

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
2 de octubre de 2014 (02.10.2014) W I P O I P C T

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/154927 A1

- (51) **Clasificación Internacional de Patentes:**
A61K 8/49 (2006.01) *A61P 39/00* (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01)
- (21) **Número de la solicitud internacional:**
PCT/ES20 14/070230
- (22) **Fecha de presentación internacional:**
26 de marzo de 2014 (26.03.2014)
- (25) **Idioma de presentación:** español
- (26) **Idioma de publicación:** español
- (30) **Datos relativos a la prioridad:**
P201330436 26 de marzo de 2013 (26.03.2013) ES
- (71) **Solicitante:** UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE
[ES/ES]; Ora. de Utrera, Km. 1, E-41013 Sevilla (ES).
- (72) **Inventores:** MUÑOZ RUIZ, Manuel Jesús; Universidad Pablo de Olavide, Ctra. de Utrera, Km. 1, E-41013 Sevilla (ES). PÉREZ JIMÉNEZ, María Mercedes; Universidad Pablo de Olavide, Ctra. de Utrera, Km. 1, E-41013 Sevilla (ES).
- (74) **Mandatario:** PONS ARIÑO, Angel; Glorieta Rubén Darío, 4, E-28010 Madrid (ES).
- (81) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE,

AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- con la parte de lista de secuencias de la descripción (Regla 5.2(a))

(54) **Title:** USE OF THE INHIBITOR OF STEROID SULFATASES STX64 FOR TREATING AGESTO

(54) **Título :** USO DEL INHIBIDOR DE SULFATASAS ESTEROIDEAS STX64 PARA EL TRATAMIENTO DEL ENVEJECIMIENTO

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of the inhibitor of the activity of the steroid sulfatase enzyme STX64 for treating aging, and thus for increasing the longevity of individuals or improving their quality of life. The invention also relates to a cosmetic composition comprising said inhibitor for this purpose.

(57) **Resumen:** La presente invención se refiere al uso del inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea STX64 para el tratamiento del envejecimiento y, por tanto, para incrementar la longevidad de los individuos o mejorar la calidad de vida de éstos. También se refiere a una composición cosmética que comprende dicho inhibidor con ese fin.



WO 2014/154927 A1

**USO DEL INHIBIDOR DE SULFATASAS ESTEROIDEAS STX64 PARA EL
TRATAMIENTO DEL ENVEJECIMIENTO**

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se encuadra en el campo de la medicina, veterinaria y la cosmética, específicamente dentro de los compuestos y composiciones útiles para tratar o retrasar los efectos indeseables asociados al envejecimiento e incrementar la longevidad de personas o animales.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

15

El envejecimiento es un problema que afecta a toda la humanidad y en una sociedad con una esperanza de vida cada vez mayor la incidencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento es creciente. Por tanto, retrasar los efectos de éste se ha convertido durante muchos años en un objetivo muy interesante para la industria farmacéutica.

20

Actualmente, existe un creciente interés en la búsqueda de compuestos que retrasen el envejecimiento y algunos de los compuestos más prometedores son el resveratrol, los extractos de bayas o el tirasol.

25

Numerosos estudios en organismos modelo han mostrado que el resveratrol, una fitoalexina presente en una gran variedad de alimentos, como las uvas y sus derivados, tiene efectos beneficiosos contra enfermedades como la diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Por sus propiedades antioxidantes se ha propuesto como compuesto contra el envejecimiento. Sin embargo, en humanos los ensayos con este compuesto no han conseguido mostrar el efecto anti-envejecimiento esperado (Chung *et al.*, 2012, *Trends Cell Biol.*, 22(10):546-554).

30

Existe un interés creciente por los beneficios nutricionales de frutas y verduras y su papel en la prevención de enfermedades degenerativas, en especial los constituyentes de algunas bayas como los arándanos, los cuales están ya siendo distribuidos como suplementos alimenticios en zumos concentrados y extractos (Krenn *et al.*, 2007, *Pharmazie*, 62(1 1):803-812).

El tirasol es un compuesto fenólico presente en vinos, blancos y tintos, el aceite de oliva virgen, el vermut y la cerveza. Su actividad antioxidante se ha demostrado *in vitro*, en humanos y en el organismo modelo *Caenorhabditis elegans* (Cañuelo *et al.*, 2012, *Mech Ageing Dev.*, 133(8):563-74).

Por otro lado, la sulfatasa esteroidea (STS) regula la formación de estrona y dehidroepiandrosterona (DHEA), capaces de promover el crecimiento tumoral, mediante la desulfatación de sus correspondientes conjugados sulfatados. El uso de inhibidores de sulfatasas esteroideas es un procedimiento en auge por su potencial efecto terapéutico como droga antitumoral para diversos tipos de cáncer dependientes de hormonas, como el de mama, próstata, útero, endometrio o tiroides (EP1 568381 A 1). El inhibidor irreversible de sulfatasas esteroideas conocido con los nombres 667 COLIMATE, STX 64, BN83495 o Irosustat ha sido el primer compuesto de este tipo que pasó a la fase de ensayos clínicos como terapia para cánceres dependientes de hormonas esteroideas (Purohit & Foster, 2012, *J Endocrinol.*, 212(2):99-1 10).

Además, distintos inhibidores de sulfatasas esteroideas también están en el punto de mira por su posible efecto terapéutico en el tratamiento de la endometriosis, la infertilidad, enfermedades autoinmunes, demencia o enfermedad de Alzheimer (EP1 193250A1). También se han propuesto para controlar las respuestas inmunológica e inflamatoria (EP0758230B1).

Por tanto, en la actualidad no existe ningún compuesto para el tratamiento efectivo del envejecimiento. Como consecuencia, es necesaria la búsqueda de nuevos blancos farmacológicos con relevancia clínica o cosmética que

permitan desarrollar compuestos que puedan usarse para el tratamiento de los efectos adversos asociados al envejecimiento y así retrasar el mismo.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

La presente invención propone el uso de inhibidores de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea (STS) para el tratamiento del envejecimiento. Los ejemplos mostrados más adelante demuestran que la inhibición, total o parcial, de la actividad de esta enzima supone un retraso en el envejecimiento y, por tanto, un incremento significativo en la longevidad de los individuos tratados en comparación con los sujetos control.

Ante la falta de estrategias terapéuticas o cosméticas efectivas para el tratamiento farmacológico del envejecimiento y de sus efectos asociados, la presente invención proporciona una solución al problema de tratar el envejecimiento mediante el uso de inhibidores de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea.

Por ello, un primer aspecto de la invención se refiere al uso de al menos un inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea para el tratamiento del envejecimiento o efectos asociados en humanos y/o animales, o alternativamente, al uso de al menos un inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea para la elaboración de una composición para el tratamiento del envejecimiento o efectos asociados en humanos y/o animales. En adelante, para referirnos al uso descrito en este párrafo se empleará el término "uso de la presente invención" o "uso de la invención".

La "enzima sulfatasa esteroidea", "STS", "esteril-sulfatasa", "arilsulfatasa", "ASC" o "esteril-sulfatasa sulfhidrolasa" es la enzima microsomal que escinde grupos sulfato de las formas inactivas (sulfatadas) de varias hormonas esteroideas. Esta desulfatación de esferoides juega un papel importante en varios procesos fisiológicos tales como la maduración de células epidérmicas,

30

la gestación y la respuesta inmune. Esta enzima se encuentra presente en una diversidad de organismos como por ejemplo en *Homo sapiens*, *Pongo abelii*, *Nomascus leucogenys*, *Pan troglodytes*, *Macaca mulatta*, *Macaca fascicularis*, *Callithrix jacchus*, *C. elegans*, *Loxodonta africana*, *Ailuropoda melanoleuca*,
5 *Canis lupus familiaris*, *Equus caballus*, *Felis catus*, *Cavia porcellus*, etc. En una realización preferida, la enzima sulfatasa esteroidea a la que se refiere la presente invención es la enzima de secuencia aminoacídica SEQ ID NO: 3, o enzima Sul-2 de *C. elegans*, la cual está codificada por la secuencia nucleotídica SEQ ID NO: 2. En otra realización preferida, la enzima sulfatasa
10 esteroidea a la que se refiere la presente invención es la enzima de humano EC 3.1 .6.2, de 583 aminoácidos y SEQ ID NO: 1.

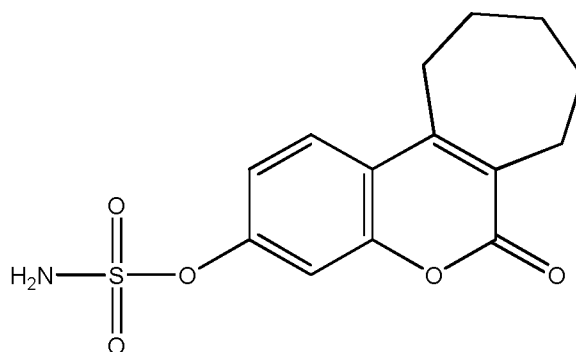
En la presente invención se demuestra de forma clara y no ambigua que mediante la inhibición específica de la actividad de la enzima STS se consigue
15 aumentar la esperanza de vida de individuos a los que se les han administrado inhibidores de dicha actividad. En los ejemplos de la presente invención se demuestra, por tanto, que los antagonistas químicos específicos para la enzima STS, así como mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica para la enzima, solucionan el problema técnico de la presente invención, suponiendo
20 estos ejemplos una demostración clara de que inhibidores de muy diferente naturaleza tienen el mismo efecto técnico, por tanto la presente invención no debe limitarse al uso de los inhibidores concretos ensayados, sino que debe referirse a otros inhibidores conocidos para inhibir parcial o totalmente la actividad de la enzima en la fecha de presentación de la presente invención. En
25 definitiva, la presente invención aporta al estado de la técnica que la inhibición de dicha actividad enzimática, mediante cualquier medio o producto, es útil en el tratamiento del envejecimiento.

El término "inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea", tal como
30 se utiliza en la presente invención, se refiere a una molécula que se une a cualquiera de los siguientes elementos: gen que codifica para la enzima sulfatasa esteroidea, factores de transcripción de dicho gen, cualquiera de los

productos de expresión de dicho gen, por ejemplo, aunque sin limitarnos, al RNA mensajero o a la enzima sulfatasa esteroidea, y disminuye o inhibe la expresión y actividad de la molécula a la que se une, y/o su señalización intracelular, conduciendo así a una inhibición total o parcial de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea. En otra realización preferida, dicho inhibidor se selecciona de la lista que consiste, pero sin que sirva de limitación, en: antagonistas de la enzima sulfatasa esteroidea (preferiblemente químicos), ARN de silenciamiento o anticuerpo específico frente a la enzima sulfatasa esteroidea (preferiblemente el anticuerpo es monoclonal), en la presente invención este anticuerpo puede denominarse anticuerpo neutralizante del efecto de la enzima sulfatasa esteroidea. Ejemplos de inhibidores químicos de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea son, aunque sin limitarnos, los sustratos alternativos como los de la serie 2-(hidroxifenil) indol sulfato, los esferoides sintéticos o naturales con actividad inhibitoria del STS como el 5-androsteno-3 β , 17 β -diol-3 sulfato, los inhibidores competitivos como E-i-MTP o EMATE, los inhibidores no estrogénicos como COLIMATE o STX64, u otros como KW-2581 o STX213, cuyas IC₅₀ sobre la enzima STS ha sido determinada en distintos trabajos (Purohit & Foster, 2012, *J Endocrinol.*, 212(2):99-110). Por ello, en una realización preferida, el inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea se selecciona de la lista que consiste en: 2-(hidroxifenil) indol sulfato, 5-androsteno-3 β , 17 β -diol-3 sulfato, E-i-MTP, EMATE, COUMATE o STX64, KW-2581 y STX213, morfolino, ARN de silenciamiento y anticuerpo específico frente a la enzima sulfatasa esteroidea.

En una realización más preferida, el inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea al que se refiere la presente invención es STX 64.

El inhibidor "STX 64" o "667 COUMATE", "BN83495" o "Irosustat" es el compuesto de número CAS 288628-05-7, fórmula $C_{14}H_{15}NO_5S$ y fórmula (I):



(I)

Los inhibidores de la presente invención, puede existir en forma de
5 enantiomeros o diastereómeros. En la presente invención también se
contempla el uso de solvatos del antagonista (como por ejemplo, pero sin
limitarse, hidratos), prodrogas (sinónimo de profármacos), o clatratos. Las sales
farmacéuticamente aceptables se seleccionan de entre cloruro, bromuro ioduro
o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable.

10

Los antagonistas de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea de la
presente invención, pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de
enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o
enantiomeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros,
15 enantiomeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos
caen dentro del alcance de la presente invención. Los enantiomeros o
diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse
mediante técnicas convencionales.

20 En la presente invención, el término "sales farmacéuticamente aceptables" de
los compuestos antagonistas, se refiere a sales preparadas de ácidos no
tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos o
inorgánicos. Los ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos se seleccionan de la
lista que comprende, pero sin limitarse: acético, algínico, antranílico,
25 bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico,
fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorénico, galacturónico, glicídico,
hidrobrómico, hidroclicórico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico,

metanesulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico o p-toluenosulfónico.

5 Los inhibidores a los que se refiere la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente y farmacológicamente aceptables, es decir, solvatos del antagonista de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea, que pueden ser utilizados en la
10 elaboración de una composición, preferiblemente de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente y farmacológicamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización
15 particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran las prodrogas o profármacos de los antagonistas de la actividad de la enzima sulfatasa
20 esteroidea. El término "profármaco" o "prodroga" tal como aquí se utiliza incluye cualquier compuesto derivado del antagonista, por ejemplo y no de forma limitativa: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos, amidas, amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables,
25 carbamatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, fosfatos biohidrolizables. Otros ejemplos de prodrogas incluyen compuestos que comprenden grupos -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂- que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho antagonista en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la
30 biodisponibilidad del antagonista cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del antagonista en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica, siempre y cuando pueda ser

administrado a un individuo y proporcione el antagonista de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea en un compartimento biológico del mismo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Los términos "amidas biohidrolizables", "ésteres biohidrolizables", "carbamatos biohidrolizables", "ureidos biohidrolizables", "fosfatos biohidrolizables", se refieren a carbamato, carbonato, ureido y fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiera con la actividad biológica del complejo pero que confiere al compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, como absorción, duración del efecto, o del inicio del efecto; o 2) es biológicamente inactivo, pero se convierte *in vivo* a compuesto biológicamente activo.

Otros inhibidores a los que se refiere la invención son aquellos que impidan o inhiban la producción de la enzima sulfatasa esteroidea afectando, la expresión, o/y la traducción o/y la estabilidad del ARN, como morfolinós o ARN antisentidos o de silenciamiento. En cuanto a los ARN de silenciamiento, para mejorar su función se pueden añadir los nucleótidos (tt) o (tg) en el extremo 3' de la cadena sentido o en el extremo 5' de la cadena antisentido del siRNA que actúa como inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea. De esta forma estos nucleótidos son salientes, no hibridando con ningún otro nucleótido de la cadena complementaria. La adición de estos nucleótidos en los extremos 3' o 5' no afecta al reconocimiento del ARN mensajero correspondiente.

El término "tratamiento", tal como se entiende en la presente invención, se refiere a combatir los efectos adversos causados como consecuencia del envejecimiento en un sujeto (animal, y preferiblemente humano) que incluye:

- (i) retrasar el desarrollo del envejecimiento; y/o
- (ii) aliviar los efectos asociados al envejecimiento;

El término "envejecimiento" o "senescencia" se refiere al conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos, preferiblemente sobre el humano,

que supone una disminución de la capacidad de adaptación de cada uno de los órganos, aparatos y sistemas, así como de la capacidad de respuesta a los estímulos y agentes externos que indican en el individuo. Los principales síntomas o efectos asociados al envejecimiento son, aunque sin limitarnos, 5 pérdida progresiva de capacidad visual, como presbicia, miopía, cataratas, etc., hipoacusia progresiva, pérdida de elasticidad muscular, alteración del sueño, pérdida de la agilidad y capacidad de reacción refleja, degeneración de estructuras óseas, lo que generalmente lleva asociada la aparición de deformaciones debidas a acromegalias, osteoporosis, artritis reumatoides, etc., 10 demencia senil, como por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, distensión de los tejidos de sostén muscular, pérdida progresiva de la fuerza muscular, aumento de la hipertensión arterial, alteración de la próstata, pérdida de la capacidad inmunitaria frente a agentes infecciosos, disminución del colágeno de la piel y de la capacidad de absorción de proteínas, pérdida progresiva del sentido del 15 gusto y pérdida progresiva de la libido, disminución de la espermatogénesis en el hombre y menopausia en la mujer. Los inhibidores de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea propuestos en la presente invención son de utilidad para mitigar y/o retrasar estos efectos asociados al envejecimiento.

20 El término "composición" se refiere a cualquier preparación cosmética o medicamentosa. La composición a la que se refiere la presente invención puede comprender uno o varios inhibidores de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea, preferiblemente de los descritos en la presente invención, en cualquiera de sus mezclas.

25

En otra realización preferida, la composición a la que se refiere la presente invención es una composición cosmética.

30 En otra realización preferida, la composición a la que se refiere la presente invención es un medicamento. El medicamento al que se refiere la presente invención puede ser de uso humano o veterinario. El "medicamento de uso humano" es toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como

poseedora de propiedades para el tratamiento del envejecimiento o de los efectos asociados al mismo en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica. El "medicamento de uso veterinario" es toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento del envejecimiento o de los efectos asociados al mismo en animales no humanos o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica. También se considerarán "medicamentos veterinarios" las "premezclas para piensos medicamentosos" elaboradas para ser incorporadas a un pienso.

En una realización más preferida, la composición a la que se refiere la presente invención además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y/u otro principio activo. Dicha composición puede comprender además un excipiente.

El término "excipiente" hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de cualquiera de los componentes de la composición a la que se refiere la presente invención, estabiliza dichos componentes o ayuda a la preparación de la composición en el sentido de darle consistencia o aportar sabores que lo hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los componentes unidos como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas, función de endulzar, función de colorante, función de protección del medicamento como por ejemplo para aislarlo del aire y/o la humedad, función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación, como por ejemplo el fosfato de calcio dibásico, función desintegradora para facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo. Por tanto, el término "excipiente" se define como aquella materia que, incluida en las "formas galénicas", se añade a los principios activos o a sus

asociaciones para posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas de la composición y su biodisponibilidad.

- 5 La "forma galénica o forma farmacéutica" es la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que la composición es presentada por el fabricante y la forma en la que es administrada.
- 10 El "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "portador", es preferiblemente una sustancia inerte. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros compuestos, permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición. Por tanto, el vehículo es una sustancia que se emplea en la composición para diluir cualquiera de los componentes de la
- 15 misma hasta un volumen o peso determinado; o bien que aún sin diluir dichos componentes es capaz de permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición. Cuando la forma de presentación es líquida, el vehículo farmacéuticamente aceptable es el diluyente.
- 20 Además, el excipiente y el vehículo deben ser farmacológicamente aceptables, es decir, el excipiente y el vehículo deben estar permitidos y evaluados de modo que no causen daño a los organismos a los que se les administra.

Por otra parte, la composición descrita puede comprender además

25 opcionalmente otra sustancia activa. Además del requerimiento de la eficacia terapéutica, donde dicha composición puede necesitar el uso de otros agentes terapéuticos, pueden existir razones fundamentales adicionales que obligan o recomiendan en gran medida el uso de una combinación de al menos un

30 inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea y otro agente terapéutico. El término "principio activo" es toda materia, cualquiera que sea su origen, humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo, a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento. En una realización

más preferida, el otro principio activo incluido en la composición es un compuesto para el tratamiento del envejecimiento. Ejemplos de compuestos para el tratamiento del envejecimiento son, aunque sin limitarnos, los polifenoles, tales como el resveratrol, o en general cualquier compuesto con propiedades antioxidantes.

Preferiblemente, la composición de la invención comprende un inhibidor de la sulfatasa esteroidea, en una cantidad terapéuticamente efectiva, entendiéndose por "cantidad terapéuticamente efectiva" el nivel, cantidad o concentración de dicho inhibidor, que produzca el efecto deseado sin causar efectos adversos. La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo o tolerancia del individuo al que le va a ser administrada la composición farmacéutica de la invención.

La composición de la presente invención puede formularse para su administración en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Como ejemplos de preparaciones se incluye cualquier composición sólida (comprimidos, pildoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para administración oral, tópica o parenteral. La composición farmacéutica de la presente invención también puede estar en forma de formulaciones de liberación sostenida de drogas o de cualquier otro sistema convencional de liberación, así puede estar contenida, aunque sin limitarnos, en nanopartículas, liposomas o nanosferas, en un material polimérico, en un implante biodegradable o no biodegradable o en micropartículas biodegradables, como por ejemplo, microesferas biodegradables.

Tal composición y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intradérmica, epidural, intraespinal, intraestromal, intraarticular, intrasinoval,

intratecal, intralesional, intraarterial, intracardíaca, intramuscular, intranasal, intracraneal, subcutánea, intraorbital, intracapsular, tópica, mediante parches transdérmicos, vía vaginal o vía rectal, mediante la administración de un supositorio, percutánea, espray nasal, implante quirúrgico, pintura quirúrgica
5 interna, bomba de infusión o vía catéter.

En cada caso la forma de presentación de la composición se adaptará al tipo de administración utilizada, por ello, la composición a la que se refiere la presente invención se puede presentar bajo la forma de soluciones o cualquier
10 otra forma de administración clínicamente permitida y en una cantidad terapéuticamente efectiva. La composición se puede formular en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimido, cápsula, polvo, gránulo, ungüento, solución, supositorio, inyección, inhalante, gel, microesfera o aerosol. La composición se puede presentar en una forma
15 adaptada a, por ejemplo aunque sin limitarnos, la administración oral, sublingual, nasal, intratecal, bronquial, linfática, rectal, vaginal, transdérmica, inhalada, tópica o parenteral. Preferiblemente, la composición está formulada para su administración oral, tópica o parenteral. Por otra parte, el inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea puede ir asociado, por ejemplo, pero sin limitarse, a
20 liposomas o micelas.

Otro aspecto de la invención, se refiere a una composición cosmética que comprende un inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea seleccionado de la lista que consiste en: 2-(hidroxifenil) indol sulfato, 5-
25 androsteno-3p, 17p-diol-3 sulfato, ϵ_1 -MTP, EMATE, COUMATE o STX64, KW-2581, STX213, morfolino, ARN de silenciamiento, y anticuerpo específico frente a la enzima sulfatasa esteroidea.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus
30 variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y

en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

5 DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Representa la curva de longevidad a 25°C. En la gráfica se observa la vida media de una población de *C. elegans* silvestre y de una población muíante *sul-2(gk1 87)*, que muestra una diferencia significativa con $p < 0,0001$,
10 $n > 100$.

Fig. 2. Representa la curva de longevidad a 25°C. En la gráfica se observa la vida media de una población de *C. elegans* muíante *sul-2(pv17)* y de una población de *C. elegans* silvestre, que muesíra una diferencia significativa con
15 $p < 0,0001$, $n > 100$.

Fig. 3. Representa las curvas de longevidad de un silvestre suplementado con 0,5 $\mu\text{g}/\eta\text{L}$ o 1 $\mu\text{g}/\eta\text{L}$ de STX64 a 25°C. La población en presencia del inhibidor de sulfatasa esteroidea STX64 es significativamente más longeva
20 en ambos casos que la población control expuesta al disolvente del inhibidor (DMSO), $p = 0,0139$, $n > 100$.

EJEMPLOS

25 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que demuestran la eficacia del uso de inhibidores de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea para el tratamiento y/o prevención del envejecimiento y, por tanto, para el incremento en la longevidad de los individuos tratados. Estos ejemplos específicos que se proporcionan sirven
30 para ilustrar la naturaleza de la presente invención y se incluyen solamente con fines ilustrativos, por lo que no han de ser interpretados como limitaciones a la

invención que aquí se reivindica. Por tanto, los ejemplos descritos más adelante muestran la invención sin limitar el campo de aplicación de la misma.

Ejemplo 1. La reducción de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea retrasa el envejecimiento.

En el organismo modelo *C. elegans* se observó, como se verá en este ejemplo, que la reducción de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea mediante mutación genética retrasaba el envejecimiento.

10

Para la realización de las curvas de longevidad, las cepas de estudio y sus controles pertinentes fueron en primera instancia sometidos a una preparación de huevos con objeto de evitar contaminaciones y sincronizar en estadio embrión, e incubados a 16°C. Para evitar interferencias por estreses fisiológicos por este proceso, se dejaron crecer hasta la siguiente generación. Entonces se transfirieron 5 ó 6 L4 por placa en 4 placas, que se volvieron a incubar a 16°C hasta L4, estadio seleccionado para iniciar las curvas de longevidad.

20 En el día cero se transfirieron 120 L4 de cada cepa a placas nuevas, 20 gusanos por placa, y se incubaron a la temperatura a la que se realizó posteriormente el ensayo, es decir, 25 °C.

Durante la primera semana de las curvas, los nematodos fueron cambiados de placa cada 2 días, para evitar confusiones con posibles descendientes. Posteriormente, fueron revisados cada 2 ó 3 días, eliminándose del estudio aquellos ejemplares extraviados o muertos por causas no fisiológicas. Los individuos se cambiaron de placa cada cinco días para mantener las condiciones óptimas de crecimiento en placa. Se consideraron muertos aquellos ejemplares que dejaron de responder al ser tocados suavemente con el asa de platino.

30

Se estudió la longevidad en presencia del inhibidor de sulfatasa esteroidea STX64 (SIGMA, S1950-5MG) diluido en DMSO a $\delta \mu\text{g}/\mu\text{l}$. Las placas utilizadas fueron de 35mm de diámetro con un volumen de medio NGM constante de 2ml, la adición del inhibidor se realizó un par de horas antes de poner los
5 nematodos, con una concentración de $\mu\text{g}/\text{ml}$ volumen final. La preparación y sincronización de los nematodos hasta el día=0 fue igual que en el caso anterior, la única diferencia fue que los nematodos fueron cambiados a placas frescas cada dos o tres días hasta el final de la curva.

10 Para la representación de las curvas de longevidad se utilizó el programa GraphPad Prism 5 (Versión 5.0a, para Mac OS X. 1992-2008 GraphPad Software, Inc.), en el modo de curva de supervivencia y se usó el método de Kaplan-Meier para el análisis estadístico de las mismas. En las figuras de la presente invención se representa el error estándar de la media, SEM, de cada
15 punto mediante barras de error y para comprobar si había diferencias entre las curvas se aplicó el Test Log-rank.

Se generaron en primer lugar mutantes del gen *sul-2* de *C. elegans*. La secuencia nucleotídica nativa de dicho gen es la SEQ ID NO: 2. Dicho gen
20 codifica una proteína de SEQ ID NO: 3 homologa a la sulfatasa esteroidea de mamíferos. Los organismos que expresaban la proteína mutante mostraron un incremento de longevidad significativo respecto al silvestre. Se comprobó que tanto la delección del gen *sul-2(gk187)*, resultante en una proteína de SEQ ID
NO: 5, como el alelo aislado *pv17*, resultante en una proteína de SEQ ID NO: 4,
25 un mutante de reducción de función, conducían a un incremento de la longevidad (Figuras 1 y 2). Y no sólo eso, sino que además estos mutantes mantenían las funciones morfológicas incluso después de que gran parte de la población silvestre hubiera muerto.

30 Esto indicó que la inhibición de la función de las sulfatasas esteroideas, puede usarse como tratamiento antienvjecimiento. Por ello, posteriormente se realizó

un ensayo en *C. elegans* con el inhibidor de sulfatasas esteroideas STX 64, y se observó que el tratamiento retrasaba el envejecimiento (Figura 3).

REIVINDICACIONES

1. Uso del inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea STX64 para la elaboración de una composición para el tratamiento del envejecimiento.
5
2. Uso según la reivindicación 1, donde la enzima sulfatasa esteroidea es la enzima de SEQ ID NO: 1.
- 10 3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde la composición es una composición cosmética.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde la composición es un medicamento.
15
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición además comprende otro principio activo.
6. Uso según la reivindicación 5, donde el otro principio activo es un compuesto para el tratamiento del envejecimiento.
20
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la composición está formulada para su administración oral, tópica o parenteral.
- 25 8. Composición cosmética que comprende el inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea STX64.
9. Composición cosmética que comprende un inhibidor de la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea seleccionado de la lista que consiste en: 2-(hidroxifenil) indol sulfato, 5-androsteno-3p, 17 β -Oio F-3 sulfato, E-i-MTP, EMATE, STX64, KW-2581, STX213, morfolino, ARN de silenciamiento, y anticuerpo específico frente a la enzima sulfatasa esteroidea.
30

FIG. 1

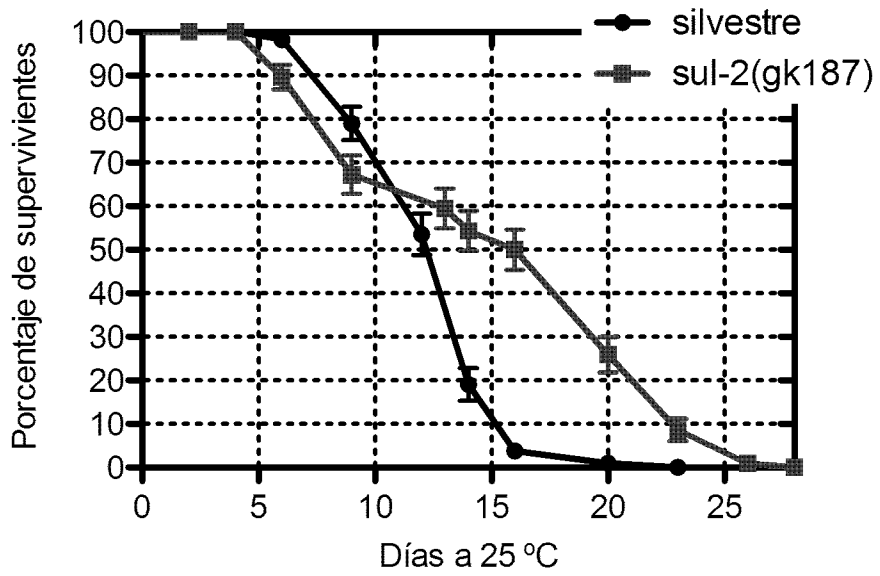


FIG. 2

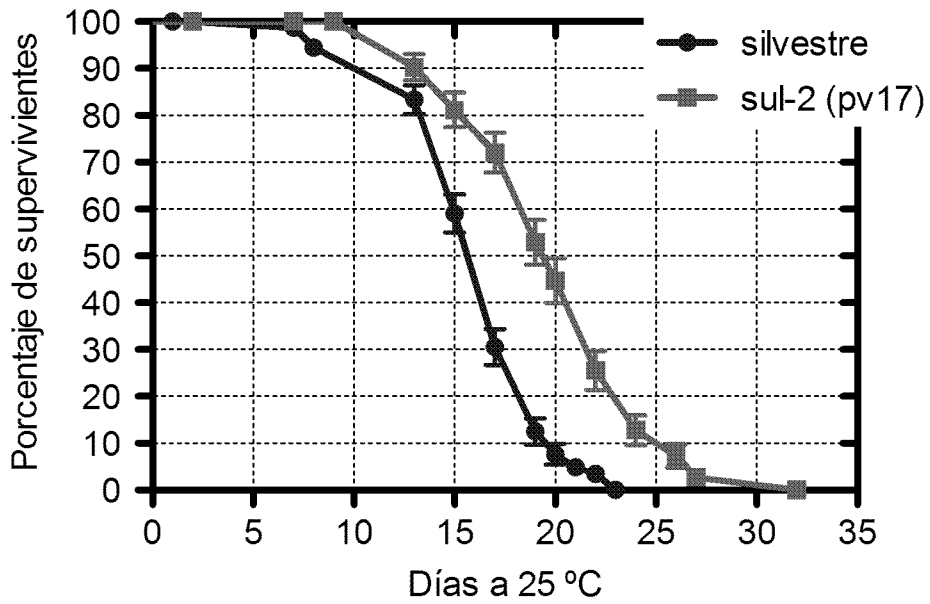
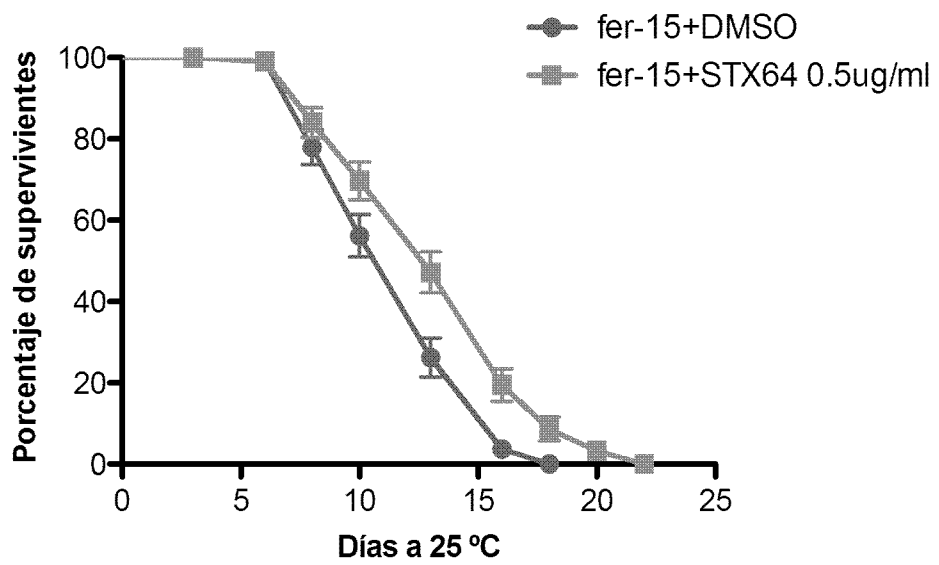
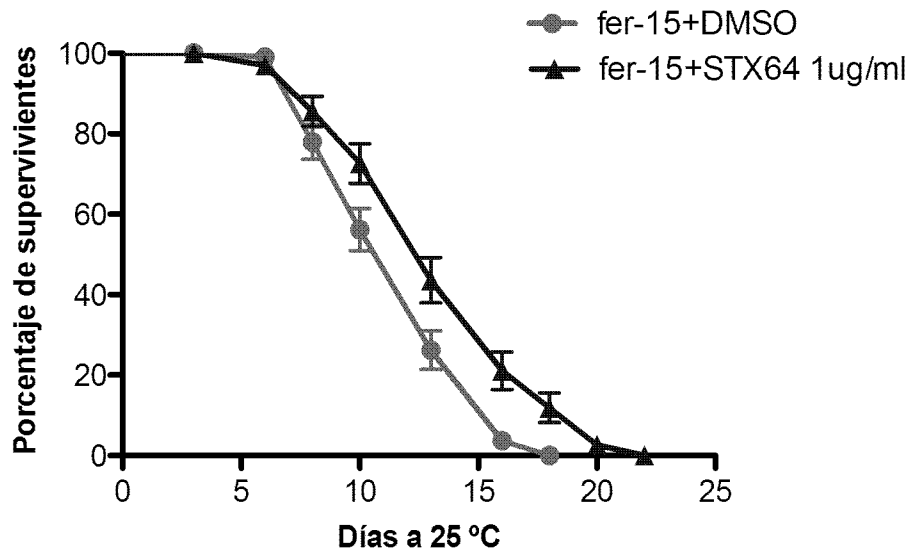


FIG. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2014/070230

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, BIOSIS, HCAPLUS, WPI, GOOGLE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PEREZ JIMENEZ, M.M. "Regulación from longevidad by the sulfatasa sul-2 in <i>Caenorhabditis elegans</i> ". 2012. TESIS DOCTORAL. Universidad Pablo of Olavide, Sevilla. , [on line], [retrieved the 10.04.2014]. Retrieved from Internet <URL: ">http://athenea.upo.es:2082/search~S1*spl?/cT-0523/ct++0523/-3%2C-1%2C0%2CE/frameset&FF=ct++0557&l%2C%2C2#> , abstract.	1-8
A	EP 1193250 A1 (TEIKOKU HORMONE MGF. CO. LTD.) 03.04.2002, abstract.	1-8
A	WO 2008065428 A2 (STERIX LIMITED) 05.06.2008, the whole document.	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search
22/04/2014

Date of mailing of the international search report
(29/04/2014)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsímile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
M. Novoa Sanjurjo

Telephone No. 91 3498466

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/070230

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.: 9
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claim 9 refers to a hypothetical composition in which the components may be 10 different compounds which were not mentioned in the description and of which the technical features are not provided. This claim is not supported by the description and does not satisfy the criteria of PCT Article 6. Claim 9 is also not related to claims 1 to 8, such that there are 10 separate inventions in which the inventive concept would be related to the different active ingredients which separately form part of the composition (PCT Rule 13).
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/070230

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PUROHIT, A. et al. "Steroid sulfatase inhibitors for estrogen- and androgen-dependent cancers". JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY. 01.01.2012. Vol. 212, N°. 2, pages 99 - 110; the whole document, specially figure 3.	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2014/070230

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP1 193250 A1	03.04.2002	US6762205 B 1 WO0102349 A1 ES2304961T T3 CN1360570 A CN1308297C C CA2377803 A1 CA2377803 C AU5572900 A AU774806B B2 AT397585T T JP2002293768 A JP4320089B B2	13.07.2004 11.01.2001 01.11.2008 24.07.2002 04.04.2007 11.01.2001 06.05.2008 22.01.2001 08.07.2004 15.06.2008 09.10.2002 26.08.2009
-----	-----	-----	-----
WO2008065428 A2	05.06.2008	US2010105764 A1 EP2101758 A2	29.04.2010 23.09.2009
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/070230

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/49 (2006.01)

A61K31/37 (2006.01)

A61P39/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2014/070230

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, INVENES, BIOSIS, HCAPLUS, WPI, GOOGLE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	PEREZ JIMENEZ, M.M. "Regulación de la longevidad por la sulfatasa sul-2 en <i>Caenorhabditis elegans</i> ". 2012. TESIS DOCTORAL. Universidad Pablo de Olavide, Sevilla. , [en línea], [recuperado el 10.04.2014]. Recuperado de Internet <URL: ">http://athenea.upo.es:2082/search~SI*spl?/cT-0523/ct++0523/-3%2C-1%2C0%2CE/frameset&FF=ct++0557&l%2C%2C2#> , resumen.	1-ñ
A	EP 1193250 A1 (TEIKOKU HORMONE MGF. CO. LTD.) 03.04.2002, resumen.	1-ñ
A	WO 2008065428 A2 (STERIX LIMITED) 05.06.2008, todo el documento.	1-ñ

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
22/04/2014

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
29 de abril de 2014 (29/04/2014)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
M. Novoa Sanjurjo
Nº de teléfono 91 3498466

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/070230

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	PUROHIT, A. et al. "Steroid sulfatase inhibitors for estrogen- and androgen-dependent cancers". JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY. 01.01.2012. Vol. 212, N.º. 2, páginas 99 - 110; todo el documento, especialmente Figura 3.	1-8

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2014/070230

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el artículo 17.2.a) por los siguientes motivos:

1. Las reivindicaciones n°s:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

2. Las reivindicaciones n°s: **9**
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
La reivindicación 9, se refiere a una hipotética composición en la que los componentes pueden ser 10 compuestos diferentes que no han sido mencionados en la descripción y de los cuales no se proporcionan sus características técnicas. Dicha reivindicación no se basa en la descripción e incumple el Art. 6 PCT. La reivindicación 9, tampoco está relacionada con las reivindicaciones 1-8, por lo que se trataría de 10 invenciones independientes en la que el concepto inventivo estaría relacionado con los diferentes principios activos que forman parte de la composición por separado, Regla 13 PCT.
3. Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la protesta

- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2014/070230

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
EP1 193250 A1	03.04.2002	US6762205 B 1 WO0 102349 A1 ES2304961T T3 CN1360570 A CN1308297C C CA2377803 A1 CA2377803 C AU5572900 A AU774806B B2 AT397585T T JP2002293768 A JP4320089B B2	13.07.2004 11.01.2001 01.11.2008 24.07.2002 04.04.2007 11.01.2001 06.05.2008 22.01.2001 08.07.2004 15.06.2008 09.10.2002 26.08.2009
----- WO2008065428 A2	----- 05.06.2008	----- US2010105764 A1 EP2101758 A2	----- 29.04.2010 23.09.2009
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K8/49 (2006.01)

A61K31/37 (2006.01)

A61P39/00 (2006.01)