

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 077**

21 Número de solicitud: 201700370

51 Int. Cl.:

**A61K 36/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**31.03.2017**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**05.10.2018**

71 Solicitantes:

**GONZÁLEZ DÍEZ, José Luis (100.0%)  
Quejigo nº 38  
28109 Alcobendas (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**GONZÁLEZ DÍEZ, José Luis**

54 Título: **Composición de 4-metilimidazol para su uso en la curación de enfermedades**

57 Resumen:

Composición de 4-metilimidazol para su uso en la curación de enfermedades, regeneración de tejidos en el cuerpo humano y "tratamientos internos muy específicos", por medio de catéteres, sondas o cánulas provistos con dispositivos "que pueden suministrar una composición" en biofilms y zonas patógenas.

**ES 2 685 077 A1**

## DESCRIPCIÓN

Composición de 4-metilimidazol para su uso en la curación de enfermedades.

### 5 Sector de la técnica

La presente invención pertenece al sector técnico de medicamentos. En particular, la invención se refiere a una composición específica para su uso en la curación de enfermedades y regeneración de tejidos del cuerpo humano.

10

### Antecedente de la invención

#### 1.1 Presentación

15 La resistencia a los antibióticos se ha convertido en una realidad mundial. Enfermedades que hasta ahora eran tratadas fácilmente con antibióticos, ahora podrían convertirse en letales. Las causas, múltiples. Aunque los antibióticos sean utilizados correctamente, aún se puede producir resistencia. Esto es debido a que casi todos los antibióticos están basados en moléculas que los propios microbios utilizan para luchar unos con otros, de este modo las bacterias llevan con ellas genes de resistencia de autodefensa. En realidad, los científicos nos muestran que la resistencia a los antibióticos se remonta a la Prehistoria.

20

En su informe de 30 de abril de 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace un estudio preocupante sobre el asunto. Se hace constar en el informe la resistencia que presenta al tratamiento con antibióticos la bacteria *Klebsiella pneumoniae*. Las fluoroquinolonas, utilizadas ampliamente en infecciones urinarias, son ahora ineficaces en la mitad de los pacientes. En las infecciones por el gonococo, causante de la blenorragia, el tratamiento con cefalosporinas también ha dado fracasos. Así mismo, las infecciones por *Staphylococcus aureus*, la tuberculosis, el paludismo y el VIH, también se ven afectadas en este sentido, por la resistencia que presentan a los medicamentos.

25

30

La OMS se lamenta de que la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos no esté coordinada ni armonizada. Por ello, la OMS lanza en este informe un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antibióticos.

35

De ahí la importancia de solucionar los problemas que plantean los procesos de infección. Existe una amplia bibliografía y guías de terapéutica antimicrobiana, que, generalmente, tratan este asunto en una línea diferente de la que aquí proponemos.

### 40 Descripción de la invención

#### 2.1 Composición

##### 4-metilimidazol (4-MEI)

45

Los alimentos que contienen colorante caramelo se han venido consumiendo en muchos hogares desde hace siglos, y también, más recientemente, se ha estado incorporando este colorante en nuevas comidas y bebidas que forman parte de nuestros alimentos actuales. Nosotros hemos comprobado que algunos de estos productos alimenticios tienen propiedades curativas frente a determinadas enfermedades.

50

4-metilimidazol (4-MEI), no es una sustancia que se encuentra en nuestro medio de forma natural sino que se produce cuando se hace colorante caramelo, que se incorpora en los

alimentos que contienen este colorante. Esta sustancia se puede producir durante la cocción de los alimentos. En consumos reducidos no presenta efectos secundarios.

5 Por ello, se ha propuesto el uso del 4-metilimidazol (4-MEI), de fórmula química  $C_4H_6N_2$ , peso molecular 82.11, para fabricar un medicamento para el tratamiento de gripes y catarros, infecciones de orina e inflamaciones, entre otras enfermedades, e incluso, como medio preventivo.

10 No existe unanimidad internacional para establecer una definición que permita fijar el límite máximo de 4-MEI para el consumo humano. Las especificaciones reglamentarias de la FDA, la Comisión Europea y Codex permiten que dichos alimentos y bebidas contengan hasta 250 ppm de 4-MEI. El Programa Nacional de Estados Unidos hizo estudios rigurosos de los efectos sobre la salud que tienen el 2-MEI y 4-MEI, y encontró que el 4-MEI podría ser cancerígeno si se consume en grandes cantidades totales.

15 El 4-MEI fue nominado por el National Cáncer Institute de Estados Unidos para realizar un estudio con profundidad por el alto potencial de exposición humano. Ratas machos y hembras F344/N y ratones machos y hembras B6C3F-1 fueron expuestos a 4-MEI (99,5% puro) en alimentación durante dos años. Los estudios de toxicidad se informaron en el NTP Toxicity Report No. 67. También se realizaron estudios de toxicología genética.

20 El estudio en ratas se realizó con grupos de 50 machos y 50 hembras que fueron alimentadas con dietas que contenían 0, 625, 1 250, o 2 500 ppm de 4-MEI (machos) o, 0, 1 250, 2 500, o 5 000 ppm de 4-MEI (hembras) (equivalentes a unas dosis diarias medias de aproximadamente 30, 55, o 115 mg de 4-MEI/kg de peso del cuerpo en los machos y 60. 120, o 260 mg/kg en las hembras) durante 106 semanas.

30 El estudio en ratones se realizó con grupos de 50 machos y 50 hembras que fueron alimentados con dietas que contenían 0. 312, 625, o 1 250 ppm de 4-MEI (equivalentes a unas dosis diarias medias de aproximadamente 40, 80, y 170 mg de 4-MEI/kg del peso del cuerpo en machos y hembras) durante 106 semanas.

35 Las conclusiones de NTP señalan que en las condiciones de estos estudios realizados durante dos años, no existe evidencia de actividad carcinogénica del 4-MEI en ratas machos F344/N expuestos a 625, 1 250, o 2 500 ppm. Existe una evidencia equívoca de actividad carcinogénica de 4-MEI en ratas hembras F344/N. Existe una evidencia clara de actividad carcinogénica de 4-MEI en ratones machos y hembras B6C3F-1. La exposición al 4-MEI no ha dado como resultado lesiones neoplásicas en el hígado de ratas machos y hembras y en el pulmón de ratones hembras y en hallazgos clínicos de neurotoxicidad en ratas hembras.

40 La European Food Safety Authority (EFSA) evaluó en 2011 el riesgo del 4-MEI por el uso de colorantes de caramelo y concluyó que la exposición humana al 4-MEI en Europa estaba bien por debajo del nivel umbral reflejado en el estudio NTP. En 2012, EFSA volvió a evaluar la exposición del consumidor al 4-MEI por el uso de colorantes de caramelo, y reafirmó su conclusión de 2011. EFSA también señaló que el 4-MEI no parece causar mutaciones del DNA (genotoxicidad) y que el tipo de tumores observado en ratones del estudio de NTP pueden ocurrir espontáneamente en estos animales. Por estas razones, EFSA ha concluido que no están preocupados por la exposición de los europeos al 4-MEI por el uso de colorantes de caramelo en la comida.

50 Hemos seleccionado el 4-MEI porque ha demostrado tener un comportamiento positivo para su uso como medicamento frente a bacterias y virus. Así se evita la proliferación de estos patógenos en el cuerpo humano.

Muchos investigadores han mostrado gran interés por los derivados del núcleo imidazol por su diversidad biológica y las aplicaciones clínicas, pero gran parte de sus trabajos se han dirigido hacia el estudio de formulaciones más complicadas que la que nosotros proponemos, y en la mayoría de los casos tienen gran toxicidad. Se han efectuado trabajos de investigación para su uso como anticancerígenos, antivirales, antiVIH, antiprotzoarios, antimicobacterianos, antiinflamatorios, analgésicos, ansiolíticos, y antidiabéticos, entre otros (B. Narasimhan, et al., Medical Chemistry Research. Copyright Springer Science + Business Media, LLC 2010).

## La miel

### Composición

Por ser un producto natural la composición de la miel es altamente variable. En el documento "Definition of Honey and Honey Products", Approved by the National Honey Board June 15, 1996, Updated September 27, 2003; PART A: HONEY; II. Typical Composition, se muestra una Tabla con una composición típica de la miel. En las Referencias de este documento figuran las composiciones y características de las mieles de América.

### Características

La miel de eucalipto tiene propiedades balsámicas, expectorantes, antisépticas y antiinflamatorias. Es una sustancia para su uso en el tratamiento de bronquitis, resfriados, faringitis, tos, sinusitis, asma y gripe, y enfermedades del aparato urinario, como cistitis, nefritis y piedras del riñón. Esta sustancia no contiene aceite de eucalipto.

La miel de multiflora (97%) con propóleo (3%) es una sustancia para su uso como antibacteriano, antiviral, antimicótico, antiparasitario, analgésico, antiinflamatorio, cicatrizante (antiulceroso), antioxidante, inmunoestimulador, anticancerígeno, y en tratamientos de enfermedades de próstata.

La miel de sauce blanco es una sustancia para su uso como analgésico, antipirético, antiinflamatorio, anticoagulante, tranquilizante, sedante, astringente, depurativo, vulnerario, y en tratamientos para la piel, quemaduras y curación de heridas, impidiendo la infección de las mismas.

### Propuesta de invención

Nuestra propuesta de invención de una composición, para su uso como medicamento en las acciones y tratamientos de las enfermedades y regeneración de tejidos del cuerpo humano, "comprende" el 4-metilimidazol (4-MEI), que se utiliza diluido en un medio acuoso, con agua carbonatada, miel de eucalipto, miel de multiflora (97%) con propóleo (3%) y miel de sauce blanco. También se puede usar esta composición para su uso como medicamento, en forma de crema, en tratamientos tópicos de enfermedades de la piel y en tratamientos internos mediante dispositivos especiales.

Así pues, nuestra propuesta de invención preferente se caracteriza porque la composición "comprende":

- |  |          |             |
|--|----------|-------------|
| - 4-metilimidazol                            | 26 - 390 | microgramos |
| - Miel de eucalipto                          | 10 - 13  | gramos      |
| - Miel de multiflora (97%) con propóleo (3%) | 10 - 13  | gramos      |

- Miel de sauce blanco 4 - 6 gramos
- Agua carbonatada 957 - 967 gramos (como excipiente)

5 para su uso como medicamento en la acciones y tratamientos de las enfermedades que se citan en esta memoria.

Los conservantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes y acidificantes, cumplirán con todos los requisitos legales de cada país en uso.

10 Se puede hacer uso de esta composición con el contenido citado para su uso como bebida durante la enfermedad, y también para su uso como preventivo.

15 El peso total de todos los ingredientes citados hace referencia a la dosis diaria orientativa para un adulto "estándar", repartida en cuatro tomas, aplicadas cada seis horas.

20 En caso de enfermos con problemas de azúcar existen limitaciones. Se debe considerar la hipersensibilidad a los componentes, las incompatibilidades con otras composiciones, las condiciones de salud del enfermo y la edad de los niños, entre otros. En cualquier caso, el médico debe hacer una valoración previa.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para su uso en la curación de enfermedades y regeneración de tejidos del cuerpo humano que comprende los siguientes ingredientes:

5

- 4-metilimidazol 26 - 390 microgramos

- Miel de eucalipto 10 - 13 gramos

10

- Miel de multiflora con propóleo 10 - 13 gramos

- Miel de sauce blanco 4 - 6 gramos

- Agua carbonatada 957 - 967 gramos (como excipiente)



- ②① N.º solicitud: 201700370  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 31.03.2017  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K36/00** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	SCHLEE C. et al. Determination of 2-methylimidazole, 4-methylimidazole and 2-acetyl-4-(1, 2, 3, 4-tetrahydroxybutyl) imidazole in caramel colours and cola using LC/MS/MS. <i>Journal of Chromatography B</i> . 2013. (927) 223-226, resumen	1
A	CUNHA S.C. et al. Assessment of 4-(5- )methylimidazole in soft drinks and dark beer. <i>Journal of Food Composition and Analysis</i> .2011. Vol 24, 609-614, resumen	1
A	LAVANDERA R. I. Curación de heridas sépticas con miel de abejas. <i>Revista Cubana de Cirugía</i> . 2011. Vol. 50(2):187-196, resumen [Recuperado el 04.07.18]. Recuperado de internet: <a href="http://www.medigraphic.com/pdfs/cubcir/rcc-2011/rcc112f.pdf">http://www.medigraphic.com/pdfs/cubcir/rcc-2011/rcc112f.pdf</a>	1

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  
04.07.2018

Examinador  
I. Rueda Molíns

Página  
1/4

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

A61K

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, EMBASE, TCM, BIOSIS, INTERNET



Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 04.07.2018

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

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	SCHLEE C. et al. Determination of 2-methylimidazole, 4-methylimidazole and 2-acetyl-4-(1, 2, 3, 4-tetrahydroxybutyl) imidazole in caramel colours and cola using LC/MS/MS. <i>Journal of Chromatography B</i> .2013. (927) 223-226.	2013
D02	CUNHA S.C. et al. Assessment of 4-(5-)methylimidazole in soft drinks and dark beer. <i>Journal of Food Composition and Analysis</i> . Vol 24, 609-614.	2011
D03	LAVANDERA R. I. Curación de heridas sépticas con miel de abejas. <i>Revista Cubana de Cirugía</i> . Vol. 50(2):187-196.	2011

**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**

Los documentos D01-D03 son los documentos del estado de la técnica más próximos al objeto de la solicitud. Estos documentos no afectan a la patentabilidad de la invención tal y como se expondrá a continuación:

**1. NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA (art. 6 y art. 8 LP 11/86)**Reivindicación 1

Los documentos D01 y D02 divulgan (ver resúmenes) cómo los refrescos de cola presentan determinadas cantidades de 4-metilimidazol.

El documento D03 muestra (ver resumen) cómo la miel presenta propiedades curativas.

En ninguno de los documentos citados se divulga una composición para su uso en la curación de enfermedades y regeneración de tejidos del cuerpo humano que comprende: 4- metilimidazol (26-390 microgramos), miel de eucalipto (10-13 gramos), miel de multiflora con propóleo (10-13 gramos), miel de sauce blanco (4-6 gramos) y agua carbonatada (957-967 gramos). Por lo que, la reivindicación 1 de la solicitud de patente presenta novedad (art. 6 LP11/86).

A partir de la información divulgada, en cualquiera de los documentos citados D01-D03, no resultaría evidente para un experto en la materia, el desarrollo de una composición como la reivindicada en la solicitud de patente. Por tanto, la reivindicación 1 de la solicitud de patente presenta actividad inventiva (art. 8 LP11/86).

En conclusión, se considera que la reivindicación 1 de la solicitud de patente satisface los requisitos de patentabilidad establecidos en el art. 4.1 LP11/86.