

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 568**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/353** (2006.01)

**A61K 35/63** (2015.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2012 PCT/RU2012/000270**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012 WO12141615**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2012 E 12772023 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2687212**

54 Título: **Combinaciones de dihidroquercetina y cría de zángano para su uso en el tratamiento de ataque isquémico**

30 Prioridad:

**17.03.2011 RU 2011110121**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**21.12.2018**

73 Titular/es:

**OBSHESTVO S OGRANICHENNOJ  
OTVETSTVENNOSTJU (100.0%)  
Ul. Sverdlova 4  
Penza 440023, RU**

72 Inventor/es:

**TRIFONOV, VYACHESLAV NIKOLAEVICH;  
ELISTRATOVA, JULIA ANATOLJEVNA;  
ELISTRATOV, KONSTANTIN GENNADIEVICH y  
KURUS, NATALIA VYACHESLAVOVNA**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E  
INVENCIONES, SLP**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 694 568 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Combinaciones de dihidroquercetina y cría de zángano para su uso en el tratamiento de ataque isquémico

5 La invención se refiere al campo de la medicina, y más específicamente, a la industria farmacéutica implicada en la fabricación de medicamentos, y se puede usar en la restauración de la función cerebral después de ataque isquémico, así como en la prevención de derrames cerebrales, tratamiento terapéutico y preventivo de vasos sanguíneos cerebrales, mejorando la calidad de pensamiento, memoria, adaptación a cargas físicas y mentales, y mejoramiento del metabolismo cerebral.

10 Hay agentes terapéuticos conocidos para la recuperación posterior al ataque isquémico y la prevención de derrames cerebrales recurrentes, tales como actovegin o mexidol que mejoran la microcirculación cerebral. El inconveniente de estos medicamentos conocidos es su acción centrada de forma restringida reivindicada únicamente en el mejoramiento de la microcirculación cerebral. Un objetivo igualmente importante es fortalecer los vasos sanguíneos y las paredes capilares para prevenirlos derrames cerebrales recurrentes y asegurar la recuperación de las células cerebrales proporcionándolas un suministro adecuado de nutrientes, y eliminar las toxinas y los productos de desecho de la actividad celular de la sustancia intercelular (Alekseyev, A.A. – “Integrative (Systemic/Family) Connective-Tissue Medicine”. V. 1-4, M.: URSS, 2005).

20 Es un objetivo de esta invención ampliar el rango y proporcionar actividad farmacológica incrementada de los medicamentos post-derrame cerebral.

Este objetivo se consigue mediante la provisión de una composición para su uso en el tratamiento o la prevención del ataque isquémico, en la que la composición comprende:

25 Dihidroquercetina – 10 mg a 400 mg,  
Cría de zángano – 40 mg a 1.000 mg.

Estos límites de cantidad se basan en lo siguiente:

30 Para cría de zángano:  
El consumo máximo de cría de zángano es de 1.000 mg determinado por su aplicabilidad.

El consumo mínimo de cría de zángano es de 40 mg (Patente de la Federación Rusa N.º 2233666) determinado por su actividad farmacológica.

35 Para dihidroquercetina:  
El consumo máximo de dihidroquercetina es de 400 mg determinado por su aplicabilidad.

El consumo mínimo de dihidroquercetina es de 10 mg determinado por su actividad farmacológica.

40 El uso de dicha mezcla de dihidroquercetina y cría de zángano no se ha descrito en la bibliografía. La novedad de la invención reivindicada reside en el hecho de que una mezcla de dichas sustancias:

- 45
- 1) se reivindica por primera vez para usarse para la restauración de la función cerebral después de ataque isquémico, así como en su prevención.
  - 2) muestra mayor actividad farmacológica que la de los ingredientes individuales de la mezcla.

Estas propiedades no son evidentes para los expertos en la técnica anterior.

50 La dihidroquercetina es un antioxidante de referencia. Tiene fuertes propiedades antiinflamatorias y antialérgicas; proporciona el fortalecimiento y la reparación del tejido conectivo; baja los niveles de colesterol; potencia los efectos de muchas sustancias esenciales (tales como vitamina C y vitamina E); fortalece los vasos sanguíneos y los capilares; mejora la microcirculación; previene la coagulación sanguínea; reduce los cambios inflamatorios dentro de las células, estimula el sistema inmune y promueve la regeneración celular. Incrementa la resistencia del tejido corporal al daño causado por excesivos niveles de glucosa en sangre y reduce el riesgo de desarrollar diabetes y alivia la progresión de la diabetes existente, tiene efectos favorables sobre el sistema nervioso y activa los procesos neurales.

60 La cría de zángano se caracteriza por un gran número de grupos funcionales de enzimas, grupos sulfuro, así como hormonas testosteroidéas, progesterona y estradiol. Debido a tal complejo de constituyentes, la cría de zángano promueve la rápida recuperación de células cerebrales e incrementa la tasa metabólica. La composición química de la cría de zángano incluye: proteínas (10 a 20 %); carbohidratos (1 a 5,5 %); grasas (5 a 6,3 %); aminoácidos (11,4 %); glucosa (3,18 a 5 %); fructosa, sacarosa (hasta 0,5 %); micronutrientes (mg %): K – 0,50, Na - 38, Ca - 14, P - 189, Mg - 2, Fe – 3,23, Mn – 4,40, Zn – 5,54, Cu - 2, Cr, Co, Ni, Ag, Au, etc.; vitaminas (solubles en agua y grasa): A – 0,54 UI/g; xantofila – 0,297 mg %; B-caroteno – 0,426 UI/g; B2-0,739 mg %; D – 950 UI/g; colina – 442,8 mg %; ácido nicotínico – 15,8 mg %, ácido ascórbico, vitamina E.

La sinergia de acción se explica como sigue: las Vitaminas E y A contenidas en la cría de zángano potencian la acción de la dihidroquercetina; el uso de dihidroquercetina sin ellas es injustificada debido al considerable descenso en la permeabilidad capilar. La permeabilidad capilar mejorada hace que sea posible proporcionar a las células los nutrientes necesarios contenidos en la cría de zángano, y estimula el metabolismo intercelular. Los capilares no suministran directamente a las células cerebrales los nutrientes necesarios. Los nutrientes desde la sangre capilar llegan al tejido conectivo laxo denominado sustancia intercelular. Los terminales nerviosos y los capilares linfáticos también existen en este espacio pericapilar abierto, y los productos de desecho de las células se eliminan de este espacio a través de las venas. Las células cerebrales destruidas por un ataque isquémico intoxican el espacio intercelular, dañando las toxinas liberadas las células debilitadas y causando su muerte. Por lo tanto, la recuperación del espacio intercelular juega un papel esencial en la recuperación de las células cerebrales. Este proceso es ayudado por la cría de zángano que contiene grandes cantidades de ácido nicotínico y 15 ácidos grasos (mirístico, pentadecanoico, palmítico, palmitoleico, margárico, estearínico, oleico, linoleico, gamma-linoleico, aráquico, eicosenoico, docosanoico, docosenoico, tetracosanoico y nervoico). Estos ácidos promueven los procesos metabólicos y aceleran la descomposición de los lípidos y su eliminación del cuerpo. Estos ácidos actúan como precursores en la síntesis de prostaglandinas, realizando ésta funciones reguladoras en el metabolismo intercelular.

Por lo tanto, el efecto sinérgico consiste en:

- 1) potenciar la acción de la dihidroquercetina, principalmente las propiedades de incremento de la permeabilidad capilar y de fortalecimiento de las paredes de los vasos sanguíneos, mediante los constituyentes de la cría de zángano, en ausencia de los cuales el efecto de la dihidroquercetina es mucho más débil. Se debería indicar que los propios capilares también reciben nutrientes del espacio intercelular y, por lo tanto, el uso de cría de zángano aumenta la vitalidad de los capilares, lo cual no se puede conseguir mediante el uso de solamente dihidroquercetina.
- 2) aumentar los procesos metabólicos dentro del espacio intercelular del cerebro producido aproximadamente por los constituyentes de la cría de zángano. Sin el uso de dihidroquercetina el metabolismo intercelular empeora considerablemente debido a reducida microcirculación (ingreso/salida).

Procedimientos ejemplos para realizar el producto.

#### **Ejemplo 1**

Se toma polvo de dihidroquercetina en la cantidad de 10 kg y se mezcla con 80 kg de cría de zángano liofilizada. La mezcla resultante se mezcla hasta homogéneo y el producto resultante se encapsula.

#### **Ejemplo 2**

Se toma polvo de dihidroquercetina en la cantidad de 100 kg y se mezcla con 400 kg de cría de zángano liofilizada. A continuación, la mezcla resultante se mezcla hasta homogéneo y se prensa en comprimidos.

Se elige la siguiente formulación para los experimentos: dihidroquercetina – 100 mg, cría de zángano liofilizada – 100 mg.

Los experimentos se realizaron sobre ratas blancas exogámicas machos con el peso corporal de 350 a 450 g. Los animales se entrenaron para adquirir un reflejo de evitación pasivo condicionado (CRPA) en un aparato que consiste en una plataforma suspendida bien iluminada conectada a una cámara oscura provista con un suelo electrificado. En el proceso de entrenamiento, una rata guiada por el comportamiento exploratorio de agujero innato entró en la cámara oscura y recibió una descarga eléctrica en el pie. Se valoró la memoria de evitación pasiva 24 horas después del entrenamiento registrando el número de animales que no entraban en la cámara oscura durante un periodo de 180 segundos, y midiendo el tiempo de espera para aquellas ratas que entraban. El estudio mostró que las ratas normalmente evitaban entrar en la cámara peligrosa o entraban hacia el final del ensayo, con un tiempo de espera promedio de  $158 \pm 12,1$  segundos.

Posteriormente, se indujo isquemia cerebral ligando la arteria carótida izquierda en ratas anestesiadas con hidrato de cloral (400 mg/kg i.p.) seguido de oclusión de la arteria cerebral media (OACM) realizado bajo un microscopio proximal de su bifurcación dentro de las ramas frontales y parietales.

A continuación, los animales se distribuyeron al azar en 4 grupos:

- 1) Grupo control,
- 2) Los animales del 2º grupo se trataron con dihidroquercetina administrada intraperitonealmente 30 minutos, y posteriormente, 2, 24 y 48 horas después de la cirugía.
- 3) Los animales del 3º grupo se trataron con polvo de cría de zángano liofilizada administrado intraperitonealmente 30 minutos, y posteriormente, 2, 24 y 48 horas después de la cirugía.
- 4) Los animales del 4º grupo se trataron con la mezcla reivindicada administrada intraperitonealmente 30

minutos y posteriormente 2, 24 y 48 horas después de la cirugía.

Los animales del grupo control se trataron con solución salina normal (solución de cloruro de sodio al 0,9 %) en los mismos momentos.

5 La cirugía descrita da como resultado daño isquémico masivo al córtex cerebral localizado dentro de sus regiones frontoparietales y dorsolaterales. El volumen total de daño isquémico era de  $18,65 \pm 2,65$  % en controles tratados con solución salina.

10 1 Las ratas control tratadas con solución salina normal mostraron tiempos de espera de  $20 \pm 6,1$  segundos (la mayoría de los animales no recordaron la descarga eléctrica en el pie experimentada el día anterior y rápidamente entraron en la cámara peligrosa).

15 2 El grupo de ratas que sufrieron isquemia tratadas con dihidroquercetina mostraron un incremento en los tiempos de espera a  $25 \pm 3,3$ , que sugiere el mejoramiento en la función de la memoria.

3 El grupo de ratas que sufrieron isquemia tratadas con polvo de cría de zángano liofilizada mostraron un incremento en los tiempos de espera a  $35 \pm 6,3$ , que sugiere el mejoramiento en la función de la memoria.

20 4 El grupo de ratas que sufrieron isquemia tratadas con la mezcla reivindicada mostró un incremento en los tiempos de espera a  $62 \pm 5,1$ , que sugiere el mejoramiento en la función de la memoria.

Lo anteriormente dicho prueba que el uso separado de los ingredientes individuales del producto reivindicado no muestra tales características farmacodinámicas, a diferencia del producto reivindicado.

25

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para su uso en el tratamiento o la prevención de ataque isquémico, en la que la composición comprende:

5

- dihidroquercetina – 10 mg a 400 mg;
- cría de zángano – 40 mg a 1.000 mg.