



PRESENTADA POR INTERNET

USO EXCLUSIVO INAPI

Número de Atención	EP409327
Código Escrito	C/2023/24468
Fecha Escrito	05-12-2023 9:47:28

PATENTES - CONTESTA - CORRECCIONES DE FORMA

PATENTE AFECTADA

Número de Solicitud	202101334
Tipo	Patente de Invención
Título	PROCESO DE AISLAMIENTO DE BETAGLUCANOS A PARTIR DE LAS SECRECIONES DE TRES ESPECIES DE TRICHODERMAS.
Titular(es)	(CL) WOHLSTAND PHARMACEUTICAL SpA
Representante(s)	(CL) JEAN PAUL MARIE JOSEPH LOBERT

SOLICITANTE(S)

Rut	Nombre
14.669.078-5	LOBERT, Jean Paul Marie Joseph

Trámite presentado por Internet por el usuario Jean Paul Marie Joseph LOBERT

Esta presentación (escrito o actuación) se entenderá suscrita por quien la remite y que se ha autenticado válidamente ante INAPI, sin necesidad de contener su firma manuscrita, entendiéndose firmada electrónicamente por quien se haya autenticado(a) en la plataforma.

FT:21f608f7-fbe4-4514-8e77-73ec7fc2e8f2
FU:80f8c1d2-3e32-4942-8730-633f5ebad113

MEMORIA DESCRIPTIVA

EL ARTE PREVIO – LO CONOCIDO EN LA MATERIA

La actividad inmunomoduladora de grupo químico de betaglucanos, está ampliamente documentada. Es de conocimiento general que:

- Los β -glucanos son polímeros de glucosa (monómeros de glucosa estructural unidos entre si por enlaces glucosídicos del tipo Beta), su peso molecular es elevado.
- Su fuente natural son bacterias, levaduras y hongos que se encuentran en forma natural en la pared celular, como también en plantas como cereales y avena.
- Los β -glucanos son inocuos y actualmente son utilizados por las empresas de alimentos como agentes espesantes, mejorando sus propiedades palatabilidad.

CAMPO DE APLICACION

La acción de compuestos betaglucanos, está ampliamente difundida en la literatura médica, en que su acción inmunomoduladora se refleja en distintos efectores como estómago, páncreas, hígado, intestinos, etc.

EL DESAFIO TÉCNICO – EL PROBLEMA A RESOLVER

Sin embargo, no consideran su formulación enzimática activa y específica como silenciador viral, dosificación de ataque y dosis preventiva frente a virus ARN y ADN como tratamiento único y/o coadyuvante, durante fases críticas de pacientes y/o uso veterinario.

CONSIDERACIONES PREVIAS

En general, se distingue entre enlaces α - y β -glucosídicos dependiendo de si los grupos sustituyentes de los carbonos que flanquean el oxígeno del anillo están apuntando en la misma dirección o en la dirección contraria en la forma estándar de elaboración de los azúcares.

Un vínculo α -glucosídicos de D-azúcar deriva de un plano inferior de azúcares, el hidróxido (u otro grupo sustituyente) deriva de otros puntos de carbono por encima del plano (configuración opuesta), mientras que un vínculo β -glucosídicos emana por encima del dicho plano.

Los números 1,4 y 6 identifican los átomos de carbono en cada extremo del enlace glucosídicos. La numeración se inicia junto al oxígeno del anillo.

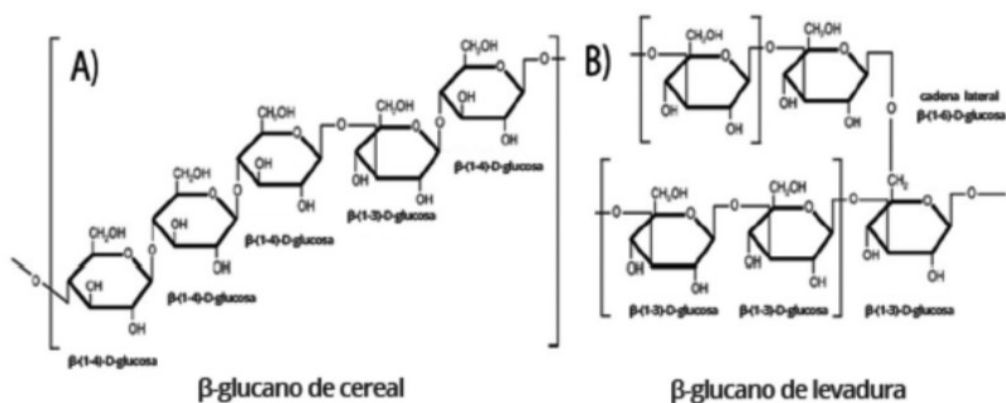
Estructuras de β -glucanos según su fuente.

Tipo de β -glucano	Estructura	Descripción
Bacteria		Glucano lineal β -1,3 (ej: Curdlan)
Hongo		Glucano ramificaciones cortas β -1,6 y β -1,3 (ej: Esquizofilano)
Levadura		Glucano ramificaciones largas β -1,6 y β -1,3 (ej: β -glucano WGP, Betafectina)
Cereal		Glucano lineal β -1,3/1,4 (ej: avena, cebada, centeno)

Adaptado y autorizado de: Volman J, Ramakers J, Plat J. Dietary modulation of immune function by β -glucans. *Physiol Behav.* 2008; 94(2):276-84.

Cuadro -1-

(A): Unidades poliméricas de β -(1-4)-D-glucopiranosil β -(1-3)-D-glucopiranosil.
 (B): Unidades poliméricas de β -(1-3)-D-glucopiranosil con ramificaciones en β -(1-6).



Adaptado y autorizado de: Volman J, Ramakers J, Plat J. Dietary modulation of immune function by β -glucans. *Physiol Behav.* 2008; 94(2):276-84.

C

-Cuadro 2-

PROCESO Y FORMULACION

Se identifica el proceso por el cual tres (3) especies de *Trichodermas* cohabitan en medio sólido, liberando constantemente secreciones de tipo enzimático sin ser afectados.

La selección de cepas y estimulación de ellas para la producción de enzimas se realiza siguiendo los procesos descritos en la Patente de invención CE "Composición bactericida, bacteriostática y fungicida que comprende dos o más especies vivas de *Trichoderma*." ES2307870T3, de co-propiedad del solicitante.

Se describe técnica llamada "*delivery*", que consiste en un proceso de encapsulado de las enzimas y su estabilización en medio ácido mediante un complejo insoluble.

La acción de compuestos betaglucanos, esta ampliamente difundida en la literatura médica, en que su acción inmunomoduladora se refleja en distintos efectores como estómago, páncreas, hígado, intestinos, etc.

Sin embargo, no consideran su formulación enzimática activa y específica como silenciador viral, dosificación de ataque y dosis preventiva frente a virus ARN y ADN como tratamiento único y/o coadyuvante, durante fases críticas de pacientes y/o uso veterinario.

Las señales que ofrece la matriz ácida permiten la rápida migración y distribución selectiva vía elementos sanguíneos a los órganos dianas, evitando el proceso de acetilización hepática y pudiendo traspasar la barrera hemato encefálica de ser necesario.

La formulación que se describe permite generar una acción enzimática sobre células y/o órganos enfermos.

EL PROCESO

Se procede a aislar Betaglucanos a partir de las secreciones de tres especies de *Trichodermas*, en crecimiento simultáneo, obtenidas por competencia de espacio y nutrientes

Las especies contenidas en un micro nutriente que da origen a una formulación única son *Trichodermas* seleccionadas y, corresponden a *Trichoderma harzianum*, *Trichoderma viride* y *Trichoderma longibratum*.

Los betaglucanos son recogidos en un medio sólido y estabilizados en medio ácido, en rangos de pH 6 a 4.

Esta formulación no contempla el uso de principios activos (betaglucanos) cuya procedencia sea distinta a las producidas por trichodermas tales como; levaduras, otros hongos, cereales, resinas y productos secundarios de secreciones de micro y/o meta organismos de cualquier orden taxonómico.

No obstante, lo anterior, podrán formar parte de la formulación como excipientes puros.

La extracción final será vía solvente alcohólico principalmente, estableciendo una reducción de esta para la recuperación (posterior al macerado de un mínimo de 6 días y máximo de 7 meses), de un 70% a un 99% del solvente mediante el uso de rota vapor (u otro equipo similar destinado a la extracción de solventes de muestras biológicamente activas) con una temperatura mínima de 40°C y máxima de 85°C.

El principio activo será valorado usando un estándar de oro comercial para determinación betaglucanasas vía espectrómetro IR.

El concentrado podrá ser reducido a polvo mediante secantes de grado alimenticio/farmacéuticos. También podrá ser utilizado en forma directa durante el proceso de formulado.

El formulado del principio activo se valorará en función de la absorbancia versus el estándar usando los datos de equipo de IR, u otro método que permita establecer la concentración de este, en peso seco como húmedo.

Obtenida la concentración se procede a la nano encapsulación dirigida a obtener una fracción activa mediante el uso de matrices ácidas y solución acuosa de fosfolípidos ionizados.

También puede ser incluida en la nano encapsulación resinas de todo tipo, incluyendo las producidas por micro y meta organismos de todo tipo de orden taxonómico.

FORMULACIÓN DEL PREPARADO FARMACÉUTICO DE USO HUMANO Y VETERINARIO

Se efectúa a partir del aislamiento de betaglucanos con propiedades antivirales tales como silenciador viral, modulador de respuesta inflamatoria aguda en pacientes con influenza, Covid 19, o cualquier otro que curse con compromiso pulmonar, modulador de respuesta inmunológica mediante la atracción de macrófagos y neutrófilos capaces de capturar betaglucanos en forma rápida y efectiva por la señal que emana la matriz ácida que forma parte de la formulación al tomar contacto células blanco, también incluye su actividad sobre el síndrome hemorrágico de Turkey como también sobre otras patologías donde pueden participar virus únicos, en consorcios tanto de tipo ARN y ADN.

El principio activo valorizado en un mínimo de 1 mg y un máximo de 300 mg, dosis previamente nano encapsulada y posteriormente encapsulada en cápsulas de gelatina.

COMPOSICIONES Y PRESENTACIONES

Previo al proceso de encapsulación en capsulas de gelatina, el principio activo será:

- Mezclado con fibra insoluble de cualquier tipo o mezclas, incluyendo betaglucanos, fracción insoluble, celulosa micronizada, talco, fibra vegetal rica en glucosa disponible, fibra vegetal procesa incluyendo algodón y papel.
- Acondicionamiento previo de la capsula con fibras antes descritas, que permita la incorporación del principio activo valorado.
- Su uso en veterinaria del tipo criadero de aves y mamíferos su dosis se establecerá en función de kilos de mezcla del principio activo pulverizado en las fracciones ácida y fibra insoluble en una dosis que incluye un mínimo de 1 kilo por tonelada de alimento y un máximo de 10 kilos por tonelada de alimento a mezclar, en una dosis de mínimo de 1 día a 10 días de alimentación tres veces por día.

- También podrá ser diluida en agua en fracción de 1 kilo/100 litros de agua como mínimo y 24 kilos por 5000 litros de agua para ser usado en forma de aspersión sobre camas, pisos y paredes como una forma de controlar la infestación.

Una vez finalizado el proceso de encapsulado, estas seguirán la línea pudiendo ser distribuidas en blíster, frasco, y cualquier otro medio de fraccionamiento que permitan su protección de la luz y la temperatura ambiente no supere los 28°C durante su almacenamiento.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se establece dosis de ataque de uso general independiente de sexo, edad y enfermedades concomitantes de:

- Mínimo una cápsula cada 24 horas por un mínimo de 3 días y máximo 6 días.
- Mínimo dos cápsulas cada 24 horas por un mínimo de 3 días y máximo 6 días.
- Mínimo dos cápsulas cada 12 horas por un mínimo de 3 días y máximo 6 días.

Se establece una dosis de uso preventivo general independiente de sexo, edad y enfermedades concomitantes de:

- Mínimo una cápsula cada 24 horas por un mínimo de 3 días y máximo 6 días

Su función farmo cinética se corresponde con un modelo cinético de primer orden (mono compartimental), obteniéndose una primera desaparición plasmática muy rápida iniciada a la media hora de la administración oral, y una segunda eliminación más gradual a las 10 horas posteriores, para la formulación que se describe.

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso de aislamiento de betaglucanos (-glucanos) a partir de las secreciones de tres especies de *Trichodermas*, en crecimiento simultáneo, obtenidas por competencia de espacio y nutrientes **CARACTERIZADO** porque comprende los pasos de

- a. Crecer simultáneamente *Trichoderma harzianum*, *Trichoderma viride* y *Trichoderma longibratum* que compiten por espacio y nutrientes donde las especies contenidas en un micronutriente dan origen a una formulación única;
- b. Recoger los betaglucanos en un medio sólido y estabilizarlos en medio ácido, en un rango de pH de 6 a 4;
- c. Extraer con solvente alcohólico macerando los betaglucanos del punto b) desde 6 días hasta 7 meses, para luego concentrarlos hasta una recuperación de 70% a 99% del solvente mediante el uso de rota vapor, (u otro equipo similar destinado a la extracción de solventes de muestras biológicamente activas), con una temperatura de 40°C a 85°C;
- d. Determinar la concentración del principio activo usando un estándar de oro comercial para determinación de betaglucanasas vía espectrómetro IR;
- e. Opcionalmente, reducir el concentrado del punto d) a polvo mediante secantes de grado alimenticio/farmacéuticos, también podrá ser utilizado en forma directa durante el proceso de formulado, el formulado de principio activo se valorará en función de la absorbancia versus el estándar usando los datos de equipo de IR, u otro método que permita establecer la concentración de este, en peso seco como en peso húmedo;
- f. Nano encapsular, una vez obtenida la concentración dirigida a obtener una fracción activa mediante el uso de matrices ácidas y solución acuosa de fosfolípidos ionizados; también pueden ser incluidas en la nano encapsulación resinas de todo tipo, incluyendo las producidas por micro y meta organismos de todo tipo de orden taxonómico.

2.- Una formulación de preparado farmacéutico, de uso humano y veterinario nano encapsulada a partir del aislamiento de betaglucanos obtenidos en base al proceso descrito en la Reivindicación 1 con propiedades antivirales tales como silenciador viral, modulador de respuesta inflamatoria aguda en pacientes con influenza, Covid 19, o cualquier otro que curse con compromiso pulmonar, modulador de respuesta inmunológica mediante la atracción de macrófagos y neutrófilos capaces de capturar betaglucanos en forma rápida y efectiva por la señal que emana la matriz ácida que forma parte de la formulación al tomar contacto células blanco, también incluye su actividad sobre el síndrome hemorrágico de Turkey como también sobre otras patologías donde pueden participar virus únicos, en consorcios tanto de tipo ARN y ADN **CARACTERIZADA** porque comprende entre 1 mg y 300 mg de betaglucano, donde las nanocapsulas comprenden betaglucano mezclado con fibra insoluble de cualquier tipo o mezclas, incluyendo betaglucanos, fracción insoluble, celulosa micronizada, talco, fibra vegetal rica en glucosa disponible, fibra vegetal procesada incluyendo algodón y papel y donde las nanocapsulas se encuentran encapsuladas en gelatina, y donde no se contempla en esta formulación el uso de principios activos (betaglucanos) cuya procedencia sea distinta a las producidas por las trichodermas *Trichoderma harzianum*, *Trichoderma viride* y *Trichoderma longibratum* tales como: levaduras, otros hongos, cereales, resinas y productos secundarios de secreciones de micro y/o meta organismos de cualquier orden taxonómico.

3. Uso de formulación de preparado farmacéutico de la Reivindicación 2 en criaderos de aves y mamíferos del principio activo pulverizado en las fracciones ácida y fibra insoluble en una concentración sólida de 1 kilo - 10 kilos por tonelada de alimento a mezclar, por entre 1 día - 10 días de provisión de alimento o líquida en agua en fracción de 1 kilo/100 litros -, 24 kilos por 5.000 litros de agua para ser usado en forma de aspersión sobre camas, pisos y paredes **CARACTERIZADA** porque su uso veterinario es para controlar la infestación.
4. Método de preparación de la formulación farmacéutica de la reivindicación 2 **CARACTERIZADO** porque una vez finalizado el proceso de encapsulado, estas seguirán la línea pudiendo ser distribuidas en blíster, frasco, y cualquier otro medio de fraccionamiento que permitan su protección de la luz y la temperatura ambiente no supere los 28°C durante su almacenamiento.