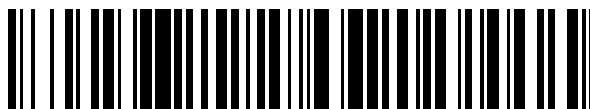


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 922**

51 Int. Cl.:

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2014** **PCT/EP2014/060637**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014** **WO14187945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2014** **E 14726347 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019** **EP 3003292**

54 Título: **Tratamiento o prevención del daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus utilizando mentol, linalool y/o icilina**

30 Prioridad:

24.05.2013 US 201361827232 P

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

06.08.2019

73 Titular/es:

SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)
Entre-deux-Villes
1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

CAMACHO, SUSANA;
MICHLIG GONZALEZ, STÉPHANIE;
LE COUTRE, JOHANNES;
MARKRAM, HENRY y
PEZZOLI, MAURIZIO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 721 922 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

Tratamiento o prevención del daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus utilizando mentol, linalool y/o icilina

Antecedentes

La presente divulgación se refiere en general a métodos y a composiciones para la prevención o el tratamiento del daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a composiciones que comprenden al menos uno de mentol, linalool o icilina y además se refiere a métodos que comprenden administrar dichas composiciones.

Durante una lesión cerebral, la acumulación de glutamato conduce a la sobreestimulación de los receptores postsinápticos de glutamato con sobrecarga de Ca^{2+} intracelular y muerte celular neuronal. Por ejemplo, incluso un breve ictus isquémico puede desencadenar acontecimientos celulares complejos que conducen a la muerte de células neuronales tanto apoptóticas como necróticas de una manera progresiva. Por lo tanto, los antagonistas de glutamato son tratamientos neuroprotectores comunes. Estos antagonistas inhiben la unión del glutamato con los receptores de NMDA, de modo que puede impedirse la acumulación de Ca^{2+} y por lo tanto la excitotoxicidad. Sin embargo, el uso de antagonistas de glutamato presenta un gran obstáculo porque el tratamiento interfiere con la acción normal del glutamato en condiciones estándar. Se han explorado diversos antagonistas de glutamato como opciones en los trastornos del sistema nervioso central (SNC), pero se encuentra que muchos carecen de eficacia o tienen efectos secundarios intolerables. Prakruti Buch et al., Journal of Ethnopharmacology, Elsevier Ireland Ltd, vol.142, no.1, 3 de abril de 2012, páginas 35-40, comunican un efecto neuroprotector del aceite esencial de la planta *Cymbopogon martinii* (EOCM, del inglés *essential oil of Cymbopogon martinii*) contra el estrés oxidativo inducido por isquemia/reperfusión (I/R) cerebral global en un modelo de rata, a través de las propiedades antioxidantes del geraniol, el principal constituyente del EOCM.

Existe una clara y persistente necesidad de lograr la neuroprotección y prevenir y tratar el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus.

Sumario

Los presentes inventores descubrieron, de manera sorprendente e inesperada, que diversos compuestos activos procedentes de especias, podían deprimir la actividad neuronal en la neocorteza y en la amígdala. Estos compuestos son el mentol y el linanol, que son agonistas del canal M8 de receptores de potencial transitorio (TRPM8, del inglés *transient receptor potential M8*). Los presentes inventores descubrieron el mismo efecto con la icilina, un superagonista sintético del canal iónico TRPM8, incluso a pesar de que la estructura de la icilina no está relacionada con la del mentol.

Por consiguiente, en una realización general, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del daño neuronal no inflamatorio por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos. La composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool.

En una realización relacionada, la composición se selecciona del grupo que consiste en un medicamento, un producto alimenticio y un suplemento para un producto alimenticio.

En otra realización, se proporciona una composición para su uso en la prevención del daño neuronal no inflamatorio por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos. La composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool.

En una realización relacionada, la composición se selecciona del grupo que consiste en un medicamento, un producto alimenticio y un suplemento para un producto alimenticio.

En otra realización, se proporciona una composición para su uso en la prevención de apoptosis neuronal no inflamatoria por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos. La composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool.

En una realización relacionada, la composición se selecciona del grupo que consiste en un medicamento, un producto alimenticio y un suplemento para un producto alimenticio.

En otra realización, se proporciona una composición para uso en la prevención de necrosis neuronal no inflamatoria. La composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool.

En una realización relacionada, la composición se selecciona del grupo que consiste en un medicamento, un producto alimenticio y un suplemento para un producto alimenticio.

En otra realización, se proporciona una composición para la neuroprotección contra el daño neuronal no inflamatorio por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos. La composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool.

5 En una realización relacionada, la composición es un medicamento.

En una realización relacionada, la composición es un producto alimenticio. El producto alimenticio puede comprender un componente seleccionado del grupo que consiste en proteínas, hidratos de carbono, grasas y combinaciones de los mismos.

10 En una realización relacionada, la composición es un suplemento para un producto alimenticio.

En una realización relacionada, la composición es un suplemento para un producto alimenticio.

15 Una ventaja de la presente divulgación es proporcionar neuroprotección contra el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus de manera más eficaz y/o más segura que los antagonistas de glutamato.

Otra ventaja de la presente divulgación es que previene o trata el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus.

20 Aún otra ventaja de la presente divulgación es que previene o trata el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus con compuestos que pueden utilizarse de manera fácil y segura en productos alimenticios.

25 Incluso otra ventaja de la presente divulgación es que previene o trata el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus dirigiéndose a la fase presináptica de disparo neuronal.

Una ventaja adicional de la presente descripción es que previene o trata el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus dirigiéndose a la fase presináptica de disparo neuronal reduciendo al mismo tiempo la posibilidad de excitotoxicidad.

30 Otra ventaja de la presente divulgación es que previene o trata el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus con compuestos naturales que pueden encontrarse en especias.

35 Aún otra ventaja de la presente divulgación es que previene o trata el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus con efectos secundarios tolerables o sin efectos secundarios.

Incluso otra ventaja de la presente divulgación es que previene o trata el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus sin interferir en la acción normal del glutamato en condiciones estándar

40 En el presente documento se describen características y ventajas adicionales y serán obvias a partir de la siguiente descripción detallada y de las figuras.

Breve descripción de las figuras

45 La figura 1 muestra las estructuras químicas de los compuestos que pueden utilizarse en realizaciones de la composición según la presente divulgación.

La figura 2 muestra gráficos de registros de pinzamiento de corriente de célula entera en una neurona glutamatérgica de amígdala lateral (en un corte de cerebro de ratón) en ausencia (control) y en presencia de los ligandos de TRPM8, linalool, icilina o mentol.

50 La figura 3 muestra un gráfico de registros de pinzamiento de corriente de célula entera en una neurona glutamatérgica de amígdala lateral (en un corte de cerebro de ratón), con aumento de concentración de gabazina (bloqueador de GABA A) aplicada extracelularmente durante registros de 5 min cada uno (periodo de reposo de 10 min).

55 La figura 4 muestra un gráfico de registros de pinzamiento de corriente de célula entera en una neurona glutamatérgica de amígdala lateral (en un corte de cerebro de ratón) que muestra un detalle aumentado de una ráfaga.

60 La figura 5 muestra un gráfico de registros de pinzamiento de corriente de célula entera en una neurona glutamatérgica de amígdala lateral (en un corte de cerebro de ratón) con aumento de concentración de gabazina (bloqueador de GABA A) aplicada extracelularmente durante registros de 5 min cada uno (periodo de reposo de 10 min) al mismo tiempo que 10 minutos antes y durante la exposición de las diferentes concentraciones de gabazina, también se aplicó extracelularmente mentol 250 μ M.

Descripción detallada

65 Todos los porcentajes expresados en el presente documento son en peso del peso total de la composición, a menos que se exprese lo contrario. Cuando se hace referencia al pH, los valores corresponden al pH medido a 25 °C con

equipo estándar. Como se usa en el presente documento, se entiende que la expresión "aproximadamente" se refiere a números dentro de un intervalo numérico. Por otra parte, debe entenderse que todos los intervalos numéricos del presente documento incluyen todos los números enteros, completos o fracciones, dentro del intervalo. La composición alimenticia desvelada en el presente documento puede carecer de algún elemento que no se desvele específicamente en este documento. Por tanto, la expresión "que comprende" incluye "que consiste esencialmente en" y "que consiste en".

Como se usa en el presente documento, el término "neuroprotección" se refiere a la promoción de la supervivencia neuronal, a la promoción de la reparación neuronal, limitando el estrés oxidativo neuronal, y/o limitando el daño celular. La expresión "daño celular" es cualquier deterioro de la función en una neurona, incluyendo la muerte celular. La "muerte celular" incluye la apoptosis y la necrosis como ejemplos no limitantes. La expresión "no inflamatorio" significa no relacionado con o no causado por inflamación neurogénica.

El término "prevención" incluye la reducción del riesgo y/o de la gravedad del daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar", incluyen el tratamiento tanto profiláctico como preventivo (que previene y/o retrasa el desarrollo de una afección o de un trastorno patológico específicos) y el tratamiento curativo, terapéutico o modificador de la enfermedad, incluyendo medidas terapéuticas que curan, ralentizan, disminuyen los síntomas de, y/o detienen, el avance de una afección o trastorno patológico diagnosticado; y el tratamiento de pacientes que corren el riesgo de contraer una enfermedad o que se sospecha que han contraído una enfermedad, así como de pacientes que están enfermos o a los que se les ha diagnosticado una enfermedad o afección médica. Los términos no implican necesariamente que un sujeto sea tratado hasta su total recuperación. Los términos "tratamiento" y "tratar" también se refieren al mantenimiento y/o a la promoción de la salud en un individuo que no padece una enfermedad, pero que puede ser susceptible de desarrollar una afección poco saludable. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar", también pretenden incluir la potenciación o, de otra manera, la mejora, de una o más medidas profilácticas o terapéuticas primarias. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar", están además destinados a incluir la gestión dietética de una enfermedad o afección o la gestión dietética para la profilaxis o la prevención de una enfermedad o afección. Un tratamiento puede estar relacionado con el paciente o el médico.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz", es una cantidad que previene una deficiencia, trata una enfermedad o afección médica en un individuo o, de manera más general, reduce los síntomas, gestiona el avance de las enfermedades o proporciona un beneficio nutricional, fisiológico o médico al individuo.

El término "animal" incluye, pero sin limitación, mamíferos, que incluye, pero sin limitación, roedores, mamíferos acuáticos, animales domésticos, tales como perros y gatos, animales de granja, tales como ovejas, cerdos, vacas y caballos, y seres humanos. Cuando se utilizan los términos "animal", "mamífero" o su plural, estos términos también se aplican a cualquier animal con capacidad de mostrar efecto o que pretenda mostrarlo en el contexto del pasaje. Como se usa en el presente documento, se entiende que el término "paciente" incluye un animal, especialmente un mamífero, y más especialmente un ser humano, que esté recibiendo tratamiento o que esté destinado a recibirlo, de la manera en la que en el presente documento se define un tratamiento. Aunque en el presente documento los términos "individuo" y "paciente" se utilizan a menudo para referirse a un ser humano, la presente divulgación no está tan limitada. Por consiguiente, los términos "individuo" y "paciente" se refieren a un cualquier animal, mamífero o ser humano, que tenga o que corra el riesgo de contraer una afección médica que pueda beneficiarse del tratamiento.

Las expresiones "producto alimenticio" y "composición alimenticia", como se utilizan en el presente documento, dan a entender que incluyen cualquier cantidad de ingredientes adicionales opcionales, incluyendo aditivos alimenticios convencionales, por ejemplo, una o más proteínas, hidratos de carbono, grasas, acidulantes, espesantes, tampones o agentes ajustadores del pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, excipientes, agentes aromatizantes, minerales, agentes osmóticos, un vehículo farmacéuticamente aceptable, conservantes, estabilizantes, azúcares, edulcorantes, texturizantes y/o vitaminas. Los ingredientes opcionales pueden añadirse en cualquier cantidad adecuada.

Como se ha expuesto anteriormente, los presentes inventores descubrieron, de manera sorprendente e inesperada, que diversos compuestos activos obtenidos de especias podían deprimir la actividad neuronal en la neocorteza y en la amígdala. Estos compuestos son el mentol y el linanol, que son agonistas del canal M8 de receptores de potencial transitorio (TRPM8). Los presentes inventores descubrieron el mismo efecto con la icilina, un superagonista sintético del canal iónico TRPM8, no obstante, aunque la estructura de la icilina no está relacionada con la del mentol, la icilina produce una sensación de frío extremo tanto en seres humanos como en animales. Estos compuestos naturales reducen la excitabilidad neuronal al 1) aumentar el umbral para desencadenar un potencial de acción y, en consecuencia, aumentar la cantidad de corriente necesaria para desencadenar un potencial de acción en la neocorteza; y 2) interrumpen los potenciales de acción a niveles de estimulación más altos, más probablemente relacionados con el bloqueo dependiente del uso de los canales de Na⁺ en la neocorteza y la amígdala lateral. Estos compuestos activos cambian los patrones del disparo, especialmente a niveles de estimulación más altos, donde se produce una reducción progresiva y drástica de la amplitud de los potenciales de acción (PA) hasta la interrupción completa de los PA.

Sin pretender quedar ligados a teoría alguna, los inventores creen que el mecanismo subyacente de los compuestos activos seleccionados, en concreto, de las especias, mentol, linalool e icilina, resuelve dos problemas principales en comparación con los antagonistas neuroprotectores de glutamato: 1) el mentol, el linalool y la icilina se dirigen a una fase presináptica de los PA, descendiendo la actividad y disminuyendo la liberación de glutamato, lo que reduce drásticamente la posibilidad de alcanzar niveles de excitotoxicidad; y 2) el mentol, el linalool y la icilina actúan con más fuerza en el contexto de alta estimulación. A diferencia de los antagonistas de glutamato, que normalmente inhiben la unión del glutamato con los receptores de NMDA, el mentol, el linalool y la icilina descienden la actividad neuronal y se dirigen a la fase presináptica del disparo reduciendo, en una etapa previa, las posibilidades de excitotoxicidad.

Por consiguiente, la composición proporcionada por la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool. El linalool puede ser terapéuticamente eficaz para proporcionar neuroprotección contra el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus. Asimismo, el linalool puede ser terapéuticamente eficaz para tratar o prevenir el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus. Por ejemplo, la composición que comprende linalool puede administrarse a un individuo que tenga un traumatismo cerebral y/o un ictus para prevenir o tratar el daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral y/o ictus. La neuroprotección, el tratamiento o la prevención, pueden reducir o prevenir el daño de las células neuronales, incluyendo, por ejemplo, la muerte celular, tal como la apoptosis neuronal y/o la necrosis neuronal. En una realización, la composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool se administra a un ser humano.

El linalool puede administrarse al individuo en una cantidad diaria de 0,0015 mg/kg de peso corporal a 400 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,1 mg/kg de peso corporal a 300 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 1,0 mg/kg de peso corporal a 200 mg/kg de peso corporal, y lo más preferentemente de 10,0 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal. Por ejemplo, el linalool puede administrarse al individuo en una cantidad diaria de 0,0015 mg/kg de peso corporal a 0,01 mg/kg de peso corporal, de 0,01 mg/kg de peso corporal a 0,1 mg/kg de peso corporal, de 0,1 mg/kg de peso corporal a 1,0 mg/kg de peso corporal, de 1,0 mg/kg de peso corporal a 10,0 mg/kg de peso corporal, de 10,0 mg/kg de peso corporal a 100,0 mg/kg de peso corporal, de 100,0 mg/kg de peso corporal a 200,0 mg/kg de peso corporal, de 200,0 mg/kg de peso corporal a 300,0 mg/kg de peso corporal o de 300,0 mg/kg de peso corporal a 400,0 mg/kg de peso corporal.

La composición que comprende linalool puede ser un medicamento, un producto alimenticio o un suplemento para un producto alimenticio. El suplemento puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas o un líquido, por ejemplo. El suplemento puede contener además hidrocoloides protectores (como las gomas, proteínas, almidones modificados), aglutinantes, agentes formadores de películas, agentes/materiales de encapsulación, materiales de pared/carcasa, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes tensioactivos, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas o similares), adsorbentes, transportadores, cargas, co-compuestos, agentes dispersantes, agentes humectantes, auxiliares de procesamiento (disolventes), agentes de flujo, agentes enmascaradores de sabor, agentes de carga, agentes gelificantes y agentes formadores de gel. El suplemento también puede contener aditivos, adyuvantes, excipientes y diluyentes farmacéuticos convencionales, incluyendo, pero sin limitación, agua, gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, lignosulfonatos, talco, azúcares, almidón, goma arábiga, aceites vegetales, polialquilenglicoles, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, cargas y similares.

El suplemento puede añadirse en un producto aceptable para el consumidor, como un transportador o soporte que puede ingerirse. Son ejemplos no limitantes de dichos transportadores o soportes un producto farmacéutico, una composición alimenticia y una composición para piensos. Son ejemplos no limitantes de composiciones alimenticias y de composiciones para piensos, la leche, el yogur, la cuajada, el queso, la leche fermentada, los productos fermentados basados en lácteos, los productos basados en cereales fermentados, los polvos basados en lácteos, la leche humana, los preparados lácteos para bebés prematuros, los preparados lácteos para lactantes, los suplementos orales y la alimentación por sonda.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos presentan datos científicos que desarrollan y respaldan el concepto de tratamiento o prevención del daño neuronal no inflamatorio por traumatismo cerebral e ictus.

Se utilizó un corte histológico de cerebro de ratón para estudiar el daño por mentol, linalool e icilina. El complejo amigdalóide se localiza dentro del lóbulo temporal medial en la neocorteza y amígdala. Los núcleos lateral y basolateral del complejo amigdalóide reciben información sensorial de las estructuras cortical y talámica, procesan la información, y después, la transmiten, ya sea directamente o a través del núcleo basal, al núcleo central. Para el análisis experimental de la actividad neuronal, las respuestas sinápticas del complejo basolateral se pueden suscitar eléctricamente utilizando electrodos, y se pueden medir los potenciales de acción.

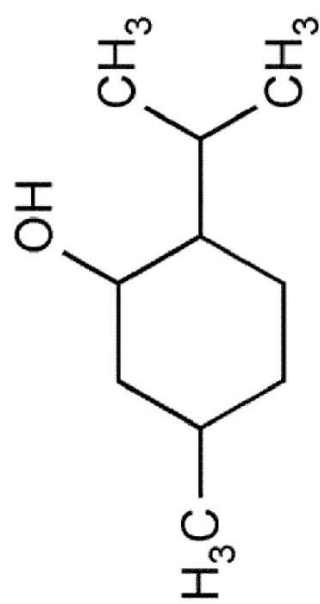
La figura 2 muestra registros en ausencia de mentol, linalool o icilina (control) y registros en presencia de mentol, linalool o icilina. Se aplicó un pulso cuadrado de 2,5 segundos a una alta despolarización del potencial de membrana (de aproximadamente -30 mV). Los registros muestran que, en presencia de los ligandos de TRPM8 a altos niveles

de despolarización, la inactivación de los canales rápidos de sodio se produce antes en relación con el control, evitando disparos neuronales adicionales.

- 5 La figura 3 muestra registros aumentando las concentraciones de gabazina, un bloqueador de GABA A, aplicada extracelularmente durante registros de 5 minutos cada uno con un periodo de reposo de 10 minutos. Como se muestra, las neuronas presentan espontáneamente ráfagas de potenciales de acción debido a descargas presinápticas masivas. La figura 4 muestra un detalle aumentado de una de las ráfagas y muestra que en una sola ráfaga pueden observarse potenciales de acción en serie. Para comparar con la figura 3, la figura 5 muestra registros en las mismas condiciones, en concreto, aumentando las concentraciones de gabazina aplicada extracelularmente durante registros
- 10 de 5 minutos cada uno con un periodo de reposo de 10 minutos, salvo que en la figura 5, el mentol 250 μ M se aplicó extracelularmente 10 minutos antes y durante la exposición de las diferentes concentraciones de gabazina. Como se ilustra en la figura, las neuronas muestran una ausencia completa o una presencia fuertemente disminuida de ráfagas espontáneas (compare la figura 5 con la figura 3).
- 15 Estos resultados experimentales demuestran que el mentol, el linalool y la icilina aumentan el umbral desencadenando un potencial de acción y, en consecuencia, aumentan la cantidad de corriente necesaria para desencadenar un potencial de acción en la neocorteza, y también interrumpen los potenciales de acción a niveles de estimulación más altos.

REIVINDICACIONES

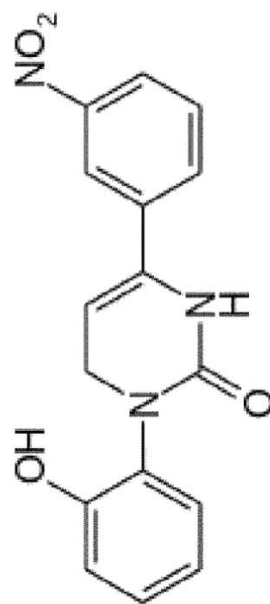
- 5 1. Una composición para su uso en el tratamiento del daño neuronal no inflamatorio por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool.
- 10 2. La composición para su uso en el tratamiento del daño neuronal no inflamatorio por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos, según la reivindicación 1, en la que la composición se selecciona del grupo que consiste en un medicamento, un producto alimenticio y un suplemento para un producto alimenticio.
- 15 3. Una composición para su uso en la prevención del daño neuronal no inflamatorio por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool.
- 20 4. La composición para su uso en la prevención del daño neuronal no inflamatorio por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos, según la reivindicación 3, en la que la composición se selecciona del grupo que consiste en un medicamento, un producto alimenticio y un suplemento para un producto alimenticio.
- 25 5. Una composición para su uso en la prevención de apoptosis neuronal no inflamatoria por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool.
- 30 6. La composición para su uso en la prevención de apoptosis neuronal no inflamatoria por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos, según la reivindicación 5, en la que la composición se selecciona del grupo que consiste en un medicamento, un producto alimenticio y un suplemento para un producto alimenticio.
- 35 7. Una composición para su uso en la prevención de necrosis neuronal no inflamatoria por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool.
- 40 8. La composición para su uso en la prevención de necrosis neuronal no inflamatoria por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos, según la reivindicación 7, en la que la composición se selecciona del grupo que consiste en un medicamento, un producto alimenticio y un suplemento para un producto alimenticio.
- 45 9. Una composición para su uso en la neuroprotección contra el daño neuronal no inflamatorio por una afección seleccionada del grupo que consiste en traumatismo cerebral, un ictus y una combinación de los mismos, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de linalool.
- 50 10. La composición para su uso según la reivindicación 9, en la que la composición es un medicamento.
11. La composición para su uso según la reivindicación 9, en la que el agente terapéutico es un producto alimenticio.
12. La composición para su uso según la reivindicación 11, en la que el producto alimenticio comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en proteínas, hidratos de carbono, grasas y combinaciones de los mismos.
13. La composición para su uso según la reivindicación 9, en la que la composición es un suplemento para un producto alimenticio.



Mentol



Linalool



Icilina

FIG 1

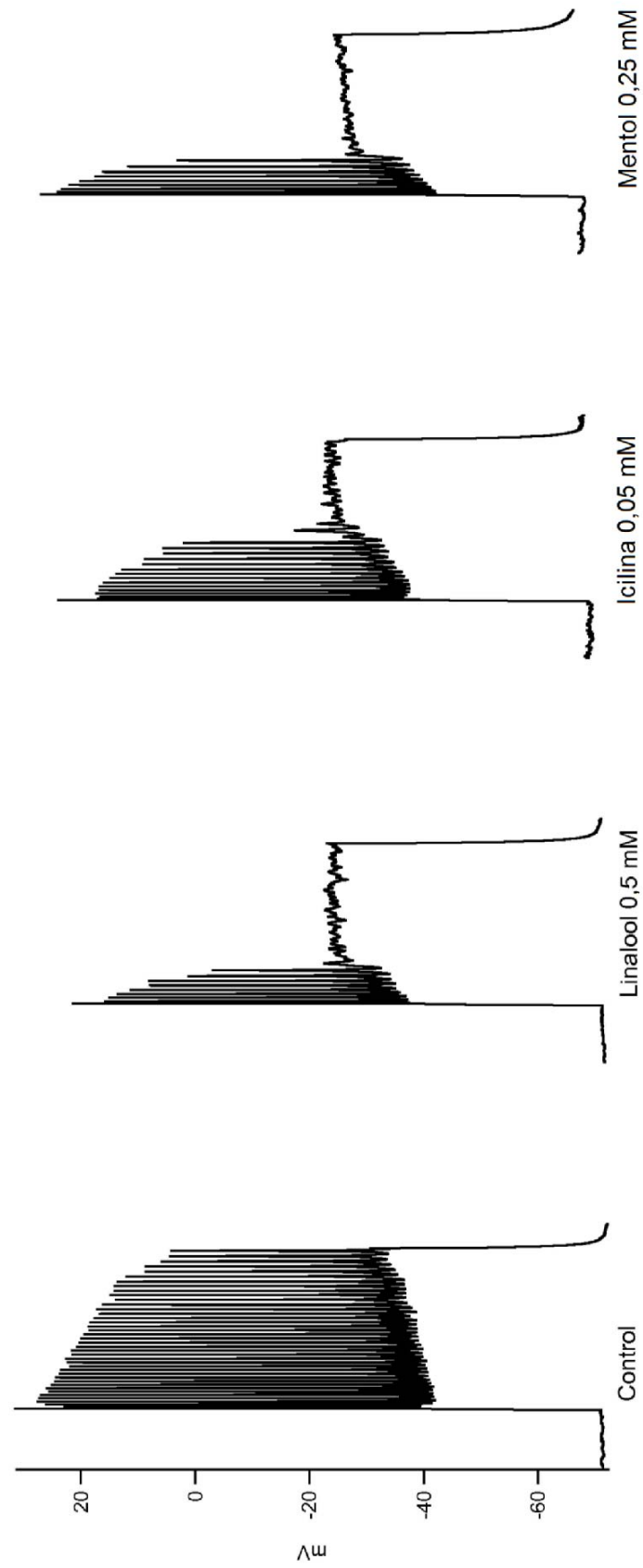


FIG 2

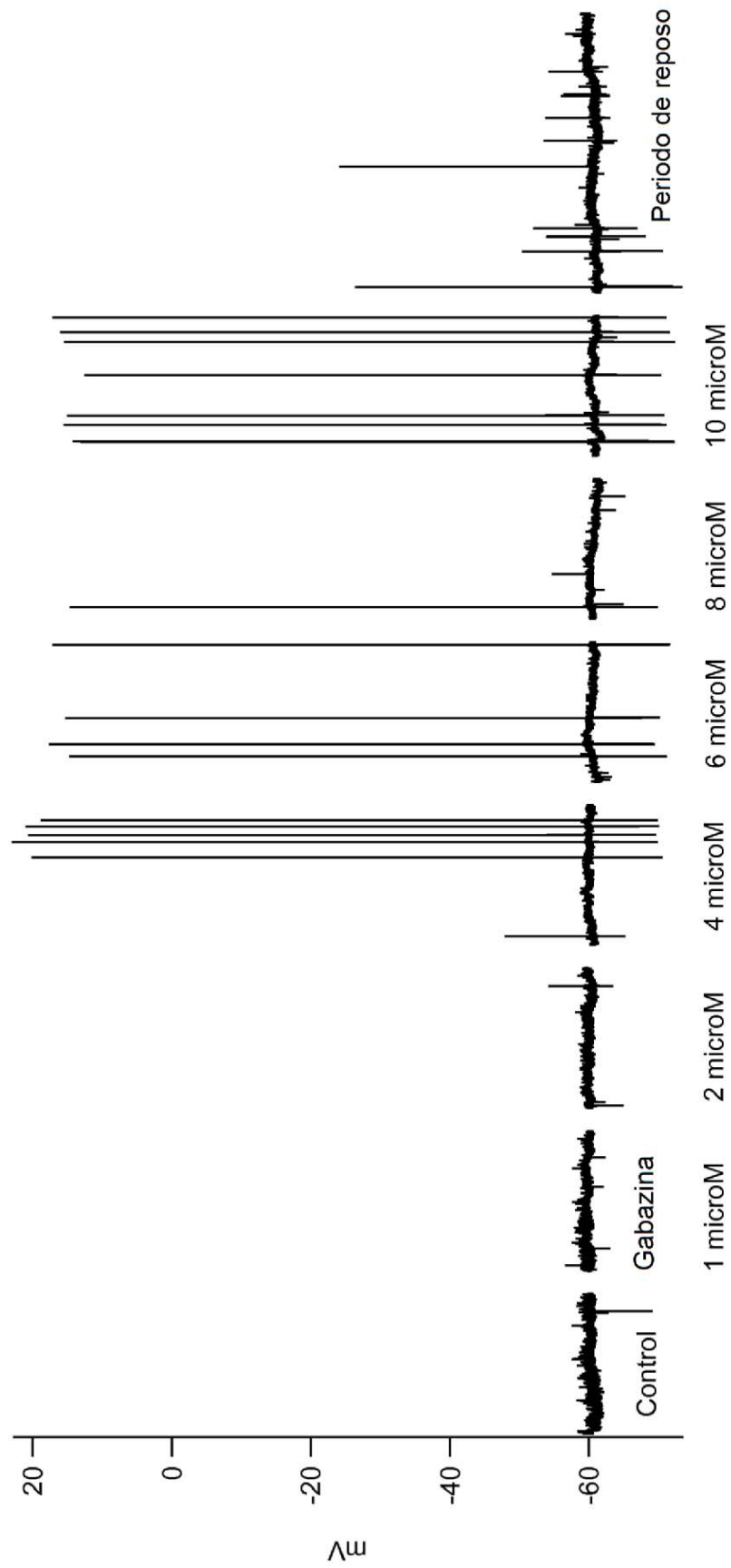


FIG. 3

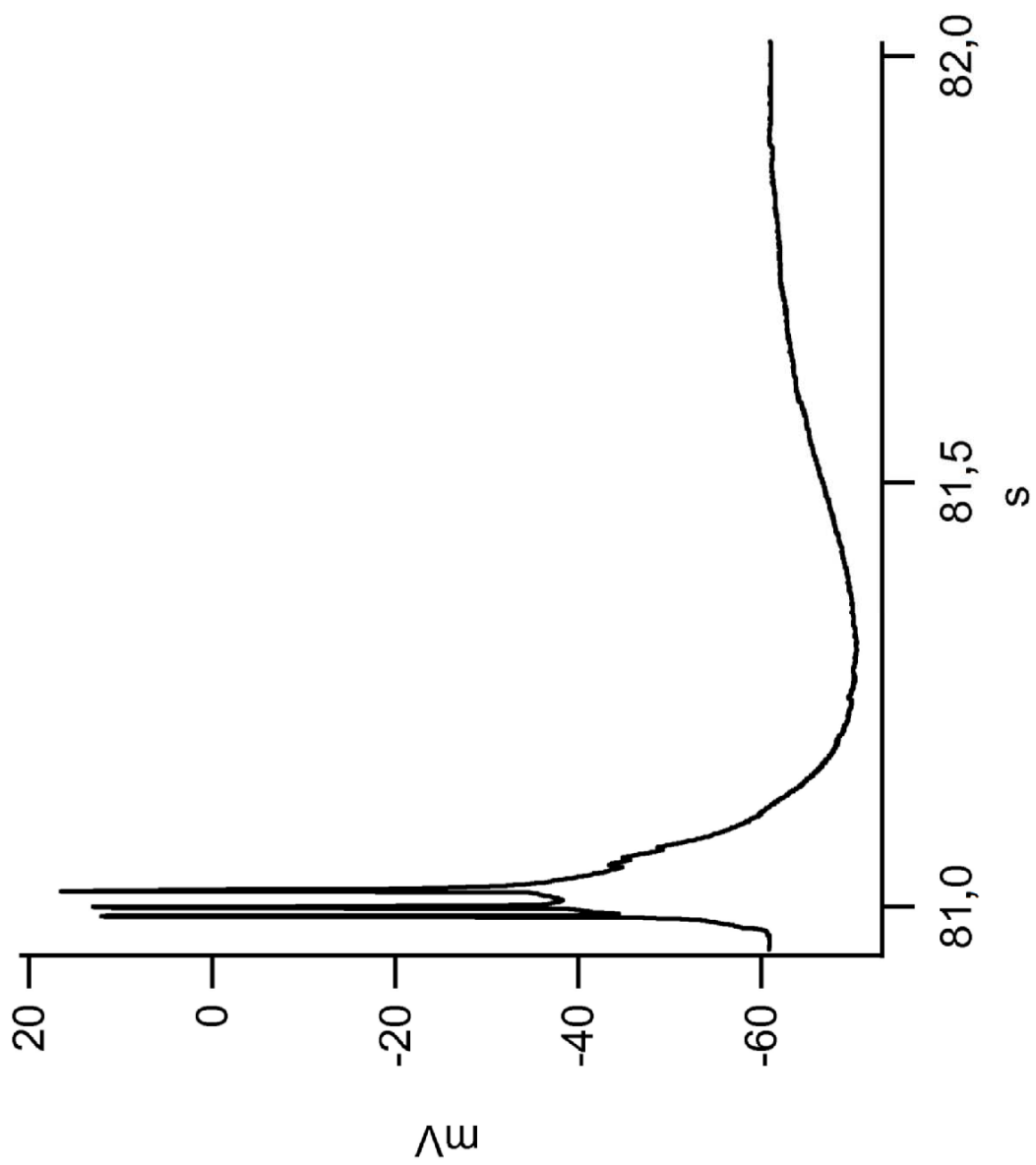


FIG. 4

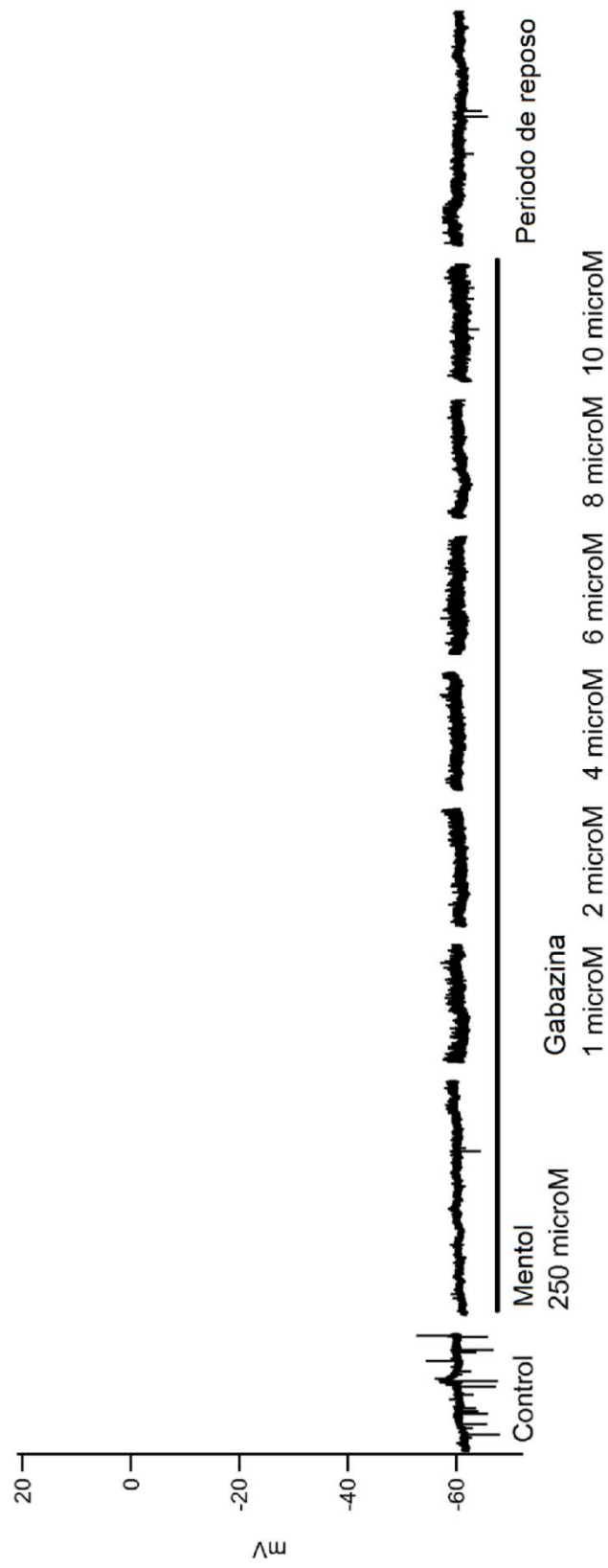


FIG. 5