pre-tratamiento (día 0 de tratamiento) y hasta 4 semanas antes del sacrificio de los animales. La dosis diaria de tungstato sódico ingerida por los ratones fue aproximadamente de 180 mg/kg de peso corporal.

Cruce

Tras las tres primeras semanas de tratamiento, los ratones hembra IRS2^{-/-} se estabularon en jaulas por parejas junto a un ratón macho IRS2^{wt} de forma continua.

Los ratones se observaron diariamente en busca de signos de embarazo o parto.

Tras 4 semanas se intercambiaron los machos entre las jaulas y se mantuvieron durante 4 semanas más.

La administración de tungstato se mantuvo durante las 8 semanas en las que machos y hembras se estabularon conjuntamente. Tras estas 8 semanas se retiró el tratamiento y se mantuvo la estabulación conjunta de machos y hembras durante 4 semanas adicionales.

5 Sacrificio

Transcurrido este periodo, las hembras fueron sacrificadas y biopsiadas en busca de indicios de embarazo.

C. Resultados

10 Resultados del Estudio de ovulación

Durante el periodo de pre-tratamiento y durante las 3 primeras semanas de tratamiento se realizaron frotis vaginales a 6 ratones hembras elegidos al azar en los días -8; -5; -2; -1; 7; 8; 14; 15 y 22, para determinar la fase del ciclo estral en que se encontraban.

15 Se introdujo en la vagina de los ratones entre 1 y 2 ml de solución salina con una pipeta pasteur. Con la misma pipeta se recogió el exudado vaginal y se extendió en un portaobjetos. Una vez secado al aire, se fijó y se tiñó con la técnica de Papanicolau.

20 La técnica de Papanicolau comprende realizar la tinción de los frotis vaginales fijados en el portaobjetos de la siguiente manera:

- 10 inmersiones en alcohol 50 % v/v;
- Sumergir en solución de hematoxilina de Harris durante 3 minutos;
- Enjuagar con agua corriente;
- 10 inmersiones en Alcohol Acido (1% Ac. Clorhídrico);
- 25 - Enjuagar con agua corriente;
- 10 inmersiones en Alcohol 95 % v/v;
- Sumergir en solución OG-6 durante 30 segundos;
- 10 inmersiones en alcohol 96 % v/v;
- Sumergir en solución de eosina durante 1 minuto;
- 30 - 10 inmersiones en alcohol 96 % v/v;
- 10 inmersiones en alcohol 86 % v/v; y
- 10 inmersiones en xilol

Las preparaciones se analizaron por personal entrenado y utilizando una codificación y a ciego simple para eliminar el sesgo del observador.

35

Las muestras se identificaron en las siguientes fases: diestro, proestro, estro, metaestro, anestro o no evaluable. La ciclicidad de las cuatro fases en periodos de 4 a 6 días, son indicadores de un ciclo estral normal, mientras que la ausencia de esta ciclicidad y la persistencia en fases anestro, diestro o proestro son indicadores de la ausencia del ciclo estral.

De los 10 ratones hembra sometidos a estudio, en la Tabla 1 se resumen las fases del ciclo estral de los frotis vaginales realizadas a 6 de estos ratones hembras IRS2^{-/-}.

Tabla 1

<u>Nº</u> <u>Ratón</u>	<u>Tiempo (días)</u>								
	<u>-8</u>	<u>-5</u>	<u>-2</u>	<u>-1</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>22</u>
<u>72</u>	<u>A</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>E-M</u>	<u>E</u>	<u>E</u>	<u>A</u>
<u>898</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	<u>P</u>	<u>P</u>	<u>E</u>	<u>E</u>	<u>E-M</u>	<u>M</u>	<u>M</u>
<u>926</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	<u>P</u>	<u>P</u>	<u>E-M</u>	<u>E-M</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>P</u>
<u>928</u>	<u>D-P</u>	<u>D</u>	<u>P</u>	<u>P</u>	<u>E</u>	<u>E</u>	<u>E-M</u>	<u>M</u>	<u>A</u>
<u>942</u>	<u>A</u>	<u>D</u>	<u>P</u>	<u>P</u>	<u>E</u>	<u>E-M</u>	<u>E-M</u>	<u>A</u>	<u>D</u>
<u>972</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	<u>:</u>	<u>P</u>	<u>M</u>	<u>M</u>	<u>:</u>	<u>D</u>	<u>D</u>

Las fases del ciclo estral son las siguientes: A: Anestro; D: diestro; P: Proestro; E: Estro; y M: metaestro.

Las fases del ciclo estral encontrados en los frotis vaginales de los ratones hembras IRS2^{-/-} de la Tabla 1 muestran que durante el periodo de pre-tratamiento todos los ratones se encontraban en fase proestro (P) o diestro (D), es decir en ausencia de ciclo estral.

Mientras que tras el inicio de la administración de tungstato, se observa que los ratones hembras IRS2^{-/-} se encuentran en fases tardías del ciclo estral, estro (E) y metaestro(M), lo que es indicador de la recuperación del ciclo estral normal.

Estos resultados indican que la administración de una sal de tungsteno (VI) permite la recuperación rápida (al séptimo día de tratamiento) del ciclo estral en ratones hembra infértiles IRS2^{-/-} no diabéticas en el 100% de ratones analizados.

5 Resultados del Estudio de implantación y embarazo

Transcurrido el periodo de cruce del método del apartado B, las hembras fueron sacrificadas y se llevaron a cabo biopsias en busca de indicios de embarazo.

10 En la tabla 2 se resume la edad en el momento del tratamiento, si hubo embarazo y el número de embriones por hembra.

Tabla 2

Nº Ratón	Edad (meses)		Embarazo	Número de embriones Implantados o crías nacidas
	tratamiento	cruce		
72	10	12	SI	1 cría
942	10	12	SI	8 crías
928	10	12	SI	7 embriones
931	10	12	SI	3 crías
898	10	12	SI	7 embriones
900	10	12	NO	-
921	10	12	SI	6 embriones
926	10	12	SI	8 crías
972	8	10	NO	-
973	8	10	SI	7 embriones

15 Los resultados de la Tabla 2 muestran que mientras que la tasa de embarazo de los ratones hembra IRS2^{-/-} sin tratar es del 9%, la tasa de embarazo de los ratones hembra IRS2^{-/-} tratados con tungstato se incrementa hasta el 80%.

Además, estos resultados también muestran que la media de crías/embriones implantados por ratón hembra embarazo es de aproximadamente 5, número que se puede considerar comparable al número de crías de un ratón hembra.

5 Así, los resultados de las Tablas 1 y 2 demuestran que una sal de tungsteno (VI) es un tratamiento eficaz para la recuperación de la ovulación y/o el aumento de la implantación del oocito. Así, la administración de una sal de tungsteno (VI) tal y como se define en la presente invención es eficaz para el tratamiento de la infertilidad en mamíferos hembras no diabéticos.

10

EJEMPLO 3. ESTUDIO DE GLUCEMIA Y PESO CORPORAL

A. Animales

6 ratones hembra IRS2^{-/-} de edades comprendidas entre 6 y 8 semanas.

Los ratones hembras se estabularon en condiciones normales, es decir ciclo luz/oscuridad

15

12h y temperatura y humedad controladas. Los animales se alimentaron a voluntad (también denominado *ad libitum*) con dieta de pienso estándar.

B. Método

Fase de tratamiento

20

Tras un periodo de aclimatación, el tungstato sódico fue administrado en el agua de bebida (*ad libitum*) mediante una solución de 2 mg/ml de tungstato sódico dihidrato (comercializado por Carlo Erba) en agua destilada tras la fase de pre-tratamiento (día 0 de tratamiento) y durante 12 días.

25

C. Resultados

En los días 0, 2, 5, 7, 9 y 12 del período de tratamiento se monitorizó el peso corporal, y tras las 6 horas de ayuno de cada uno de los días mencionados anteriormente se determinó la glucosa en sangre, mediante la extracción de sangre de la vena caudal y con un sensor de glucosa (AccuTrend glucose sensor Roche. Mannheim, Germany).

30

En la tabla 3 se resumen los niveles de glucemia expresados en mg/dl, y en la tabla 4 se resume el peso corporal de los ratones en estudio expresada en gramos.

Tabla 3

Glucemias (mg/dl)	R1327	R1345	R1347	R1354	R1376	R1381	Promedio
Día 0	146	129	115	126	141	112	128,17
Día 2	136	128	118	110	105	107	117,33
Día 5	125	142	114	111	137	105	122,33
Día 7	140	110	106	89	133	135	118,83
Día 9	125	153	109	108	131	125	125,17
Día 12	136	116	111	86	123	141	118,83

Tabla 4

Peso corporal (g)	1327	1345	1347	1354	1376	1381	Promedio
Día 0	22,7	15,33	18,21	16,5	13,99	15,45	17,03
Día 2	22,9	14,84	18,98	17,01	14,18	16,04	17,33
Día 5	22,61	14,89	18,2	16,61	13,79	15,72	16,97
Día 7	22,42	15,07	17,81	16,35	13,74	15,66	16,84
Día 9	22,85	15,56	17,9	16,89	14,5	16,39	17,35
Día 12	23,15	15,91	18,24	17,19	14,92	16,89	17,72

- 5 Los resultados de la Tabla 3 y 4 muestran que durante la administración de tungstato sódico no se observan variaciones en el peso corporal ni en la glucemia en los primeros 12 días de tratamiento, el mismo período durante el cual a partir del 7 día de tratamiento ya se consigue la restablecer de la ovulación en los ratones hembras ensayados (cf. Tabla 1).
- 10 Así, los resultados de las Tablas 1 a 4 demuestran que una sal de tungsteno (VI) es un tratamiento eficaz para la recuperación de la ovulación y/o el aumento de la implantación del oocito, de manera independiente de cambios en el peso corporal y cambios en el metabolismo de los carbohidratos. Así, se demuestra que la administración de una sal de tungsteno (VI) tal y como se define en la presente invención o una composición que contiene
- 15 tal sal de tungsteno (VI) tiene un efecto directo sobre el sistema reproductor femenino y por

lo tanto es eficaz para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en mamíferos hembra no diabéticos.

EJEMPLO 4. ESTUDIO DE LA ADHERENCIA EMBRIONARIA EN EL ENDOMETRIO

5 A. Modelo

Para determinar el efecto del tungstato sódico sobre la receptividad endometrial, se utilizó un modelo de adhesión embrionaria humano-humano "in vitro", compuesto de la línea celular endometrial HEC1-A y la línea celular de trofoectodermo humano JEG-3.

10 La línea JEG-3, línea celular que simula las células del trofoectodermo de un embrión humano, son células que se crecen en monocapa en el laboratorio, usando placas de baja adherencia, son capaces de formar esferoides que simulan al embrión humano; esta es una de las líneas celulares más usadas para realizar ensayos de adhesión embrionaria in vitro

15 B. Método

Las líneas celulares se adquirieron comercialmente (American Type Culture Collection (ATCC); Rockville, MD, USA) para realizar los experimentos de adherencia embrionaria en el endometrio. Se descongelaron y expandieron durante 4 pases para disponer de suficientes células para realizar todos los ensayos.

20 Las células HEC1-A se plantaron en placas de 24 pocillos y cultivaron con medio de cultivo McCoy 5A, suplementado con 10% suero fetal bovino y 0,1% de antibióticos (fungizona y penicilina), hasta llegar a una confluencia del 90%. Tras alcanzar la confluencia se añadió al medio de cultivo tungstato sódico, a una concentración final de $10\mu M$, así como Withaferrin
25 A (como control, compuesto que evita la adhesión embrionaria) o medio de cultivo (datos de adhesión basal), sin ningún componente adicional, durante 24 horas.

Las células JEG-3 se plantaron en placas de baja adhesividad con medio de cultivo 'Eagle's minimal essential medium' (EMEM), suplementado con 10% suero fetal bovino y 0,1% de
30 antibióticos (fungizona y penicilina). 24 horas antes del ensayo de adhesión se realizó la formación de los esferoides trofoblásticos JEG-3 a partir de este cultivo. Para ello, se suspendieron en un Erlenmeyer en agitación células JEG-3 en el medio previamente descrito a una concentración de 6×10^5 células/6ml. Los esferoides resultantes se recogieron para el ensayo de adhesión.

35

Para el ensayo de adhesión, tras 24h de cultivo de las células HEC-1A con con medio de cultivo añadiendo tungstato sódico, Withaferrin A o sin adicionar ningún tratamiento, se cambió el medio de cultivo por medio de cultivo fresco sin tratamientos en estudio. Se añadieron los esferoides de trofoectodermo sobre la monocapa de células HEC-1A, colocando de 6 a 10 esferoides por pocillo. La adhesión de los esferoides se midió a los 60 minutos, contabilizando como esferoide no adherido aquel que se encontraba flotando en el medio de cultivo y esferoide adherido el que no se encontraba flotando. El examen se realizó con un microscopio invertido (Nikon Diaphot 300; Nikon Corp., Tokyo, Japan). El ensayo se realizó por triplicado.

C. Resultados

Los resultados obtenidos están recogidos en la tabla 5. Se observó un mayor porcentaje de adhesión embrionaria en las condiciones en las que las líneas HEC-1A fueron tratadas con el tungstato sódico frente a aquellas en las que no lo estuvo. No se observa ninguna adhesión en las células tratadas con el control negativo (C-) Withaferrin A.

Tabla 5

	Tasas Absolutas de Adhesión			
	Exp1	Exp2	Exp3	Media
Adhesión Basal	12%	48%	31%	30%
Tungstato sódico 10 μ M	31%	65%	35%	44%
Withaferrin A (C-)	0%	0%	0%	0%

COMPOSICIONES PARTICULARES DE LA INVENCION

A continuación se preparan composiciones alimentarias según la invención, a modo ilustrativo. En ningún caso deben ser interpretadas como limitantes del alcance de la invención.

EJEMPLO 5

Se prepara un aliño de ensalada enriquecido con una sal de tungsteno. Se añade a 250 gr de un aliño disponible comercialmente una cantidad de 25 mg de Na_2WO_4 (100 mg/kg) y se agita mecánicamente durante 30 minutos.

EJEMPLO 6

Se prepara una salsa tipo ketchup, enriquecida con una sal de tungsteno. Para ello se añaden 170 mg de Ca WO_4 a 200 gr de ketchup comercialmente disponible y se agita mecánicamente durante 1 h.

EJEMPLO 7

Se prepara leche enriquecida con una sal de tungsteno. Para ello se dispone 1kg de leche de vaca entera, se añaden 150 mg de $ZnWO_4$ y se agita mecánicamente durante 20 minutos. Inmediatamente antes de su consumo se recomienda agitar el envase.

5

EJEMPLO 8

Se prepara un zumo de fruta enriquecida con una sal de tungsteno. Se añaden 500 mg de $MgWO_4$ a 1 kg de zumo comercial y se agita mecánicamente durante 10 minutos. Inmediatamente antes de su consumo se recomienda agitar el envase.

10

EJEMPLO 9

Se preparan comprimidos recubiertos con la siguiente composición:

Celulosa microcristalina PH200 (Diluyente/deslizante) 250,00 mg

Sílice coloidal anhidra (Deslizante/adsorbente) 3,00 mg

15 Estearato de magnesio (Lubrificante) 5,00 mg

Talco (Lubrificante) 7,00 mg

Opadry® blanco (Opadry® y-1-7000 White)(*) (Película de recubrimiento) 8,00 mg

Tungstato sódico dihidratado 200,00 mg

(*) Mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000 y dióxido de titanio (E-171)

20

EJEMPLO 10

Se preparan comprimidos efervescentes con la siguiente composición:

Sorbitol, aspartamo, sucralosa y xilitol (edulcorantes) 0,025mg por cada 10 mg

Carbonato cálcico 0,350mg por cada 10 mg

25 Ácido cítrico (acidulante) 0,650mg por cada 10 mg

Carbonato ácido de sodio (corrector de la acidez) 0,350mg por cada 10 mg

Aroma de naranja 0,25mg por cada 10 mg

Sal de tungsteno

30 Ejemplo 11

Se preparan cápsulas de gelatina con la siguiente composición:

Nifedipina 6 mg

Goma de xantano 5 mg

Sabor de naranja 0,3 mg

35 Ácido cítrico 0,4 mg

Gelucire 44/14 90 mg

ES 2 551 828 A1

Celulosa microcristalina PH10 (Diluyente) 92,00 mg/cápsula

Tungstato sódico dihidratado 100,00 mg/cápsula

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma, para la preparación de una composición alimentaria para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético.
2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración total de sales de tungsteno en la composición es igual o superior a 100 mg/kg.
- 10 3. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el mamífero es humano.
4. Uso según la reivindicación 3, caracterizado porque la administración de la composición se realiza en una dosis diaria de entre 0,001 mg y 1000 mg de sal de tungsteno (VI) por cada kg de peso corporal del mamífero hembra.
- 15 5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la sal comprende un anión de tungsteno (VI) y un catión dietéticamente o farmacéuticamente aceptable.
- 20 6. Uso según la reivindicación 5, caracterizado porque el catión es un catión alcalino o alcalinotérreo.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, caracterizado porque el catión se selecciona entre el grupo que consiste en sodio, potasio, magnesio , calcio y zinc.
- 25 8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la sal de tungsteno (VI) es la sal sódica de tungsteno (VI).
- 30 9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado porque el anión de tungsteno (VI) se selecciona de los iones WO_4^{2-} , HWO_4^- , $W_2O_7^{2-}$ y $HW_2O_7^-$.
- 35 10. Uso según la reivindicación 9, caracterizado porque el anión es WO_4^{2-} .

11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el solvato es el dihidrato.
- 5 12. Uso según las reivindicaciones 6 a 11, caracterizado porque el solvato de sal de tungsteno (VI) es el dihidrato y el catión es un catión sódico.
13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la composición es una composición líquida o una bebida.
- 10 14. Uso según la reivindicación 13, caracterizado porque la composición líquida o bebida se selecciona del grupo que consiste en leche de origen animal o vegetal así como sus derivados, tales como batidos, yogur y kéfir; zumos de frutas y/u hortalizas; agua sin gas, agua con gas y agua aromatizada o edulcorada; condimentos; bebidas alcohólicas; té; café; y bebidas refrescantes o refrescos.
- 15 15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque la composición es una composición sólida.
- 20 16. Uso según la reivindicación 15, caracterizado porque la composición sólida se selecciona entre derivados de leche de origen animal o vegetal, tales como queso, mantequilla, margarina y tofu; harinas; panes; pasta; productos de bollería, incluyendo bizcochos y galletas; gelatinas, caramelos, gominolas; infusiones, té o café; condimentos.
- 25 17. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque la composición alimentaria es un suplemento o complemento nutricional.
- 30 18. Uso según la reivindicación 17, caracterizado porque comprende al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y se presenta en forma de píldora, tableta, pastilla, cápsula, polvo, oblea, polvo o comprimido efervescentes, disolución, suspensión, jarabe o gránulos.
- 35 19. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la composición comprende sacarosa.

20. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el mamífero femenino no diabético se selecciona del grupo de mamíferos que necesitan restaurar y/o potenciar la ovulación, mejorar la calidad del oocito o del embrión, aumentar la implantación del cigoto en la pared uterina, regular una alteración del eje hipotalámico-hipofisario, incluyendo síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico, hiperprolactinemia, endometriosis, hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso, cirrosis, artritis reumatoide, celiacía, fallo renal crónico, causas idiopáticas y desórdenes alimentarios, tales como anorexia nerviosa y bulimia.
21. Una composición alimentaria, caracterizada porque comprende una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma en una concentración igual o mayor de 100 mg/kg.
22. Composición según la reivindicación 21, caracterizada porque la sal comprende un anión de tungsteno (VI) y un catión dietéticamente o farmacéuticamente aceptable.
23. Composición según la reivindicación 22, caracterizada porque el catión es un catión alcalino o alcalinotérreo.
24. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 22 y 23, caracterizada porque el catión se selecciona entre el grupo que consiste en sodio, potasio, magnesio y calcio y zinc.
25. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, caracterizada porque la sal de tungsteno (VI) es la sal sódica de tungsteno (VI).
26. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, caracterizada porque el anión de tungsteno (VI) se selecciona de los iones WO_4^{2-} , HWO_4^- , $\text{W}_2\text{O}_7^{2-}$ y HW_2O_7^- .
27. Composición según la reivindicación 26, caracterizada porque el anión es WO_4^{2-} .
28. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27, caracterizada porque el solvato es el dihidrato.

29. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 28, caracterizada porque el solvato de sal de tungsteno (VI) es el dihidrato y el catión es un catión sódico.
- 5 30. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 29, caracterizada porque es una composición líquida o una bebida, una composición sólida o un suplemento o complemento nutricional.
- 10 31. Composición según la reivindicación 30, caracterizada porque es una composición líquida o una bebida según se define en la reivindicación 14.
32. Composición según la reivindicación 30, caracterizada porque es una composición sólida según se define en la reivindicación 16.
- 15 33. Composición según la reivindicación 30, caracterizada porque la composición alimentaria es un suplemento o complemento nutricional según se define en la reivindicación 18.
- 20 34. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 33, caracterizada porque comprende sacarosa.



②① N.º solicitud: 201430747

②② Fecha de presentación de la solicitud: 21.05.2014

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
E	ES 2478790 A1 (OXOLIFE S L) 22.07.2014, página 5, línea 40 – página 6, línea 30; ejemplo; reivindicaciones.	1-34
E	WO 2014200929 A1 (UNIV CALIFORNIA) 18.12.2014, párrafos 7-11,80-92.	21-34
X	ES 2187276 A1 (QUIMICA FARM BAYER SA) 16.05.2003, ejemplo 6; reivindicaciones 1-5.	21-33
X	ES 2108642 A1 (QUIMICA FARM BAYER SA) 16.12.1997, reivindicaciones 1-5; ejemplo 4.	21-33
X	CN 103461992 A (MAI SHILU et al.) 25.12.2013, resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE [en línea] [recuperado el 11.09.2015].	21-33
A	CN 101744835 A (XIAOPING LIN) 23.06.2010, resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE [en línea] [recuperado el 11.09.2015].	21-34
A	CN 101720937 A (XIAOPING LIN) 09.06.2010, resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE [en línea] [recuperado el 11.09.2015].	21-34

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
10.09.2015

Examinador
A. I. Polo Díez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A23L1/03 (2006.01)

A61K33/24 (2006.01)

A61P15/08 (2006.01)

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

A23L, A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, BD-TXTE, MEDLINE, BIOSIS, HCAPLUS, FSTA

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 10.09.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-34	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-34	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	ES 2478790 A1 (OXOLIFE S L)	22.07.2014
D02	WO 2014200929 A1 (UNIV CALIFORNIA)	18.12.2014
D03	ES 2187276 A1 (QUIMICA FARM BAYER SA)	16.05.2003
D04	ES 2108642 A1 (QUIMICA FARM BAYER SA)	16.12.1997
D05	CN 103461992 A (MAI SHILU et al.)	25.12.2013

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

El objeto de la invención, según la primera reivindicación, es el uso de una sal de **tungsteno (VI)** o un solvato de la misma para la preparación de una **composición alimentaria** para favorecer la **fertilidad** y la reproducción normal en un mamífero hembra **no diabético**.

También es objeto de la invención, según la reivindicación 21, la **composición alimentaria** que comprende sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma en una concentración igual o mayor a **100 mg/kg**.

Las reivindicaciones 2 a 20 y 22 a 34 son dependientes y aportan detalles y alternativas del uso y la composición.

Novedad (art. 6 de la L.P.)

La patente concedida de número de publicación **ES2478790** (documento D01) tiene una fecha de presentación (22/01/2013) anterior a la fecha de presentación de la solicitud en estudio (21/05/2014) y una fecha de publicación posterior (22/07/2014), por lo que constituye estado de la técnica en el sentido del artículo 6.3 de la L.P. y debe ser tenido en cuenta para juzgar la novedad de la solicitud.

Lo mismo ocurre con la solicitud de patente internacional **WO2014/200929** (D02) de fecha de prioridad (10/06/2013) y fecha de publicación (18/12/2014) y que designa a España. También constituye estado de la técnica para valorar la novedad a tenor de los artículos 6.3 y 28.3 de la L.P.)

El documento **D01** propone el uso de una sal de **tungsteno (VI)** o un solvato de dicha sal para el tratamiento de la **infertilidad** en mamíferos hembra **no diabéticos**. Para llevar a cabo el tratamiento se emplean composiciones (líquidas o sólidas) que se puede administrar por vía **oral** tipo comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones. En el ejemplo de realización el tratamiento se lleva cabo mezclando **tungstanato sódico dihidrato** en agua de beber en una proporción **2000 mg/l** y de manera que la dosis diaria ingerida sea de **180 mg/kg** de peso (página 5, línea 40- página 6, línea 30; ejemplo; reivindicaciones)

Para juzgar la novedad de un producto o composición se comparan las características técnicas del mismo, independientemente de su uso, basta con que, tal y como está definido tal producto o composición, sea adecuado/a para el uso. En el documento D01 las composiciones se administran por vía oral, por lo que son aptas como alimento. Por otra parte, y según la descripción de la solicitud en estudio (ver página 7, línea 16 a página 8, línea 14), las composiciones alimentarias a las que se refiere la solicitud pueden ser líquidas como una bebida, citándose el agua con gas y sin gas, así como sólidas y/o composiciones consumidas por vía oral como pastillas, píldoras, tabletas, cápsulas, disoluciones, suspensiones, jarabe, etc., tratándose por lo tanto de una definición amplia de composición alimentaria y coincidiendo con muchas de las composiciones citadas en D01.

En cuanto al uso de las composiciones, las composiciones citadas en D01 se utilizan también para tratar la infertilidad femenina en mamíferos no diabéticos.

Por lo tanto, lo divulgado en D01, afecta a la novedad de las reivindicaciones 1-34 de la solicitud.

Los documentos D02 a D05 describen composiciones que contienen sales de **tungsteno (VI)** en las cantidades mencionadas en la solicitud pero que tienen **usos** diferentes: tratamiento **gastrointestinal**, **obesidad** en mamíferos hembra **no diabéticos** o tratamiento de **la diabetes**, afectando a la novedad de las reivindicaciones que se refieren a la composición pero no a las que se refieren al uso de la composición, es decir, a las reivindicaciones 1 a 20.

En resumen, teniendo en cuenta los documentos del estado de la técnica, ninguna de las reivindicaciones 1 a 34 cumple el requisito de novedad.