



Principais Aspectos de Moléculas Bioativas Naturais e Sintéticas em Relação ao Desenvolvimento de Patentes

Main Aspects Related to Patent Development for Bioactive Natural and Synthetic Molecules

Arturo San Feliciano **DHC** 

Catedrático de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, USAL
 Academia de Farmacia de Castilla y León
 Emeritus Member of The American Chemical Society
 Soc. Argentina de Investigación en Química Orgánica
 Sociedad Química del Perú, SQP





III SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM INVESTIGAÇÕES QUÍMICO-FARMACÉUTICAS

I ENCONTRO IBERO-AMERICANO DE PLANTAS MEDICINAIS DR. MAHABIR GUPTA
 I CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

1 - Proteção do Imaterial

**2 - Patentes de Produtos Naturais
 Derivados e Análogos Sintéticos**

**3 - Elaboração de Patentes
 Grupo DOMOBIO-QF, USAL
 e perspectivas**

Modalidades da propriedade intangível

- propriedade intelectual

obras literárias, composições musicais, pinturas

- propriedade industrial

invenções, descobertas científicas e desenvolvimentos tecnológicos, **produtos**, **processos**, serviços, desenhos industriais, marcas, ...

Formas da propriedade industrial

do **produto**

da **aplicação e usos**

do **procedimento de obtenção ou uso**

Características dos patentes

Fornece ... um **monopólio temporário de aproveitamento em exclusiva**, e para um determinado território, das reivindicações na aplicação.

Deve ser **pública e registrada**.

Novidade, desconhecido ou não publicado anteriormente, EXAME de novidade.

Inventiva, avanço do estado da arte ou técnica. EXAME

Aplicável, descrição da preparação e utilização. EXAME

Protege a inovação recompensa o esforço inovador,

Transfere tecnologia da pesquisa para a indústria,
genera riqueza

Fonte de informação e disseminação do conhecimento.

Brasil: Ministério do Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)
www.inpi.gov.br

Propriedade Industrial (*histórico*)

Alvará, 28 abril 1.809 - Isenta de direitos as **matérias primas** do uso das fábricas e concede outros favores aos fabricantes e da navegação Nacional.

Decreto nº 2.682, 23 Outubro 1875 - Regula o direito que têm o fabricante e o negociante, de **marcar os productos** de sua manufactura e de seu commercio.

Lei 3129, de 14 de outubro de 1882 - Regula a **concessão de patentes** aos autores de invenção ou descoberta industrial.

Lei 16254, 19 dezembro 1923, Lei 24507, 29 junho 1934, Lei 7903, 27 agosto 1945, Lei 1005, 21 outubro 1969.

Lei 5648, de 11 de dezembro de 1970 - **LEI DE CRIAÇÃO DO INPI.**

Código da Propriedade Industrial nº 5.772/71 –
Antigo Código da Propriedade Industrial.

Convenção de Paris

A Convenção da União de Paris para proteção da propriedade industrial teve seu início sob a forma de ante-projeto, redigido em uma **Conferência Diplomática de Paris, 1880** **aprovação** definitiva do texto **6 de março de 1883**, que entrou **em vigor em 7 de julho de 1883**.

7 revisões com **modificações introduzidas no texto de 1883** **Roma**, Bruxelas (1900), Washington (1911), Haia (1925), Londres (1934), Lisboa (1958) e **Estocolmo(1967)**.

O **Brasil**, país signatário original, aderiu à **Revisão de Estocolmo em 1992**.

Legislação sobre patentes em Brasil

Lei da Propriedade Industrial nº 9.279/96 (vigor 15 maio 1997).

1ª lei que define o contexto jurídico de patentes de medicamentos no âmbito do Acordo internacional sobre **Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados com o Comércio (ADPIC-OMC; Rodada de Uruguay, Maraqueche 1994)**.

Atualizada com a Lei 10.196/01. Altera e acresce à Lei nº 9.279, incluindo:

Decreto 2.553/98 - Regulamenta artigos da lei nº 9279/96 relativos a **Patentes de interesse da Defesa Nacional**, assim como a **retribuição devida a pesquisadores de instituições públicas** pela exploração de Patentes.

Decreto 3.201/99 - Dispõe sobre a concessão, de **licença compulsória** nos casos de emergência nacional e de interesse público de que trata o art. 71 da Lei nº 9.279/96.

Decreto 4.803/03 - Dá nova redação aos arts. 1o, 2o, 5o, 9o e 10 do Decreto no 3.201/99, que dispõe sobre a **concessão, de ofício, de licença compulsória** nos casos de emergência nacional e de interesse público de que trata o art. 71 da Lei no 9.279/96.

Decreto nº 6.108, 2007, Aplicação da limitação dos direitos de patente e **licença compulsória** em casos de extrema urgência e interesse público (**SIDA-efavirenz**)

Vacinas e Fármacos anti-CoVi ?

INPI INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

<https://www.gov.br/inpi/pt-br>

Português (BR)
Español (ES)
English (EN)

Recebeu cobranças ou contatos suspeitos?

MARCAS PATENTES DESENHOS INDUSTRIAIS INDICAÇÕES GEOGRÁFICAS PROGRAMAS DE COMPUTADOR TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS CONTRATOS DE TECNOLOGIA E DE FRANQUIA ACADEMIA DO INPI

ASSISTENTE VIRTUAL

Acesso Rápido

SISTEMAS DE PI

INFORMAÇÕES ÚTEIS

Cadastro no e-INPI

Pesquisa por Processos de Propriedade Industrial

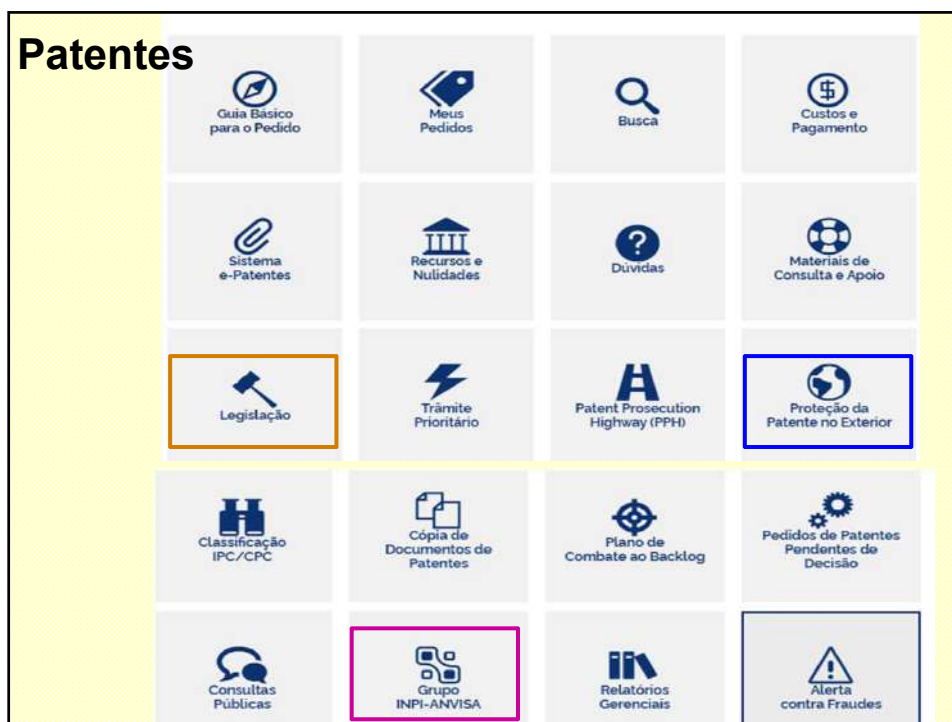
Revista da Propriedade Industrial

Custo do Serviço e Pagamento

Petição Eletrônica

Plataforma de Atendimento

ASSISTENTE VIRTUAL



Leis

Lei nº 9.279 de 14-05-1996

Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial.

Lei nº 10.196 de 14-02-2001

Altera e acresce dispositivos à Lei nº 9.279, e dá outras providências.

Lei nº 13.123 de 20-05-2015

Regulamentos derivados do art. 225 da **Constituição Federal** e da **Convenção sobre Diversidade Biológica**, promulgada pelo Decreto nº 2.519, de 16-03-1998; dispõe sobre o **acesso ao patrimônio genético**, sobre a proteção e o acesso **ao conhecimento tradicional associado** e sobre **a repartição de benefícios** para conservação e **uso sustentável da biodiversidade**; **revoga** a Medida Provisória no 2.186-16, de 23 de agosto de 2001; e dá outras providências.

Portaria INPI nº 34 (01-04-2022). Diretrizes de Exame

Regula a exigência preliminar do pedido de patente de invenção depositado e pendente de exame, com o **aproveitamento das buscas realizadas em outros países, Organizações Internacionais ou Regionais**.

1 - Proteção do Imaterial

2 - Patentes de Produtos Naturais
Derivados e Análogos Sintéticos

3 - Elaboração de Patentes
Grupo DOMOBIO-USAL
e perspectivas

¿O que são **Produtos Naturais** e **Derivados** ?

Planta?, **Planta desecada?**,

Extrato?, **Fração?**, **Componente isolado puro?**

- **Planta Medicinal**, droga vegetal...

extrato ativo, ou infusão, ou fração,...

FITOFÁRMACOS

Uso direto ou semidireto (ii MISTURAS !!)

caracterización e registro

- **Componente isolado puro** “**Composto Natural**”

... derivados obtidos por transformação
química do composto natural e/ou análogos
obtidos por síntese, ...

FÁRMACOS

caracterización e registro

¿Quais **Productos Naturales** e **Derivados** son **patenteáveis**?

Planta?	NO
	Sim, se for descoberto um novo uso
Planta seca o ressecada?	NO
	Sim, se o método de secagem for decisivo
Extrato?	NO
	Sim, se o desempenho melhorar o suficiente
Fração?	PODE
	Sim, se definida como fração útil
Componente?	PODE
	Sim, SEMPRE !, si tiver uma nova estrutura, mesmo com estrutura conhecida, caso seja descoberto um novo uso ...
	... mais...

.... Devemos sempre ter presente que:

As plantas reconhecidas pela Medicina Tradicional
... tendem a apresentar muitas utilizações mencionadas ou descritas y resulta difícil, descobrir o propor **novas aplicações para elas.**

Qualquer **nova utilidade terapêutica** deve ser comprovada, por meio da **validação farmacotoxicológica (atividade e segurança).**

A maioria delas são usadas como macerados, infusões ou licores, e não é comum utilizar outros meios de extração seletiva.

Em muitos casos os **componentes ativos** de espécies diferentes são os mesmos

... NO ENTANTO,

...

- Poderia tratar-se de uma **subespécie o variedade** da planta, não reconhecida o não utilizada anteriormente.
- Que mesmo sendo a mesma espécie, por causa do lugar do desenvolvimento, ou das condições ecológicas ou ambientais, ou de cultivo, apresente um **perfil de composição ou umas proporções suficientemente diferentes (demonstrar) o algum componente ativo diferente (demonstrar)**.
- Que foram realizadas algumas manipulações físicas, orientadas a **eliminar componentes inativos o indesejáveis** do extrato. O que aumentaria a potência por unidade de massa do produto.

... em resumo, **PODERIA-SE DIZER** que:

- A patenteabilidade de uso de uma **espécie medicinal** ou dos seus produtos de manipulação simples, **É MUITO IMPROVÁVEL**, mas pode depender do país onde se deseja obter a proteção, e da extensão que se quer cobrir.
- O Patente de um **composto natural de ESTRUTURA NOVA**, é **FACILMENTE RECONHECÍVEL** em qualquer área geográfica e é mesmo assim para o composto de **ESTRUTURA CONHECIDA**, para o qual descobre-se **uma nova utilidade**
- Os **DERIVADOS E ANÁLOGOS** de uma **substância patentada** podem tornar-se patenteáveis, se a **diferença estrutural** é substancial, ou **cambia ou melhora a bioatividade** notavelmente, **na opinião dos peritos avaliadores** de ambos os aspetos.

Também é verdade que:

A grande maioria dos **Compostos Naturais**, que estão atualmente em uso terapêutico direto, ... ou nunca foram patenteados, ou já tenham passado ao “DOMÍNIO PÚBLICO” ...

... E só ficam fora destas situações, aqueles compostos cuja **identidade estrutural / atividade** fora estabelecida / **demonstrada** mais recentemente.

... **Exemplos:**

patentes de Taxol, Zidovudina,...

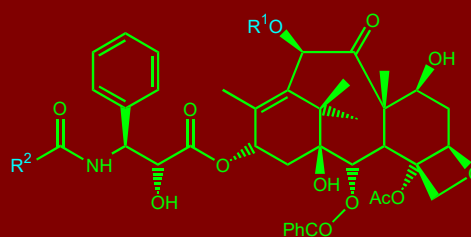
**Natural Products derived drugs
approved for Clinical Use**

PACLITAXEL (Taxol)

R¹ = Ac, R² = Ph

DOCETAXEL (Taxotere)

R¹ = H, R² = O-*t*-Bu

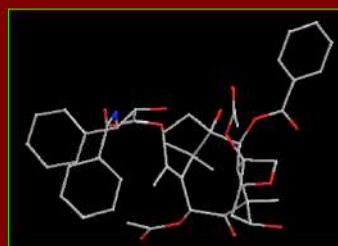


***Taxus brevifolia*, 1972**

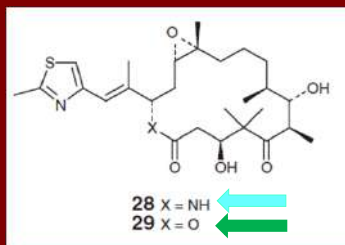
MDR ovarian cancer

1993, USA;

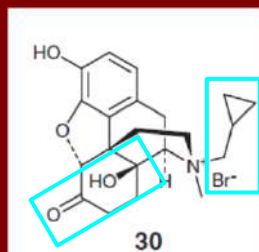
1995, FRANCIA ...



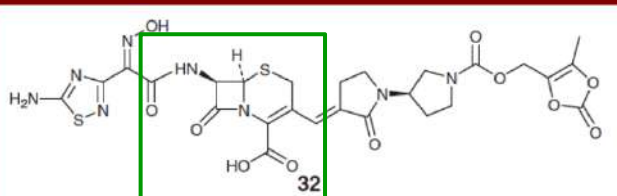
Natural Products & derived drugs approved for Clinical Use



ixabepilone 28 (Ixemprat)
epothilone B, 2007, oncology



methylnaltrexone 30 (Relistort)
morphine / thebaine
2008, opioid-induced constipation



ceftobiprole medocartil
32 (Zefterat),
cephalosporin C
2008, antibacterial

1 - Proteção do Imaterial

2 - Patentes de Produtos Naturais
Derivados e Análogos Sintéticos

3 - Elaboração de Patentes
Grupo DOMOBIO-QF, USAL
e perspectivas



PATENTES

Productos Naturales y Derivados del grupo

DOMOBIO, QF-USAL



Departamento de Ciencias Farmacéuticas
Área de Química Farmacéutica
Facultad de Farmacia
Universidad de Salamanca. España

Algunos Ejemplos de PATENTES sobre:

-- Productos Naturales

- 1 Fracción útil de *Sabal serrulata* (Lab. Madaus)
- 2 Compuesto útil de *S. marginatum* (Cia. Esp. Est.)

-- Derivados y Análogos (PharmaMar S.A.)

- 3 Derivados cyclolignánicos
- 4 Meroterpenoides quinónicos

-- Nuevo uso terapéutico (Helmprost)

- 5 Ácido Acetilsalicílico

WO 2008059014 A2, EP2007062381, WO 01 28576 A1; EP527101-A;
 EP527101-A1; ES2034888-A1; JP5194250-A; US5284873-A;
 ES2034888-B; WO 2007/010307 A1; GBP 290464; EP711765 B1;
 GBP 07134.2; BR 9422946.5; ES 9500096; EP711765-A1;
 AU9537846-A; ZA9509665-A; CA2162760-A; JP8225534-A;
 BR9505178-A; US5739114-A; NZ280455-A; MX198996-B;
 EP711765-B1; DE69531586-E; EP711765-B9; ES2206481-T3;
 US5739114-C1; IL 115982-A; AU9965472-A; AU748086-B;
 EP711767-A; EP711767-A1; AU9537845-A; ZA9509662-A;
 CA2162761-A; JP8269041-A; BR9505177-A; US5747529-A;
 NZ280456-A; US5834507-A; EP711767-B1; DE69511993-E;
 IL 115981-A; ES2139850-T3; MX197847-B; CA2162761-C;
 AU9965471-A; AU749692-B; WO9604230-A; EP731078-A;
 WO9604230-A1; ES2083924-A1; EP731078-A1; ES2083924-B1;
 ES2100124-A1; JP10502094-W; ES2100124-B1; US5744623-A;
 EP731078-B1; DE69525926-E; JP3927232-B2;...

1 Fracción útil de *Sabal serrulata*





Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Publication number: **0 527 101 A1**

EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application number: 9250088.7

Date of filing: 09.07.92

Priority: 11.07.91 ES 9101710

Date of publication of application:
10.02.93 Bulletin 93/06

Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Int. Cl.⁵ **A61K 35/78**

Applicant: LABORATORIOS
MADAUS-CERAFARM, S.A.
Foc, 68-82
E-08004 Barcelona(ES)

Inventor: Salinero Rodero, Miguel Angel
G mez de Liano, 6
E-37300 Penaranda (Salamanca)(ES)
Inventor: Sevilla Toral, Angeles
Rodriguez Fabrés, 21 3 B
E-37005 Salamanca(ES)
Inventor: Miguel del Corral, José
Paseo de Canalajas, 88, 6 E

<p>(2) Date of filing: 09.07.92</p>	
<p>(3) Priority: 11.07.91 ES 9101710</p> <p>(4) Date of publication of application: 10.02.93 Bulletin 93/06</p> <p>(5) Designated Contracting States: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE</p>	<p>(7) Applicant: LABORATORIOS MADAUS-CERAFARM, S.A. Foc, 68-82 E-08004 Barcelona(ES)</p> <p>(12) Inventor: Salinero Rodero, Miguel Angel G mez de Liano, 6 E-37300 Penaranda (Salamanca)(ES) Inventor: Sevilla Toral, Angeles Rodriguez Fabrés, 21 3 B E-37006 Salamanca(ES) Inventor: Miguel del Corral, José Paseo de Canalejas, 88, 6 E E-37001 Salamanca(ES) Inventor: Montero G mez, José Regato del Anis, 19, 3 A E-37006 Salamanca(ES) Inventor: San Feliciano Martin, Arturo Girasoles, 37 E-37009 Santa Marta (Salamanca)(ES) Inventor: San Roman del Barrio, Luis Mirlo, 8 E-37009 Santa Marta (Salamanca)(ES) Inventor: Poch Gabarr , José Antonio Bruc, 168, 5 -1a E-08037 Barcelona(ES) Inventor: Manes Armengol, Antonio Valencia, 299, 2 -3a E-08009 Barcelona(ES)</p> <p>(24) Representative: Ferregüela Colon, Eduardo Agricultura, 99 E-08019 Barcelona(ES)</p>

<p>EP 0 527 101 A1</p>	<p>Inventor: San Feliciano Martin, Arturo Girasoles, 37 E-37009 Santa Marta (Salamanca)(ES) Inventor: San Roman del Barrio, Luis Mirlo, 8 E-37009 Santa Marta (Salamanca)(ES) Inventor: Poch Gabarr , José Antonio Bruc, 168, 5 -1a E-08037 Barcelona(ES) Inventor: Manes Armengol, Antonio Valencia, 299, 2 -3a E-08009 Barcelona(ES)</p> <p>(24) Representative: Ferregüela Colon, Eduardo Agricultura, 99 E-08019 Barcelona(ES)</p>
	<p>(54) New pharmaceutical compositions derived from acid fraction of the lipid extracts of sabal serrulata, with antagonistic adrenergic effect and method to obtain these compositions. TITULO</p> <p>(57) The new compositions of the invention are formed by the total acid fraction obtained by alkali hydrolysis of the lipid extracts of the fruit of Sabal serrulata. Said compositions have an effective adrenergic antagonist action and a complementary antiinflammatory action, together with a high degree of innocuity and slight side effects, making its use highly effective for combatting prostate affections and, more particularly, benign hypertrophy of the prostate.</p> <p style="text-align: right;">resumen</p>

Fracción útil de *Sabal serrulata* (US Patent office)

New Pharmaceutical composition based on the acid fraction of lipid extracts from *Sabal serrulata*, with adrenergic antagonist activity, and method of preparing said composition

Patent No.:	US5284873	Also published as:
Publication date:	1994-02-08	
Inventor:	SALINERO-RODERO MIGUEL-ANGEL (ES); SEVILLA-TORAL MA-ANGELES (ES); MIGUEL-DEL-CORRAL JOSE-MA (ES); MONTERO-GOMEZ MA-JOSE (ES); SAN-FELICIANO-MARTIN ARTURO (ES); SAN-ROMAN-DEL-BARRIO LUIS (ES); POCH-GABARRO JOSE-ANTONIO (ES); MANES-ARMENGOL ANTONIO (ES)	EP0527101 (A1) JP5194250 (A) ES2034888 (A1)
Applicant:	MADAUS CERAFARM LAB (ES)	
Classification:		
international:	A61K31/20	
europaean:		
Application N.	US19920911613 19920710	
Priority No.	ES19910001710 19910711	

Abstract of US5284873

The new compositions of the invention are formed by the total acid fraction obtained by alkali hydrolysis of the lipid extracts of the fruit of *Sabal serrulata*. Said compositions have an effective adrenergic antagonist action and a complementary antiinflammatory action, together with a high degree of innocuity and slight side effects, making its use highly effective for combatting prostate affections and, more particularly, benign hypertrophy of the prostate.

Fracción útil de *Sabal serrulata*

Apartados del Documento EP0527101

Título,
Objeto,
Estado del Conocimiento,
Resumen,
Descripción (ejemplos),
reivindicaciones

Fracción útil de *Sabal serrulata*

Objeto:

The present invention relates to new compositions having pharmacological applications with an alpha-adrenergic antagonistic action, consisting of a mixture of fatty acids which may be obtained by alkali hydrolysis of the lipid extracts of the *Sabal serrulata* fruit, as well as a process for the preparation thereof.

Descripción (química):

As said above, the total acid fraction (TAF) which may be obtained from the lipid extracts of *Sabal serrulata* is formed essentially by the ensemble of the free fatty acids plus the fatty acids from ester hydrolysis.

The TAF of the invention is a yellowish oily insoluble in water but soluble in...

...physical and chemical properties:

Density, ...Weight lossRefractive index ...Saponification number...Acid number... Iodine number...

Fatty acid content (GC_MS): TABLE: 98%

Caprylic... /...Linolenic...Eicosenoic (0.01 - 0.2%)

The extract contains further other minor components such as:

Unsaponifiables: less than 0.5%; Esters: less than 0.1%; Sterols: less than 0.2%

Aliphatic alcohols: less than 0.1%

The process of preparing the TAF consists essentially of preparing an essentially lipid extract of the fruit of the *Sabal serrulata*, followed by saponifying the extract in an alkali aqueous medium, removing the unsaponifiables by solvent extraction and, after releasing the fatty acids from the alkali salts thereof by addition of acid to an appropriate pH, extracting the total acid fraction with an appropriate solvent, followed by purification by removal of the solvent and decolouring the oily residue.

Descripción (farmacológica):

The **alpha-adrenergic antagonistic** action has been checked by **organ bath** tests, noradrenaline,...., using tissuesvas deferens... rabbit and guinea pig urethra,... **human prostate gland**

the alpha-blocking action of the **TAF** is **non competitive**,means a **reduction of undesirable side effects**, such as hypotensive effects proper to the competitive antagonists.

...the action of the TAF is **dose dependent**...

...the alpha-adrenergic receptor blocking action is **fundamentally associated to the acid fraction** of the *Sabal serrulata* lipid extract, since **neither the esterified fraction nor the unsaponifiable fraction have any significant activity** in this respect.

It has also been shown experimentally that the **TAF** has a marked **antiinflammatory effect !!***!!** which, together with its adrenergic antagonistic effectiveness, makes it **particularly efficacious for combatting the symptomatology of benign hypertrophy of the prostate.**

Ejemplos (6):

1. A reactor provided with stirrer was charged with 100 kg of ground *Sabal serrulata* fruit. 1,000 litres...../.....The residue was finally dried at a reduced pressure of 15 mm Hg, at 60 DEG C, until the last traces of solvent were removed, leaving 7 to 11 kg of purified total acid fraction having physical and chemical properties similar to those mentioned in the description.


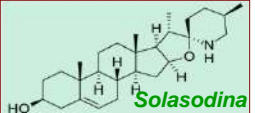
2. A sufficient amount of noradrenaline to provoke the maximum degree of contraction of the rat *vas deferens*...../..... were compared with a control to which the acid fraction had not been added and with a sample of the **unsaponifiable fraction (UF)** of the *Sabal serrulata* lipid extract.

The values obtained, representing the statistical mean of various tests, are given in the following Table

Sample	/	Concentration (mg/mL)	/	Emax (%)
Control	/	---	/	100.0
UF	/	0.8	/	95.0
TAF	/	0.4	/	84.2
TAF	/	0.8	/	41.5

Reivindicaciones:

1. Pharmaceutical compositions which may ... **total acid fraction (TAF)**, characterized by **containing** ... Caprylic ...Eicosenoic (0.01 - 0.2%)...
2. The pharmaceutical compositions of claim 1, characterized in that they have the following **physico-chemical properties**....
3. Pharmaceutical preparations having an **antiprostate activity**, characterized in that they contain as one of the active ingredients the compositions of claim 1.
4. Pharmaceutical preparations having **antiinflammatory action**, characterized in that they contain as one of the active ingredients the compositions of claim 1.
5. **A process for the preparation** of the total acid fraction saponified in an alkali aqueous medium, ...the unsaponifiable fraction is removed .
6. The process of claim 5, characterized in that the lipid extract is obtained subsequent extraction thereof with 96 vol% ethanol.
7. The process of claim 5, characterized in that the total acid fraction ... contains **less than 0.5 wt% of unsaponifiables** and less than 0.1 wt% of fatty acid esters.

Compuesto útil de <i>S. marginatum</i>		
MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA Registro de la Propiedad Industrial		(10) ES (11) NUMERO 483726 (12) A1 (13) FECHA DE PRESENTACION 29-8-79
 AH ESPAÑA	PATENTE DE INVENCION	Concedido al Registro de acuerdo con el artículo 17 de la Ley de Patentes de 1984 y el artículo 17 de la Ley de Patentes de 1984, teniéndose como memoria adjunta.
A1 483.726 — C 07 J 21/00		
(14) PRIORIDADES: (15) NUMERO	(16) FECHA	(17) PAIS
		 Solasodina
(18) FECHA DE PUBLICACION	(19) CLASIFICACION INTERNACIONAL C 07 J 21/00, 43/00	(20) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(21) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UN COMPUESTO ORGANICO A PARTIR DE MATERIA VEGETAL.		

Compuesto útil de *S. marginatum*

25 El alcaloide SOLASODINA se encuentra combinado con azúcares de naturaleza diversa formando glicósidos: solasodina, solanargina, etc. En el proceso de hidrólisis se rompe esta unión quedando libre el alcaloide. El mayor contenido en alcaloides se encuentra en el fruto pudiendo alcanzar hasta un 1% sobre peso de fruto en el S. Marginatum y un 0,5% en el S. Sodoneum. En los tallos jóvenes y hojas su contenido es inferior.

10 En el proceso según la presente invención este problema queda resuelto al "refinar" el extracto acuoso con un hidrocarburo que en una extracción liq. liq. nos elimina la mayoría de estas impurezas.

Compuesto útil de *S. marginatum*

En resumen, la Patente de Invención que se solicita debiera recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 **1** 1.- PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UN COMPUESTO ORGANICO A PARTIR DE MATERIA VEGETAL, caracterizado porque dicho compuesto orgánico es la solasodina obtenida por hidrólisis de los glicósidos contenidos en una pulpa o materia
30 vegetal fina compuesta por hojas, bayas y tallos de la planta Solanum Marginatum.

5 **2...** aracterizado porque la extracción del glicósido puede realizarse en continuo o discontinuo empleandose agua o acetona-agua en todas sus proporciones como disolvente, y por-

Compuesto útil de *S. marginatum*

3...

anteriores, caracterizado porque una vez separados los glicósidos del extracto acuoso por alcalinización del medio y centrifugados, el precipitado resultante húmedo, se somete a hidrólisis en un medio compuesto por acetona-agua.

7...

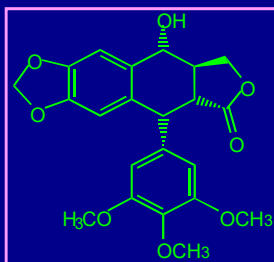
7.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UN COMPUESTO ORGANICO A PARTIR DE MATERIA VEGETAL.

Derivados y Análogos

Derivados cyclolignánicos Meroterpenoides quinónicos



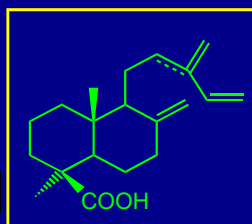
Sabinas



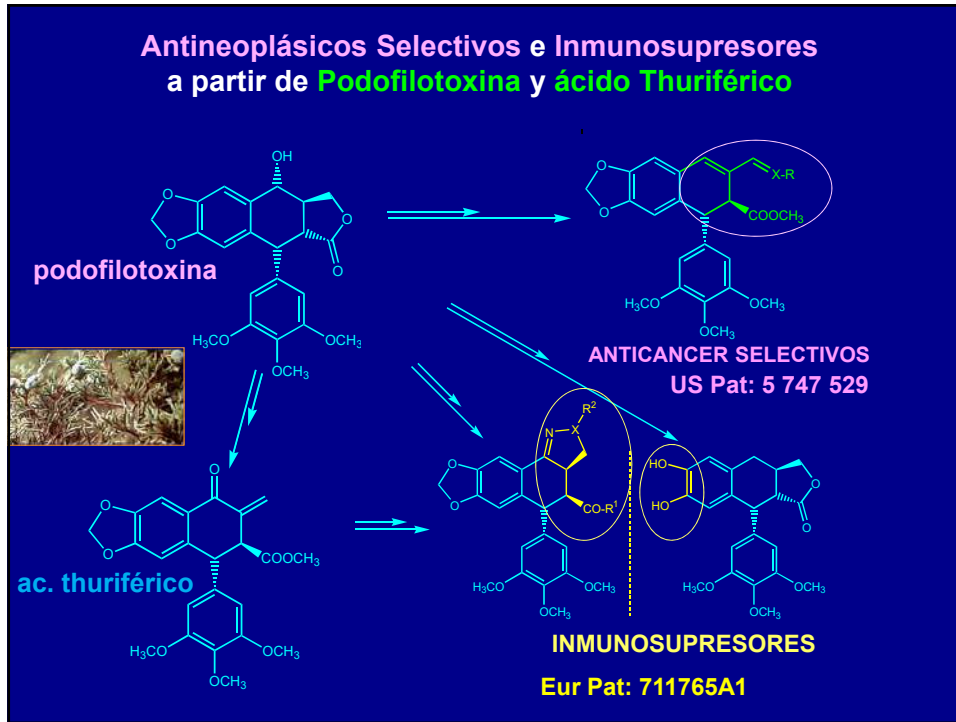
PODOFILOTOXINA,
OTROS LIGNANOS,
TERPENOIDES



Enebro



ACIDOS COMUNICOS,
ACIDOS PIMARICOS,
OTROS TERPENOIDES



Antineoplásicos Selectivos e Imunosupresores a partir de Podofilotoxina y ácido Thuriférico

(19)  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) EP 0 711 767 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention of the grant of the patent: 06.09.1999 Bulletin 1999/36

(21) Application number: 95306101.5

(22) Date of filing: 13.11.1995

(54) **Antineoplastic cyclolignan derivatives**
Antineoplastische Cyclolignan-Derivate
Dérivés antineoplastique de cyclolignane

(84) Designated Contracting States: BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE

(30) Priority: 14.11.1994 GB 9422946

(43) Date of publication of application: 15.05.1996 Bulletin 1996/20

(73) Proprietor: UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
E-37007 Salamanca (ES)

(72) Inventor:



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
Ministério da Indústria, do Comércio e do Turismo
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 9505177-5 A**

(22) Data de Depósito: 14/11/95

(43) Data de Publicação: 28/10/97 (RP1 1404)

(61) Int. Cl.: C07D 317/70
A61K 31/36

INPI
G E D I N
AGÊNCIA NACIONAL
DE PROPRIEDADE
INDUSTRIAL

(56) (44) Título: Derivados de ciclolignan antineoplásicos.

(30) Prioridade Unionista: 14/11/94 GB 9422946 5

(71) Depositante(s): Universidad de Salamanca (ES)

(72) Inventor(es): Maria Gordaliza, María Angeles Castro

(74) Procurador: Tavares & Cía

(57) RESUMO: Patente de invenção para "DERIVADOS DE CICLOLIGNAN ANTINEOPLÁSTICOS". Derivados de ciclolignan são da fórmula (I), em que: Ar é 3, 4, 5-substituído ou 4-hidroxi-3,5-dietoxifenilo; X é um átomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, um grupo acetila, ou um grupo alquilamino "C(R²)₂NH"; Y é um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, alquila, (pH) hidroalquila, arila, hidroarila, alquila, amina, monoalquilamino, dietilamino, (pOH) hidroalquilamino, acetamido, amina ou acetamido, ou grupo Y está ausente; Z é um grupo alquila, hidroalquila, amina, carbonil, alcóilcarbonila ou arilcarbonila; e as linhas tracejadas indicam um duplo ligação localizada na posição ou 3" ou

(19) **Euro-peisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) **EP 0 711 765 A1**

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication: 15.06.1996 Bulletin 1996/06
 (21) Application number: 88205102.3
 (22) Date of filing: 13.11.1988

(63) Int. Cl.⁴: C07D 307/92, C07D 493/04, C07D 491/04, C07D 498/04, A61K 31/355, A61K 31/415, A61K 31/42
 // C07D 307/00, 317/00, 307/00, (C07D 491/04, 317/00, 231/00), (C07D 493/04, 317/00, 231/00)

<p>(84) Designated Contracting States: BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE</p> <p>(50) Priority: 14.11.1984 GB 9422947</p> <p>(71) Applicant: UNIVERSIDAD DE SALAMANCA E-37007 Salamanca (ES)</p> <p>(72) Inventors: Gordaliza, Marina E-37007 Salamanca (ES) Castro, María Angeles E-37007 Salamanca (ES)</p> <p>(54) Immunosuppressive cyclolignan derivatives</p> <p>(57) immunosuppressive cyclolignan derivatives are provided of formula (I) or (II):</p>	<p>• San Feliciano, Arturo E-37007 Salamanca (ES) • del Corral, Jose Maria Miguel E-37007 Salamanca (ES) • Lopez, Maria Luisa E-37007 Salamanca (ES) • Feliciano, Glynn T. Theresa Mar & A. E-28970 Tres Cantos, Madrid (ES)</p> <p>(74) Representative: Ruffes, Graham Keith MA PMS & CLERK 57-60 Lincoln's Inn Fields London WC2A 3LS (GB)</p>
--	--

in which R¹ is hydrogen, hydroxy, ethoxy, propyl and pentyl; hydroxyethyl, allyl, vinyl, cyclopropyl and P¹ form a group (CH₂)_n; R² is hydrogen, alkyl, allyl, n-alkoxy, hydroxyethyl, hydroxyethyl, vinyl, cyclopropyl, ethoxy, cyclopropyl, n-alkoxy, carbonyl, P¹ when absent is hydrogen, alkyl, allyl, vinyl, cyclopropyl, vinyl, n-alkoxy or thioalkoxy; P¹ is alkyl, hydroxyethyl, hydroxyethyl, vinyl, cyclopropyl, ethoxy or n-alkoxy; Ar is a 2,4,5-trihydroxyphenyl or 4-hydroxy-3,5-dialkoxyphenyl; and X is a substituent or oxygen.

(I)

(II)

(11) (21) **PI 9505178-3 A** (81) Int. Cl.⁸:
C07D 231/54
C07D 261/20
C07D 307/92
A61K 31/54
A61K 31/415

(22) Data de Depósito: 14/11/85
 (43) Data de Publicação: 28/04/97 (RPI 1464)

INPI
SECRETARIA NACIONAL
DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(54) Título: Derivados de ciclolignan immunosupresivos.

(30) Prioridade Unionista: 1411104 GD 9422947.3

(71) Depositante(s): Universidad de Salamanca (ES)

(72) Inventor(es): Marina Gordaliza; Maria Angeles Castro; Arturo San Feliciano; Jose Maria Miguel del Corral; Maria Luisa Lopez; all of Salamanca; Glynn T. Fairecloth, Madrid, all of Spain

(74) Procurador: Toussie & Cia

Antineoplásicos Selectivos e Inmunesupresores a partir de Podofilotoxina y ácido Thuriférico

United States Patent [19]
Gordaliza et al.

US005739114A

[11] **Patent Number:** **5,739,114**
 [45] **Date of Patent:** **Apr. 14, 1998**

[54] **IMMUNOSUPPRESSIVE CYCLOLIGNAN DERIVATIVES**

[75] Inventors: **Marina Gordaliza; Maria Angeles Castro; Arturo San Feliciano; Jose Maria Miguel del Corral; Maria Luisa Lopez**, all of Salamanca; **Glynn T. Fairecloth**, Madrid, all of Spain

[73] Assignee: **Universidad de Salamanca**, Salamanca, Spain

[21] Appl. No.: **558,127**
 [22] Filed: **Nov. 13, 1995**

[30] **Foreign Application Priority Data**
 Nov. 14, 1994 [GB] United Kingdom 9422947

[51] **Int. Cl.⁶** **A61K 31/34; C07D 307/77; C07D 307/92**

[52] **U.S. Cl.** **514/22; 514/468; 549/299**

[58] **Field of Search** **514/22, 468; 549/299**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS			
4,567,253	1/1986	Durst et al.	536/18.1
4,644,072	2/1987	Vyas et al.	549/433
FOREIGN PATENT DOCUMENTS			
3612278 A1	10/1986	Germany	
WO 86/04062	7/1986	WIPO	

OTHER PUBLICATIONS

Hartwell and Schrecker, "The Chemistry of Podophyllum", *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, pp. 84-166, 1957.

Terada et al., "Antitumor Agents. I. DNA Topoisomerase II

Forsey et al., "Comprehensive Synthetic Route to Eight Diastereomeric Podophyllium Lignans", *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 54, No. 18, 1 Sep. 1989, pp. 4280-4290.

Gordaliza et al., "Antineoplastic and antiviral activities of podophyllotoxin related lignans", *Chemical Abstracts*, vol. 120, No. 19, Abstract No. 120: 235425c, (May 9, 1994).

Gordaliza et al., "Antineoplastic and Antiviral Activities of Podophyllotoxin Related Lignans", *Arch Pharm.*, vol. 327, No. 3, 1994, pp. 175-179.

Terada et al., "Antitumor Agents. I. DNA Topoisomerase II Inhibitory Activity and the Structure Relationship of Podophyllotoxin Derivatives as Antitumor Agents", *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 40, No. 10, Oct. 1992, pp. 2720-2727.

Thurston et al., "Antitumor Agents. 100. Inhibition of Human DNA Topoisomerase II by Cytotoxic Ether and Ester Derivatives of Podophyllotoxin and α-Peltatin", *Journal of Medical Chemistry*, vol. 32, No. 3, Mar. 1986, pp. 604-608.

Primary Examiner—Johann Richter
Assistant Examiner—Jane C. Oswecki
Attorney Agent, or Firm—Ernest V. Linek

[57] **ABSTRACT**

Immunosuppressive cyclolignan derivatives are provided of formula (I) or (II):


(I)


(II)

... Continuación

(09) 日本国特許庁 (J P) (12) 公開特許公報 (A) (11) 特許出願公開番号 特開平8-269041 <small>(43) 公開日 平成8年(1996)10月15日</small>	(1) 特許出願公開番号 特開平8-225534 <small>(43) 公開日 平成8年(1996)9月5日</small>		
(51) Int.Cl. C 0 7 D 31/70 A 6 1 K 31/335	識別記号 庁内整理番号 ADU F I C 0 7 D 31/70 A 6 1 K 31/335 ADU	技術表示箇所 F I C 0 7 D 231/54 A 6 1 K 31/34 31/415 31/42 C 0 7 D 201/20	開特許公報 (A) (1) 特許出願公開番号 特開平8-225534 <small>(43) 公開日 平成8年(1996)9月5日</small>
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 7 頁)		審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 6 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号 特開平7-26904 (22) 出願日 平成7年(1995)11月14日 (31) 優先権主張番号 9 4 2 2 9 4 6 . 5 (32) 優先日 1994年11月14日 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)	(71) 出願人 595160581 ユニバーシダッド・デ・サラマンカ UNIVERSIDAD DE SALAMANCA スペイン国、37007 サラマンカ (番地なし) (72) 発明者 マリナ・ゴルダリサ スペイン国、37007 サラマンカ、ユニヴ アーシティ・オブ・サラマンカ、ラボラト リー・オブ・ファーマシューティカル・ケ ミストリー (番地なし) (74) 代理人 弁護士 曾我 道田 (外6名) 最終頁に続く	(71) 出願人 595160581 ユニバーシダッド・デ・サラマンカ UNIVERSIDAD DE SALAMANCA スペイン国、37007 サラマンカ (番地なし) (72) 発明者 マリナ・ゴルダリサ スペイン国、37007 サラマンカ、ユニヴ アーシティ・オブ・サラマンカ、ラボラト リー・オブ・ファーマシューティカル・ケ ミストリー (番地なし) (74) 代理人 弁護士 曾我 道田 (外6名) 最終頁に続く	(54) 【発明の名称】 抗腫瘍性シクログナン誘導体 (57) 【要約】 (修正有) 【課題】 抗腫瘍性を示すシクログナン誘導体の提供。 【解決手段】 例えば、式 (1) で示されるメチル9- デオキシ-9-オキソ-α-アポヒクロポドフィレート (apocicropodophyllate) ビクロポドフィリンである化合物A P-3 7である。

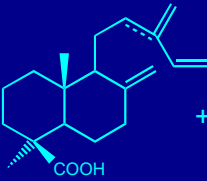
(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau (43) International Publication Date 25 January 2007 (25.01.2007)	 PCT
(51) International Patent Classification: C07D 493/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/36 (2006.01)	(10) International Publication Number WO 2007/010307 A1
(21) International Application Number: PCT/GB2006/050213	(74) Agent: Marks & Clerk; 66-68 Hills Road, Cambridge Cambridgeshire CB2 1LA (GB).
(22) International Filing Date: 19 July 2006 (19.07.2006)	(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
(25) Filing Language: English (26) Publication Language: English	(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(30) Priority Data: 0514685.7 19 July 2005 (19.07.2005) GB	Published: with international search report For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.
(71) Applicant (for all designated States except US): Pharma Mar, S.A. [ES/ES]; Poligono Industrial La Mina-Norte, Avda. De Los Reyes, 1 Colmenar Viejo, E-28770 Madrid (ES). (71) Applicant (for SD only): RUFFLES, Graham Keith [GB/GB]; 66-68 Hills Road, Cambridge Cambridgeshire CB2 1LA (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): LÓPEZ-PÉREZ, José Luis [ES/ES]; c/o Universidad de Salamanca, Avda. Campo Charro S/n, Salamanca (ES). DEL OLMO, Esther [ES/ES]; c/o Universidad de Salamanca, Avda. Campo Charro S/n, Salamanca (ES). SAN FELICIANO, Arturo [ES/ES]; c/o Universidad de Salamanca, Avda. Campo Charro S/n, Salamanca (ES). REYES, José Andrés Abad [VE/ES]; c/o Universidad de Salamanca, Avda. Campo	(54) Title: ANTINEOPLASTIC COMPOUNDS



Terpenil-quinonas Antineoplásicas a partir de **Acidos Comúnicos** QUIMIOINDUCCION DE BIOACTIVIDAD

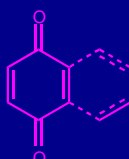
avarona



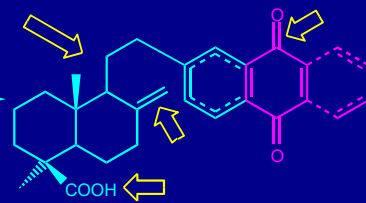
ACIDOS COMÚNICOS
Juniperus oxycedrus
J. communis

MIRCENO

+



→



TERPENIL NAFTO- y ANTRAQUINONAS
Antineoplásicas selectivas
Cáncer Renal y Ovárico



Terpenil-quinonas Antineoplásicas a partir de **Acidos Comúnicos** QUIMIOINDUCCION DE BIOACTIVIDAD

(19)  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 731 078 B1**

(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
20.03.2002 Bulletin 2002/12

(21) Application number: **95926978.8**

(22) Date of filing: **01.08.1995**

(51) Int Cl.7: **C07C 50/14, C07C 50/32, A61K 31/12, C07C 69/757, C07C 69/017, C07D 303/16**

(86) International application number:
PCT/ES95/00096

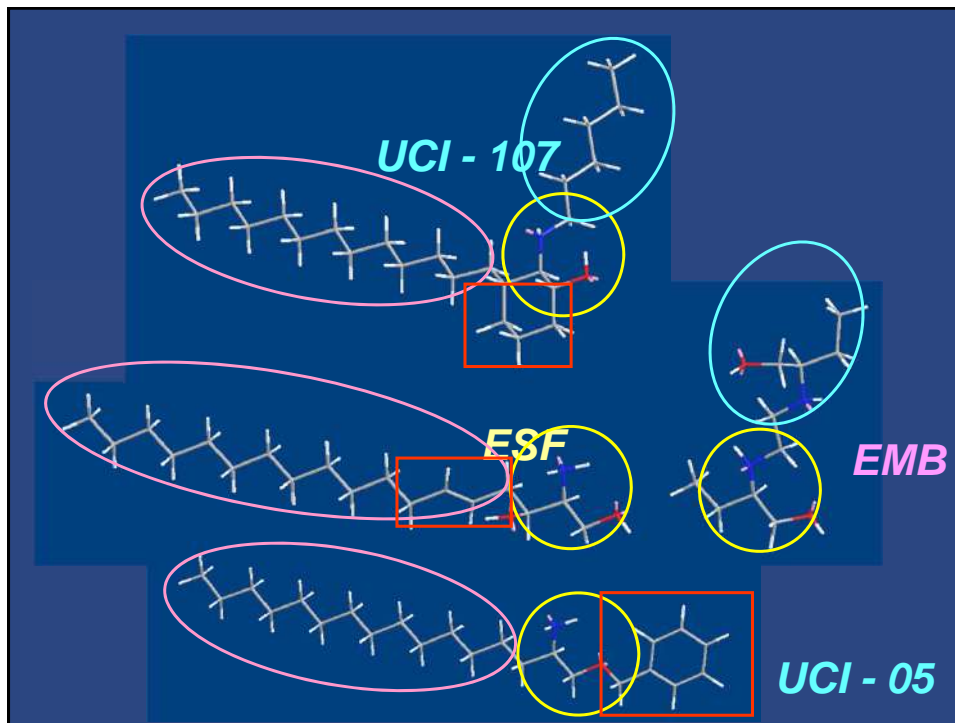
(87) International publication number:
WO 96/04230 (15.02.1996 Gazette 1996/08)

Eur Pat: 0731078 A1

(54) **TERPENE-QUINONE WITH ANTITUMOR ACTIVITY**
TERPENCHINON MIT ANTITUMOR-AKTIVITÄT
TERPENE-QUINONE AVEC ACTIVITE ANTITUMORALE

(84) Designated Contracting States:
BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE

(56) References cited:
US-A- 4 946 896



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
22 May 2008 (22.05.2008)

(10) International Publication Number
WO 2008/059014 A2

PCT

(51) International Patent Classification:
A61P 31/06 (2006.01) A61K 31/396 (2006.01)
A61K 31/132 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/062381

(22) International Filing Date:
15 November 2007 (15.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P 200602940 17 November 2006 (17.11.2006) ES

(71) Applicants (for all designated States except US): UNIVERSIDAD DE SALAMANCA [ES/ES]; Patio de Escuelas 1, E-37008 Salamanca (ES). INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL [MX/MX]; Coord. Investigación en Salud, Bloq B Edif. Academias 4; Ctro Médico Nac. Siglo XXI Avd. Cuauhtémoc 330, Colonia doctores, Mexico Df, 06725 (MX). INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN" [MX/MX]; Vasco de Quiroga 15, Delegación Tlalpan, Mexico Df, 14000 (MX).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): SAN FELICIANO MARTÍN, Arturo [ES/ES]; Universidad De Salamanca, Patio de Escuelas 1, E-37008 Salamanca (ES). DEL OLMO FERNÁNDEZ, Esther [ES/ES]; Unversidad De Salamanca, Patio de Escuelas 1, E-37008 Salamanca (ES). LÓPEZ PÉREZ, Jose Luis [ES/ES]; Universidad De Salamanca, Patio de Escuelas 1, E-37008 Salamanca (ES). REBOLLO ANDRÉS, Oscar [ES/ES]; Universidad De Salamanca, Patio de Escuelas 1, E-37008 Salamanca

(ES). SAID Y FERNÁNDEZ, Salvador Luís [MX/MX]; Instituto Mexicano Del Seguro Social, Mexico Df, 06725 (MX). GONZÁLEZ HERNÁNDEZ, Silvia [MX/MX]; Instituto Mexicano Del Seguro Social, Mexico Df, 06725 (MX). MOLINA SALINAS, Gloria María [MX/MX]; Instituto Mexicano Del Seguro Social, Mexico Df, 06725 (MX). GONZÁLEZ RAMÍREZ, Diego [MX/MX]; Instituto Mexicano Del Seguro Social, Mexico Df, 06725 (MX). HERNÁNDEZ PANDO, Rogelio [MX/MX]; Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición "salvador Zubirán", Mexico Df, 14000 (MX).

(74) Agent: PONS ARIÑO, Angel; Glorieta Ruben Dario 4, B-28010 Madrid (ES).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: ANTITUBERCULOSIS AGENTS

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 April 2001 (26.04.2001)

(10) International Publication Number
WO 01/28566 A1

(51) International Patent Classification: **A61K 31/616**,
A61P 13/18

(21) International Application Number: PCT/GB00/04029

(22) International Filing Date: 19 October 2000 (19.10.2000)

(74) Agent: **RUFFLES, Graham, Keith**; Marks & Clerk,
57-60 Lincoln's Inn Fields, London WC2A 3LS (GB).

(54) Title: USE OF ACETYL SALICYLIC ACID FOR THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

(57) Abstract: Aspirin is of use in the treatment of benign prostate hyperplasia.

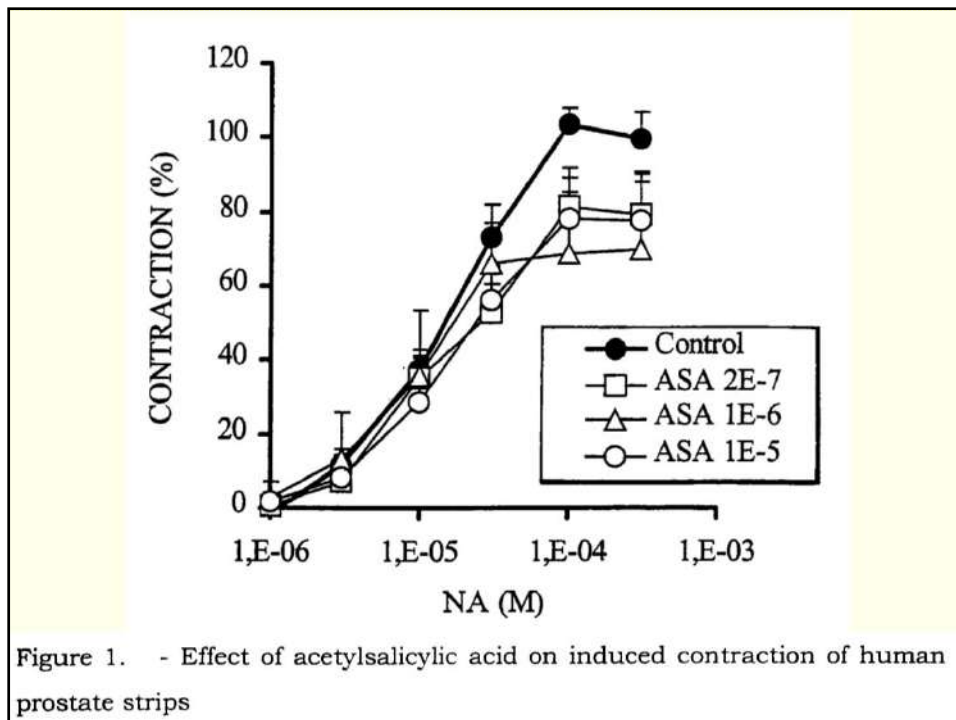
(71) Applicant (for SD only): **RUFFLES, Graham, Keith**
(GB/GB); 57-60 Lincoln's Inn Fields, London WC2A 3LS (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **LOPEZ, Marcial López** [—/ES]; Instituto Helmaprost, S.L., Poligono Industrial, S.L., Edificio CEI. Modulos, 2.02 y 2.03, Onzonilla, E-24231 León (ES). **GOMEZ, Maria José Montero** [—/ES]; Instituto Helmaprost, S.L., Poligono Industrial, S.L., Edificio CEI. Modulos, 2.02 y 2.03, Onzonilla, E-24231 León (ES). **TORAL, Maria Angeles Sevilla** [—/ES]; Instituto Helmaprost, S.L., Poligono Industrial, S.L., Edificio CEI. Modulos, 2.02 y 2.03, Onzonilla, E-24231 León (ES).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— With international search report.
— Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



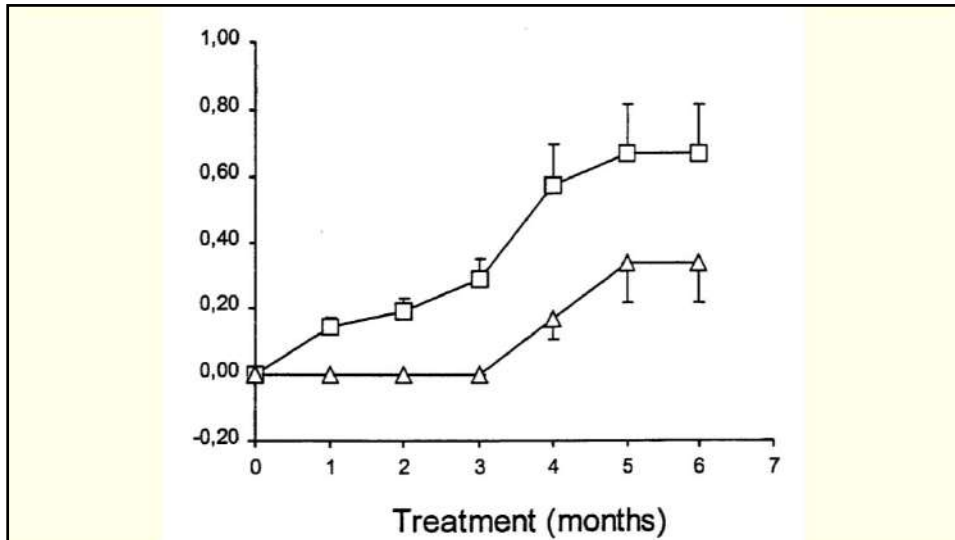


Figure 2. - Evolution of the sensation of incomplete emptying in benign prostate hyperplasia patients treated with acetylsalicylic acid. □ 1/12 dose (n=21); Δ 1/24 dose (n=8). 1/12 indicates 1 dose of 200mg every 12 hours, 1/24 indicates 1 dose of 200 mg every 24 hours.

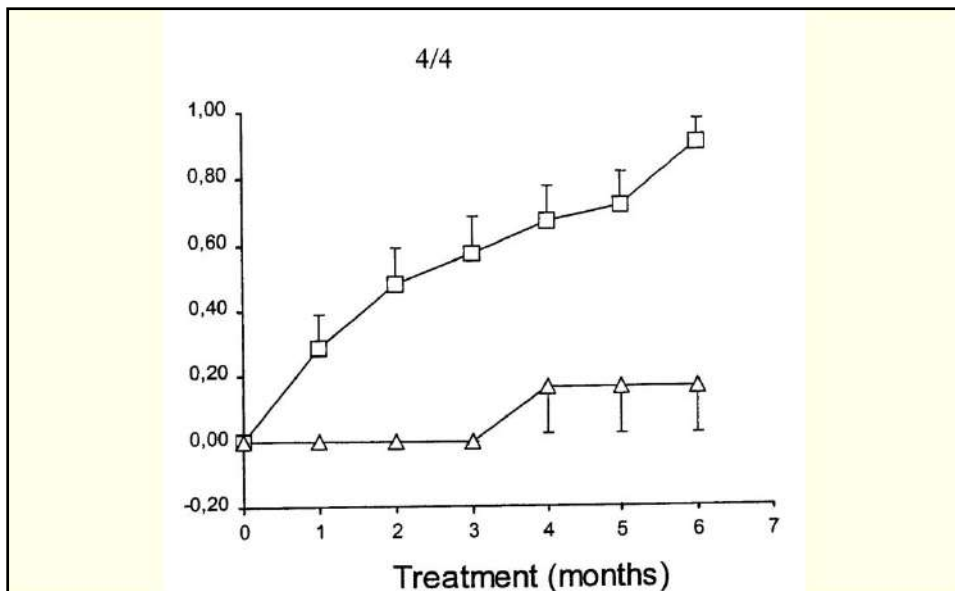
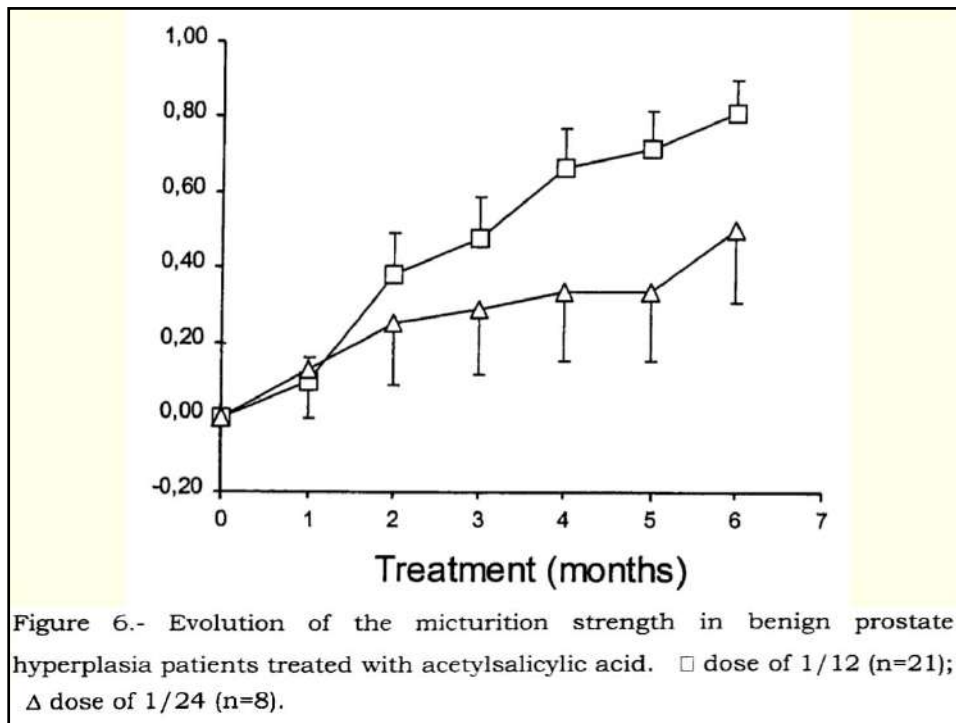


Figure 7. - Evolution on the difficulty to initiate and suppress micturition in benign prostate hyperplasia patients treated with acetylsalicylic acid. □ dose of 1/12 (n=21); Δ dose of 1/24 (n=8).



perspectivas

www.nature.com/scientificreports

scientific reports

Check for updates

OPEN **Novel compound shows in vivo anthelmintic activity in gerbils and sheep infected by *Haemonchus contortus***

Elora Valderas-García^{1,2,5}, Nerea Escala^{3,5}, María Álvarez-Bardón², Verónica Castilla-Gómez de Agüero^{3,4}, María Cambra-Pellejà^{3,4}, Laura González del Palacio^{3,4}, Raquel Vallejo García⁴, Jennifer de la Vega³, Arturo San Feliciano³, Esther del Olmo³, María Martínez-Valladares^{3,4,5} & Rafael Balaña-Fouce^{2,5}

Scientific Reports | (2022) 12:13004 | <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17112-3>

2aBZ was also selected to test its efficacy in sheep. In Mongolian gerbils, the benzimidazole reduced the percentage of **pre-adults present in the stomach of gerbils by 95% at a dose of 200 mg/kg.**

In sheep, there was a **99% reduction in the number of eggs shed in faeces after 7 days at a dose of 120 mg/kg and a 95% reduction in the number of worm adults present in the abomasum.**

In conclusion, 2aBZ could be considered a **promising candidate** for the treatment of helminth infections in small ruminants.

Journal of Molecular Structure 1269 (2022) 133735

Contents lists available at ScienceDirect

 Journal of Molecular Structure 

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/molstr

Further and new target-based benzimidazole anthelmintics active against *Teladorsagia circumcincta* 

Nerea Escala^{a,1}, Elora Valderas-García^{b,c,1}, María Álvarez Bardón^b, Verónica Castilla Gómez de Agüero^{c,d}, José Luis López-Pérez^{a,e}, Francisco A. Rojo-Vázquez^d, Arturo San Feliciano^{a,f}, María Martínez-Valladares^{c,d,*,*}, Rafael Balaña-Fouce^{b,g}, Esther del Olmo^{a,*}

^a Departamento de Ciencias Farmacéuticas: Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, CIETUS, IBSAL, Salamanca 37007, Spain
^b Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Veterinaria, Universidad de León, León 24071, Spain
^c Instituto de Ganadería de Montaña, CSIC-Universidad de León, Grulleros, León 24346, Spain
^d Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de León, León 24071, Spain
^e Facultad de Medicina, Universidad de Panamá, Panamá
^f Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacéuticas, Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI, Itajaí, SC, Brazil

Búsqueda de Información sobre Patentes

Oficina de Brasil

www.inpi.gov.br

Oficina de España

www.oepm.es

Oficina Europea www.european-patent-office.org

ESPACENET: [https:// www.epo.orgsearching-for-patents/technical/spacenet.html](https://www.epo.orgsearching-for-patents/technical/spacenet.html)

US office

www.uspto.gov/go/ptdl

UK office

www.patent.gov.uk

QUIMICA

Dr. J.M. Miguel del Corral

Drs. A. Oliva

Dr. J. L. López Pérez

A. Molinari



Dra. M. Gordaliza

PUCValparaíso. Chile

Dra. M.A. Castro

Dr. Andrés Abad,

Dra. E. del Olmo

ULA. Mérida, Venezuela



CITOTOXICIDAD, INMUNOMODULACIÓN

PharmaMar S.A., Madrid.

Dr M.P. Gupta

I. BioMar S.A.L., León

Univ. de Panamá



M. Ayuso, Univ. Sevilla

F. Mollinedo, CIC-CSIC-USAL

JF. Diaz, CIB-CSIC-Madrid

Financiación:



DGICYT, CICYT, ISCIII, JCyL, FEDER, CE-EU, AECI-ICI,
USAL Y EMPRESAS

Marcos de Cooperación Multidisciplinar:

PROGRAMA IBEROAMERICANO CYTED:
 SubPrograma X, QFF y Área de **SALUD**.
 Redes **X.A** , **X.D**, **X.E**, **X.F** **RIBIOFAR**, **RIBECANCER**
 Proyectos **X.3**, **X.5**, **X.6**, **X.7**, **X.11**



ESPAÑA - UNION EUROPEA



AECI. ALFA-EU, INTERCAMPUS, SOCRATES, ERASMUS




Universidad de Salamanca

1218 VIII CENTENARIO **2018**

804 años de edad

¡Muito obrigado pela atenção!