

(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
28 de enero de 2016 (28.01.2016)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2016/012632 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C01G 41/00 (2006.01) *A61P 15/08* (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2014/070586

(22) Fecha de presentación internacional:
21 de julio de 2014 (21.07.2014)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(71) Solicitante: **OXOLIFE S.L** [ES/ES]; c/ Nou, 53, Sant Quirze del Vallés, E-08192 Barcelona (ES).

(72) Inventores: **CANALS ALMAZÁN, Ignacio**; c/ Nou, 53, Sant Quirze del Vallés, E-08192 Barcelona (ES). **ARBAT BUGIÉ, Agnès**; c/ Nou, 53, Sant Quirze del Vallés, E-08192 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: **FÚSTER, Gustavo**; Paseo de la Habana, 9-11, E-28036 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))

(54) Title: TUNGSTEN (VI) SALTS USED TO TREAT INFERTILITY, FOR STIMULATING FERTILITY AND NORMAL REPRODUCTION IN A NON-DIABETIC FEMALE MAMMAL, AND FOR IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF ASSISTED REPRODUCTION TECHNIQUES

(54) Título : SALES DE TUNGSTENO (VI) PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD, PARA FAVORECER LA FERTILIDAD Y LA REPRODUCCIÓN NORMAL EN UN MAMÍFERO HEMBRA NO DIABÉTICO, ASÍ COMO PARA MEJORAR LA EFICACIA DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

(57) Abstract: The invention relates to tungsten (VI) salts used to treat infertility in a non-diabetic female mammal, for stimulating fertility and normal reproduction in a non-diabetic female mammal, or for increasing the effectiveness of an assisted reproduction technique applied to a mammal, and to compositions containing same and treatment methods using same.

(57) Resumen: Sales de tungsteno (VI) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en un mamífero hembra no diabético, para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético, o para aumentar la eficacia de una técnica de reproducción asistida aplicada a un mamífero, así como composiciones que las contienen y métodos de tratamiento con las mismas.



WO 2016/012632 A1

Sales de tungsteno (VI) para su uso en el tratamiento de la infertilidad, para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético, así como para mejorar la eficacia de las técnicas de reproducción asistida

5 DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a sales de tungsteno (VI) y composiciones que las contienen, para su uso en el tratamiento de la infertilidad, para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético, así como para mejorar la eficacia de una técnica de reproducción asistida aplicada a un mamífero.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

La fertilidad en mamíferos es un proceso multietápico que de forma natural no es totalmente eficiente. Factores como la edad, los hábitos alimenticios o el estilo de vida, entre otros, modulan el éxito de este proceso. Así, se conoce por ejemplo que la tasa de embarazo en mujeres de 20 a 24 años es de aproximadamente el 86%, mientras que en mujeres de 35 a 32 años decae hasta un 50% [*Management of the Infertile Woman* por Helen A. Carcio; *The Fertility Sourcebook* por M. Sara Rosenthal, ASAS Summary of FAIR 2012]. Otros factores, como el sobrepeso o el bajo peso, también son responsables de retrasos en la consecución de un embarazo de forma natural o incluso de la imposibilidad de su consecución [*Fertil Steril* 2013;100:631–7]. Se estima que aproximadamente un 66% de las parejas no conciben de forma natural durante los 3 primeros meses de relaciones sexuales sin protección. Esta cifra disminuye hasta el 15% de las parejas durante el decurso del primer año de relaciones sexuales no protegidas. Infertilidad se define (WHO, ASRM, NICE) como la incapacidad de concebir tras 12 meses de relaciones sexuales regulares no protegidas. También se ha acuñado, especialmente en Europa, el término “subfertilidad” para definir a aquellas parejas con alguna forma o grado de fertilidad reducida, que conlleva un retraso en la concepción [*Gnoth C et al Definition and prevalence of subfertility and infertility Human reproduction* 2005;20(5):1144-1147].

30

Las principales causas de infertilidad entre las mujeres incluyen disfunciones ovulatorias, patologías del tracto reproductivo, reducción en la calidad de los oocitos y la depleción folicular inherente al envejecimiento. Sin embargo, también existe un porcentaje considerable de mujeres con infertilidad inexplicada, también denominada infertilidad idiopática, de la que una de las posibles causas está relacionada con

35

deficiencias en el proceso de implantación.

El desarrollo folicular, la ovulación, la migración del óvulo inmaduro (oocito), así como la posterior concepción e implantación del cigoto en la pared uterina se encuentra regulado por secreciones hormonales de ciertos órganos endocrinos como por ejemplo la hipófisis, el hipotálamo y la glándula tiroides. Entre las múltiples causas biológicas de la infertilidad en la mujer se pueden destacar también las causas ligadas a desórdenes de los estímulos hormonales que regulan todo este proceso

Se conocen diferentes tratamientos para la infertilidad femenina entre los que se encuentran la administración de medicamentos para tratar problemas hormonales que conllevan alteraciones de la ovulación, tal y como por ejemplo el citrato de clomifeno o gonadotropinas. Asimismo se han postulado algunos efectos beneficiosos con numerosos tratamientos en base a la ingesta de suplementos vitamínicos, especialmente vitamina B, vitamina C, vitamina E y ácido fólico, suplementos minerales como sales o complejos de hierro, zinc, o selenio, ácidos grasos esenciales (omega 3), así como extractos de plantas tales como Sauzgatillo (*Vitex agnus chastus*), Damiana, regaliz, flor de Trébol Rojo, Baya de Agnocasto, Cohosh Negro, Dong Quai (*Angelica sinensis*), Ñame o Camote Silvestre (*Dioscorea villosa*), Raíz de Unicornio Falso, té verde, Ortigas (*Urtica dioica*), Avena salvaje (*Avena sativa*), Diente de león (*Taraxacum officinale*), etc. aunque para ninguno de estos tratamientos se ha podido demostrar claramente su eficacia.

El porcentaje de embarazos conseguidos mediante los tratamientos mencionados anteriormente presentan limitaciones. Así, por ejemplo, se ha observado que el tratamiento de mujeres cuya ovulación es irregular o ausente mediante la administración de citrato de clomifeno, un fármaco de la familia de los estilbenos, permite la restauración de la ovulación en un porcentaje elevado, pero la tasa de embarazo continua siendo baja, aproximadamente igual o inferior al 50%.

Los tratamientos de fecundación *in vitro* son muy efectivos en la etapa de fecundación del oocito. Sin embargo, la tasa de implantación de los embriones en la pared uterina es baja. Esto promueve las transferencias múltiples de embriones por cada ciclo de fecundación *in vitro*, con la consecuencia de un porcentaje mayor de embarazos múltiples considerados de riesgo.

Por último, es conocido que las alteraciones metabólicas como la diabetes o la obesidad conllevan una limitación de la fertilidad. Se conoce que la recuperación parcial o total de la glucemia, la insulinemia y/o el peso corporal de ratones hembra diabéticos u obesos con la función reproductora dañada, comporta una mejora de la fertilidad.

Diferentes tratamientos farmacológicos, como la metformina o sales de tungsteno (VI), o incluso cambios en el estilo de vida, han demostrado mejorar la diabetes o alteraciones en la insulina, como por ejemplo la deficiencia o la resistencia a la insulina, consiguiendo recuperar la función reproductora total o parcialmente, cuando la infertilidad es debida a la diabetes o alteraciones en la insulina.

En el caso concreto del tungstato sódico, se conoce que ratas con diabetes e insulinopenia inducida por la inyección de estreptozotocina, recuperan parcialmente los niveles de insulina circulantes tras un tratamiento prolongado (10 semanas) con tungstato sódico como consecuencia de revertir parcialmente la diabetes. Posteriormente, cuando las ratas hembras parcialmente recuperadas de la diabetes se aparean con machos sanos, se observa que, de forma paralela a la recuperación parcial de la diabetes, han recuperado parcialmente su capacidad reproductora. En particular, se observa que el porcentaje de partos con respecto al número de raspados positivos en los ratones hembras que habían sido parcialmente recuperadas de la diabetes tras un tratamiento con tungstato sódico aumenta hasta el 66%, porcentaje inferior a las hembras que no padecían diabetes donde el porcentaje es del 100%. (cf. J. Ballester y colaboradores, "Tungstate administration improves the sexual and reproductive function in female rats with streptozotocin-induced diabetes", Human Reproduction, 2007, vol. 22, pp. 2128-2135). No obstante, no se observó ni postuló efecto alguno de las sales de tungsteno (VI) en animales hembra no diabéticos.

El tungsteno se encuentra en cantidades traza en animales y plantas. Por ejemplo, en plantas se han descrito contenidos hasta un máximo de 100 mg/kg [Gbaruko B.C. & Igwe J.C. *Global Tungsten: Occurrence, Chemistry, Environmental and Health Exposure Issues. Journal of Environmental Research* 2007;1(1):27-32].

En vista de todo lo anterior, a pesar de la intensa investigación y los avances la comprensión y manejo del proceso reproductivo de los mamíferos y de los humanos en

particular, todavía numerosas parejas no se benefician de las diferentes aproximaciones disponibles en la actualidad para incrementar la fertilidad por serles ineficaces. Por lo tanto, todavía hay una necesidad de encontrar nuevas alternativas para la mejora de la eficiencia reproductiva natural y/o el tratamiento de infertilidad femenina que den una mayor eficacia.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que la administración de una sal de tungsteno (VI), o un solvato de dicha sal es efectiva para tratar la infertilidad en un mamífero hembra no diabético, para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético, y para aumentar la eficacia de las técnicas de reproducción asistida aplicadas a un mamífero. A pesar de que era conocido que el tungstato sódico puede revertir parcialmente las alteraciones en la función reproductora en ratones hembras diabéticas debido a que produce una normalización de los niveles de glucosa en sangre, no se ha descrito ni se ha sugerido que el tungstato sódico pueda tener un efecto sobre la función del sistema reproductor femenino en mamíferos hembra no diabéticas, presentándose como un tratamiento para la infertilidad y/o favoreciendo la fertilidad y la reproducción normal en mamíferos hembra no diabéticos. Se ha demostrado ahora la eficacia de la administración de una sal de tungsteno para tratar la infertilidad o para mejorar o normalizar la fertilidad, a través de un modelo animal, concretamente ratones hembra IRS2-/-, tal y como queda reflejado en los ejemplos de la presente invención. Asimismo se ha demostrado un efecto de las sales de tungsteno sobre la implantación embrionaria, en el mismo modelo animal anteriormente indicado, así como un efecto positivo sobre la adherencia embrionaria en el endometrio, en base a un ensayo in vitro, cuyos resultados también se indican en los ejemplos.

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma, para su uso para el tratamiento de infertilidad en un mamífero hembra no diabético, o para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma en una concentración mayor de 100 mg/kg, así como al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente o dietéticamente aceptable, para el tratamiento de infertilidad en un mamífero hembra no

diabético o para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético.

Un tercer aspecto de la invención se refiere al uso de una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma, tal y como definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infertilidad en un mamífero hembra no diabético o para favorecer la fertilidad en un mamífero hembra no diabético.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de infertilidad o para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma, según lo definido anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Tal y como indicado anteriormente, de acuerdo con un primer aspecto la presente invención se refiere a una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma, para el tratamiento de la infertilidad en un mamífero hembra no diabético o para favorecer y/o contribuir a la fertilidad y la reproducción normales en un mamífero hembra no diabético.

El término “favorecer la fertilidad y la reproducción normal” o “contribuir a la fertilidad y la reproducción normal” se refiere a una contribución a la fertilidad y reproducción normales, o mejorar la fertilidad y la reproducción normal (reduciendo los tiempos para lograr un embarazo), entendiendo por “fertilidad y reproducción normales” un estado de fertilidad en el cual se logra, siguiendo las definiciones proporcionadas previamente:

* en una situación de subfertilidad: un embarazo en un periodo de 12 meses de relaciones sexuales regulares y no protegidas; y

* en una situación de infertilidad: un embarazo tras un periodo 12 meses de relaciones sexuales regulares y no protegidas. Se incluyen aquí la necesidad de restaurar y/o potenciar la ovulación, mejorar la calidad del oocito y del embrión, aumentar la implantación del cigoto en la pared uterina, regular una alteración del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, incluyendo síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico, hiperprolactinemia, endometriosis, hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis

reumatoide, lupus eritematoso, cirrosis, artritis reumatoide, celiaquía, fallo renal crónico, causas idiopáticas y desórdenes alimentarios, tales como anorexia nerviosa y bulimia.

El término “técnica de reproducción asistida” en el contexto de la presente invención engloba cualquier técnica de reproducción asistida o de fecundación artificial, entendiéndose como el conjunto de técnicas o métodos biomédicos, que facilitan o sustituyen a al menos uno de los procesos naturales que se dan durante la reproducción. Se incluyen, aunque no se limitan a, inducción de la ovulación, inseminación artificial (incluyendo la inseminación con espermatozoides de donante) y la fecundación in vitro (incluyendo la fecundación de un óvulo de donante o la fecundación con espermatozoides de donante). Así, la técnica de reproducción asistida puede ser aplicada debido a causas de infertilidad o de fertilidad reducida, tanto del mamífero hembra (tales como los definidos anteriormente) como del mamífero macho (por ejemplo, alteraciones en los espermatozoides, reflejados en un seminograma, tales como alteraciones de la movilidad de los espermatozoides, alteraciones de la vitalidad de los mismos, así como alteraciones en su morfología). La técnica de reproducción asistida también puede ser aplicada a mujeres que a pesar de no tener *per se* ningún problema de fertilidad tengan que recurrir a ellas por diversas causas, por ejemplo (pero no limitado a), mujeres sin pareja que requieren la donación de espermatozoides, parejas que han de recurrir a la donación de óvulos y/o espermatozoides por incompatibilidades genéticas o de otro tipo, o animales de cría que requieren transferencia de embriones en busca de mejoras de productividad. En general, estas técnicas de reproducción asistida tienen una tasa de éxito reducida, inferior al 50%, o incluso del 40%. Esto es debido a que el uso de técnicas de reproducción asistida tiene una inherente disminución de la eficiencia del proceso reproductivo. Una de las principales causas de esta baja eficiencia de la reproducción con el uso de técnicas de reproducción asistida, se relaciona con dificultades en el proceso de adhesión e implantación embrionaria.

En el marco de la presente invención, el término “mejorar” en la expresión “mejorar la eficacia de una técnica de reproducción asistida” se refiere a aumentar la tasa de éxito de tales técnicas de reproducción asistida. Así, si por ejemplo en la franja de edad de la pareja de mamíferos sobre la que se aplica la técnica de reproducción asistida, la tasa de éxito fuera del 43%, de acuerdo con estadísticas previas, una tasa superior, a partir del 44%, supondría una mejora de la eficacia de tal técnica. Esta mejora se debe principalmente a un favorecimiento de la adhesión e implantación embrionaria debido a la administración de sales de tungsteno (VI).

Aunque la técnica de reproducción asistida se aplique debido a una alteración de la fertilidad del mamífero macho de la pareja, al mejorar la adhesión e implantación embrionaria, la administración de las sales de tungsteno (VI) se realizará al menos al mamífero hembra. Alternativamente, tanto el mamífero hembra como el mamífero macho pueden ser administrados sales de tungsteno (VI).

El mamífero en el marco de la presente invención puede ser cualquier mamífero, incluyendo, pero no limitado a, humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, cobayas, hámsteres, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc. De acuerdo con una realización particular, el mamífero es humano.

Según otra realización particular, la administración de dicha sal se realiza en una dosis diaria de entre 0,001 mg y 1000 mg de sal de tungsteno (VI) por cada kg de peso corporal del mamífero hembra.

En otra realización particular, la sal de tungsteno (VI) comprende un anión de tungsteno (VI) y un catión farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. "Cation farmacéuticamente o veterinariamente aceptable" se refiere a cualquier catión no tóxico orgánico o inorgánico aceptable, que sea capaz de formar una sal terapéuticamente efectiva de tungsteno (VI) y sea apropiado para su uso en terapia farmacéutica o veterinaria. Preferiblemente, el catión es un catión alcalino o alcalinotérreo. Más preferiblemente, el catión se selecciona entre el grupo que consiste en sodio, potasio, magnesio, calcio y zinc. Según una realización particular, el catión es sodio. Según otra realización particular, el catión es zinc.

Preferiblemente, en la sal de tungsteno (VI) el anión de tungsteno (VI) se selecciona de los iones WO_4^{2-} , HWO_4^- , $\text{W}_2\text{O}_7^{2-}$ y HW_2O_7^- . Preferiblemente, el anión es WO_4^{2-} .

Según una realización particular adicional, el solvato de la sal de tungsteno (VI) es un hidrato, más preferiblemente el dihidrato.

Todas las características enumeradas de manera individual para diferentes elementos de la invención pueden ser combinadas entre sí, quedando todas las combinaciones posibles incluidas en el alcance de la presente invención. Así por ejemplo, según una realización preferida, el solvato de la sal de tungsteno (VI) es el dihidrato y el catión es

un catión sódico. Al igual, el resto de combinaciones posibles también se pretende estén incluidas en el alcance de la presente invención.

Un aspecto adicional de la invención es una composición que comprende una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma según se ha definido anteriormente, en una concentración igual o mayor de 100 mg/kg y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente, veterinariamente o dietéticamente aceptable, para el tratamiento de infertilidad en un mamífero hembra no diabético, para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético, o para aumentar la eficacia de una técnica de reproducción asistida aplicada a un mamífero.

El término “excipiente o vehículo farmacéuticamente, veterinariamente o dietéticamente aceptable” se refiere a los excipientes o vehículos apropiados para su uso en las tecnologías farmacéuticas, veterinarias o alimentarias, para la preparación de las composiciones. Estos componentes, excipientes o portadores, deben ser compatibles con los otros ingredientes de la composición. También debe ser adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas de inmunogenicidad o complicaciones a una razonable relación beneficio/riesgo. Son sustancias que, a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carecen de actividad farmacológica. Los excipientes o vehículos se emplean con el fin de dotar la forma farmacéutica o veterinaria de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos. En la medida en que los excipientes afectan la liberación del principio activo, podrán modificar la magnitud y el perfil temporal de la actividad farmacológica del producto medicamentoso, mediante cambios en su biodisponibilidad. Los excipientes sirven, además, para dar forma o consistencia adecuada a una preparación. Ejemplos de tipos de excipientes: solubilizantes, desintegrantes o disgregantes, emulsificantes (emulsionantes), colorantes, saborizantes, aglutinantes, antioxidantes, lubricantes, preservantes, espesantes, etc.

Según una realización preferida, el excipiente o vehículo es farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, y la composición es una composición farmacéutica para el tratamiento de infertilidad en un mamífero hembra no diabético o para aumentar la eficacia de un tratamiento de reproducción asistida aplicada a un mamífero.

Preferiblemente, la composición farmacéutica se presenta en forma de píldora, tableta, pastilla, cápsula, polvo, oblea, polvo o comprimidos efervescentes, disolución, suspensión, jarabe o gránulos.

- 5 Según otra realización preferida, la composición es una composición alimentaria para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético.

La composición alimentaria puede ser una composición líquida o bebida, una composición sólida o un suplemento o complemento nutricional (también denominado dietético o alimenticio). En el marco de la presente invención, el término “composición alimentaria” englobaría cualquier alimento, sólido o líquido, enriquecido con sal de tungsteno (VI), así como cualquier suplemento o complemento nutricional que contenga al menos una sal de tungsteno (VI).

- 15 La composición alimentaria puede ser una composición líquida, es decir, una bebida según términos más generalmente utilizados en la sociedad. Tal composición líquida, en el marco de la presente invención, incluye, pero no está limitada a, cualquier bebida seleccionada del grupo que consiste en leche de origen animal o vegetal, así como cualquier derivado de la misma, tales como por ejemplo batidos, yogur, kéfir, etc.;
20 zumos de frutas y/o hortalizas; agua sin gas o con gas, o agua o bebidas aromatizadas o edulcoradas (mediante edulcorantes nutritivos (sacarosa, fructosa...) o artificiales); condimentos, tales como por ejemplo cualquier salsa, aliño, kétchup, aceite, vinagre o preparados de vinagre; bebidas alcohólicas de cualquier tipo; té, café; así como todo tipo de bebidas refrescantes o refrescos, o bebidas energizantes.

- 25 La composición alimentaria también puede ser una composición sólida. Por ejemplo, tal composición sólida puede seleccionarse, pero no está limitado a, del grupo que consiste en derivados de leche de origen animal o vegetal, tales como pueden ser queso, mantequilla, margarina y tofu; cualquier tipo de pan, incluyendo fresco, envasado o congelado, de molde, integrales, especiado, dulce, salado, etc; pasta
30 preparada a partir de cualquier harina de cereal, tal como trigo o sémola (macarrones, espaguetis, tallarines, etc); productos de bollería, incluyendo bizcochos, galletas, magdalenas, rosquillas, etc.; infusiones, té o café, a granel o en bolsitas, para preparar bebidas; gelatinas, caramelos, incluyendo los de goma, más conocidos como

"gominolas"; así como cualquier tipo de condimento sólido, por ejemplo orégano, sal, cilantro, perejil, albahaca, etc, o mezclas de los mismos.

Por último, la composición alimentaria también puede ser suplemento o complemento
5 nutricional, dietético o alimenticio, empleándose en el marco de la presente invención cualquiera de estos términos de manera equivalente. Estos términos se usan habitualmente para composiciones consumidas por vía oral, las cuales contienen un ingrediente destinado a complementar la alimentación, en el caso de la presente invención la(s) sal(es) de tungsteno (VI). Nunca serán un sustituto de un alimento
10 convencional ni un componente único de una comida o de la dieta alimenticia. Pueden darse en diferentes presentaciones, tales como pastillas, píldoras, tabletas, cápsulas, cápsulas suaves de gelatina, cápsulas de gelatina, obleas, comprimidos efervescentes, líquidos (disolución, suspensión, jarabe), gránulos y polvos, todas ellas se incluyen como realizaciones particulares en el ámbito de la presente invención. Excipientes
15 dietética- o farmacéuticamente aceptables son evidentes al experto para la obtención de cualquier de las presentaciones anteriores, y se pretenden incluidas en el alcance de la presente invención.

De acuerdo con una realización particular, cualquiera de las composiciones anteriores
20 (composición farmacéutica, composición sólida, composición líquida o suplemento/complemento nutricional) comprende en su composición al menos un edulcorante nutritivo, tal como la sacarosa o la fructosa. La ingesta de estos edulcorantes nutritivos debe ser controlada y limitada en pacientes diabéticos, por lo tanto una composición alimentaria que incluya tal edulcorante nutritivo estaría
25 contraindicada en mamíferos diabéticos o al menos debería tenerse en cuenta durante el control de su dieta.

De acuerdo con una realización particular, el mamífero hembra no diabético se selecciona del grupo que consiste en mamíferos hembra que necesitan restaurar y/o
30 potenciar la ovulación, mejorar la calidad del oocito y del embrión, aumentar la implantación del cigoto en la pared uterina, regular una alteración del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, incluyendo síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico, hiperprolactinemia, endometriosis, hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso, cirrosis, artritis reumatoide, celiaquía, fallo renal crónico,
35 causas idiopáticas y desórdenes alimentarios, tales como anorexia nerviosa y bulimia.

De acuerdo con otra realización particular, el mamífero hembra no diabético se selecciona del grupo que consiste en mamíferos hembra que presentan insulínresistencia (también conocida como resistencia a la insulina o resistencia insulínica); la insulínresistencia, cuando se presenta junto con una hiperglicemia, puede conducir al desarrollo de diabetes, no obstante la insulínresistencia sola no conduce a un estado diabético. Preferiblemente, los mamíferos hembra que presentan insulínresistencia se seleccionan del grupo que consiste en hembras mamíferos que presentan una o más de las siguientes condiciones: Obesidad o sobrepeso, Síndrome metabólico, Prediabetes, Síndrome del ovario poliquístico, Hipertensión, Enfermedad coronaria, Hiperlipidemias o dislipemia, Hipertiroidismo, Hiperparatiroidismo, Hiperleptinemia o resistencia a la leptina, Sedentarismo, Desórdenes alimentarios, Síndrome de la apnea obstructiva del sueño, Malnutrición fetal, Síndrome de Prader Willi, Síndrome de Rabson-Mendenhall, Esteatosis hepática, Leprechaunism, Patologías asociadas al exceso de secreción de glucocorticoides (p.ej acromegalia), insulínresistencia causada por tratamientos farmacológico (p.ej glucocorticoides, diuréticos tiazídicos , betabloqueantes), Estrés o Menarquía Precoz [Egas Béjar, Daniela et.al Insulinorresistencia / Insulin resistance. Medicina (Guayaquil);10(2):159-166, abr. 2005; Graves,Thomas K. WHY ISN'T THIS INSULIN WORKING? Western Veterinary Conference 2013 (SA113); Ximena Gaete V. Adelanto de la pubertad en Chile y el mundo. Rev Chil Pediatr 77 (5); 456-465, 2006; Leszek Szablewski Glucose Homeostasis and Insulin Resistance (eISBN: 978-1-60805-) Bentham e-books]. Muchas de estas indicaciones se ha descrito que no están relacionadas con la infertilidad, incluyendo la prediabetes [Acta Diab. Latina 4, 507, 1967].

En las composiciones de la invención, la sal o sales de tungsteno (VI) o un solvato de las mismas están presentes en una concentración de al menos 100 mg/kg. De acuerdo con realizaciones particulares, la sal o sales de tungsteno (VI) están comprendidas en la composición en concentraciones de al menos 150 mg/kg, al menos 200 mg/kg, al menos 250 mg/kg, al menos 300 mg/kg, al menos 350 mg/kg, al menos 400 mg/kg, al menos 450 mg/kg, al menos 500 mg/kg, al menos 550 mg/kg, al menos 600 mg/kg, al menos 650 mg/kg, al menos 700 mg/kg, al menos 750 mg/kg, al menos 800 mg/kg, al menos 850 mg/kg, al menos 900 mg/kg o al menos 850 mg/kg.

De acuerdo con otra realización particular, la concentración total de sales de tungsteno (VI) es igual o inferior a 1000 mg/kg.

De acuerdo con otra realización particular, la composición alimentaria será adecuada para la administración de sales de tungsteno en una dosis diaria de entre 0,001 mg por cada kg de peso corporal del mamífero hembra (en adelante, mg/kg/día) y la dosis máxima tolerada para la especie de mamífero hembra correspondiente.

5

De acuerdo con una realización particular más, la dosis máxima diaria será de 1000 mg/kg/día; de acuerdo con realizaciones particulares adicionales, la administración se realizaría en dosis de al menos 0,001 mg/kg/día, de al menos 0,01 mg/kg/día, de al menos 0,1 mg/kg/día, de al menos 0,5 mg/kg/día, de al menos 1 mg/kg/día, de al menos 10 mg/kg/día, de al menos 25 mg/kg/día, de al menos 50 mg/kg/día, de al menos 100 mg/kg/día, de al menos 200 mg/kg/día, de al menos 300 mg/kg/día, de al menos 400 mg/kg/día, de al menos 500 mg/kg/día, de al menos 600 mg/kg/día, de al menos 700 mg/kg/día, de al menos 800 mg/kg/día o de al menos 900 mg/kg/día.

10

15 Un tercer aspecto de la invención se refiere al uso de una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma, tal y como definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infertilidad en un mamífero hembra no diabético o para favorecer la fertilidad en un mamífero hembra no diabético.

20 Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de infertilidad o para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma, según lo definido anteriormente.

25

Todas las definiciones y significados preferidos proporcionados anteriormente en relación al primer aspecto de la invención son aplicables al resto de aspectos de la invención. Así, por ejemplo, la sal de tungsteno (VI) comprenderá un anión de tungsteno (VI) y un catión dietéticamente o farmacéuticamente aceptable, el cual preferiblemente será un catión alcalino o alcalinotérreo, aún más preferiblemente un catión sodio, potasio, magnesio y calcio y zinc. Particularmente, la sal será la sódica de tungsteno (VI). Una vez más, el anión de tungsteno (VI) se selecciona de los iones WO_4^{2-} , HWO_4^- , $\text{W}_2\text{O}_7^{2-}$ y HW_2O_7^- , preferiblemente WO_4^{2-} , y en caso de presentarse en forma de solvato, el mismo preferiblemente será el hidrato, más concretamente el

30

dihidrato. El resto de realizaciones particulares proporcionadas anteriormente para el primer aspecto se refieren también al resto de aspectos.

A continuación se incluyen una serie de ejemplos ilustrativos, no limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1. DESCRIPCIÓN DEL MODELO ANIMAL (RATONES HEMBRA IRS2 -/-)

El modelo de ratón empleado para determinar la actividad de sales de tungsteno (VI) para favorecer la fertilidad y la reproducción normales, es el ratón IRS2^{-/-}, un knock-out del gen *Irs2* [Burks y colaboradores, "*IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis*", *Nature*, 2000, vol. 407, pp. 377-382]. La delección del gen *Irs2* se traduce en un claro dimorfismo sexual en relación a la fertilidad y al metabolismo de los carbohidratos.

Los machos de este modelo presentan resistencia a la insulina y una severa hiperglicemia iniciada desde edades tempranas. Por contra, en edades tempranas, las hembras se mantienen relativamente euglicémicas y desarrollan una ligera insulín-resistencia, que se mantiene hasta edades avanzadas (4-5 meses). Las hembras IRS2^{-/-} en edades tempranas, alrededor de 10 semanas de edad, muestran un bajo desarrollo folicular y una anovulación persistente, acompañada de la ausencia del ciclo estral en la mayoría de los ratones. La tasa de embarazos de los ratones hembra IRS2^{-/-} es del 9% frente a una tasa del 100% en ratones hembra IRS^{wt} (IRS-2^{+/+} wild type). Dado que en estas edades las hembras se mantienen euglicémicas y que únicamente desarrollan una ligera insulín-resistencia, la profunda alteración en la fertilidad, no es una consecuencia directa de las anomalías en el metabolismo de la glucosa.

Los ratones IRS2^{-/-} hembra usados tienen edades de entre 6 y 8 semanas. En la publicación Burks y colaboradores, "*IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis*", *Nature*, 2000, vol. 407, pp. 377-382, se describe que, mientras ratones machos IRS2^{-/-} ya eran fuertemente intolerantes a glucosa a la edad de 6 semanas, hembras IRS2^{-/-} mantenían niveles de glucosa basales en el rango de 120-160 mg/dl hasta los 4-5 meses de edad (página 378, primera columna, final del segundo párrafo). Adicionalmente, en la misma publicación se describe que ratones hembra de menos de 10 semanas son relativamente euglicémicas y ligeramente insulín-resistentes. Por lo tanto, la profunda afectación de la fertilidad en este modelo

animal no es una directa consecuencia de del metabolismo anormal de la glucosa en los ratones hembra IRS-2^{-/-}. Niveles en sangre basales de glucosa de 120-160 mg/dl son considerados niveles normales [“Ciencia y Tecnología en protección y experimentación animal”, Ed McGraw-Hill/interamericana de España (2001). ISBN:84-486-0310-9 (pág. 27): los niveles normales en ratones se indican están entre 63 y 176 mg/dl).

Otros estudios más recientes realizados con ratones IRS2^{-/-}, han estudiado las mencionadas diferencias existentes entre machos y hembras; por ejemplo, *Biochemical Pharmacology* 2011, 81, 279-288, describe que los niveles circulantes de insulina no eran significativamente diferentes entre ratones *wild type* y ratones hembra IRS2^{-/-}, y, en respuesta a varias concentraciones de glucosa, la respuesta de hembras IRS2^{-/-} en cuanto a secreción de insulina fue idéntica a la de los animales control, ratones *wild type* (página 281, segunda column, primer párrafo; y página 284, segunda column, primer párrafo del apartado titulado “Discussion”), mientras que en machos IRS2^{-/-} se incrementó la secreción de insulina en comparación con los controles *wild type*.

Otros estudios realizados con este modelo animal han mostrado que IRS2 tiene funciones críticas y directas en el ovario, particularmente en desarrollo folicular y en la ovulación, mediante la regulación de componentes clave del mecanismo del ciclo celular, involucradas en la coordinación de la proliferación y diferenciación celular, relacionando clara-y directamente la ausencia de expresión de IRS2 con infertilidad [Biology of Reproduction 2007, 76, 1045-1053].

El modelo animal IRS2^{-/-} es principalmente un modelo de fallo de la célula beta [Am J Physiol Endocrinol Metab 2014, 306, E36-E47)]. Se describe que la pérdida progresiva de células beta debido al número incrementado de células beta apoptóticas, determinan la progresión hacia diabetes en este modelo animal (ver página E36, segunda column, segundo párrafo), solamente a edades elevadas. La reducción paulatina de las células beta se ve inicialmente compensada por una mayor actividad de las células que persisten, y solamente en edades avanzadas, el descenso en el número de células no puede ser compensado por las células persistentes, dando lugar a la aparición de la hiperglicemia y el desarrollo posterior de la diabetes

La fertilidad es un mecanismo complejo que implica numerosos factores. No existe un modelo animal “ideal”, sino existen numerosos modelos animales, por ejemplo los comercializados por Jackson Laboratories (<http://jaxmice.jax.org/list/ra861.html>).

Un factor importante que influye en la fertilidad es la hormona leptina, la cual es necesaria tanto para la fertilidad en machos como en hembras. Los ciclos de ovulación

en hembras están afectadas por la misma, y niveles de leptina fuera del intervalo ideal puede tener un efecto negativo sobre la calidad de los óvulos. Los ratones IRS2^{-/-} tienen niveles de leptina circulantes elevados, lo cual probablemente es otro factor que influye la fertilidad.

- 5 Por lo tanto, este modelo animal abarca una serie de factores importantes relacionadas con infertilidad y como tal es un modelo adecuado para estudiar la eficacia de compuestos en infertilidad de mamíferos hembra.

EJEMPLO 2. ESTUDIO DE OVULACIÓN, IMPLANTACIÓN Y EMBARAZO

10 A. Animales

10 ratones hembra IRS2^{-/-} de edades comprendidas entre 6 y 8 semanas.

6 ratones macho "wild-type" (IRS2^{wt}) de edades comprendidas entre 6 y 8 semanas.

Los ratones hembras y machos se estabularon por separado en condiciones normales, es decir ciclo luz/oscuridad 12h y temperatura y humedad controladas. Los animales se
15 alimentaron a voluntad (también denominado *ad libitum*) con dieta de pienso estándar.

B. Método

Fase de pre-tratamiento

Tras un periodo de aclimatación, los ratones hembra IRS2^{-/-} se estabularon en grupos
20 de 4-6 ratones/jaula. Durante la fase de pre-tratamiento (2 semanas), a los animales se les administro el agua de bebida sin sal de tungstato.

Fase de tratamiento

El tungstato sódico fue administrado en el agua de bebida (*ad libitum*) mediante una
25 solución de 2 mg/ml de tungstato sódico dihidrato (comercializado por Carlo Erba) en agua destilada tras la fase de pre-tratamiento (día 0 de tratamiento) y hasta 4 semanas antes del sacrificio de los animales. La dosis diaria de tungstato sódico ingerida por los ratones fue aproximadamente de 180 mg/kg de peso corporal.

30 Cruce

Tras las tres primeras semanas de tratamiento, los ratones hembra IRS2^{-/-} se estabularon en jaulas por parejas junto a un ratón macho IRS2^{wt} de forma continua.

Los ratones se observaron diariamente en busca de signos de embarazo o parto.

Tras 4 semanas se intercambiaron los machos entre las jaulas y se mantuvieron
35 durante 4 semanas más.

La administración de tungstato se mantuvo durante las 8 semanas en las que machos y hembras se estabularon conjuntamente. Tras estas 8 semanas se retiró el tratamiento y se mantuvo la estabulación conjunta de machos y hembras durante 4 semanas adicionales.

5

Sacrificio

Transcurrido este periodo, las hembras fueron sacrificadas y biopsiadas en busca de indicios de embarazo.

10 C. Resultados

Resultados del Estudio de ovulación

Durante el periodo de pre-tratamiento y durante las 3 primeras semanas de tratamiento se realizaron frotis vaginales a 6 ratones hembras elegidos al azar en los días -8; -5; -2; -1; 7; 8; 14; 15 y 22, para determinar la fase del ciclo estral en que se encontraban.

15

Se introdujo en la vagina de los ratones entre 1 y 2 ml de solución salina con una pipeta pasteur. Con la misma pipeta se recogió el exudado vaginal y se extendió en un portaobjetos. Una vez secado al aire, se fijó y se tiñó con la técnica de Papanicolau.

20 La técnica de Papanicolau comprende realizar la tinción de los frotis vaginales fijados en el portaobjetos de la siguiente manera:

- 10 inmersiones en alcohol 50 % v/v;
- Sumergir en solución de hematoxilina de Harris durante 3 minutos;
- Enjuagar con agua corriente;

25 - 10 inmersiones en Alcohol Acido (1% Ac. Clorhídrico);

- Enjuagar con agua corriente;
- 10 inmersiones en Alcohol 95 % v/v;
- Sumergir en solución OG-6 durante 30 segundos;
- 10 inmersiones en alcohol 96 % v/v;

30 - Sumergir en solución de eosina durante 1 minuto;

- 10 inmersiones en alcohol 96 % v/v;
- 10 inmersiones en alcohol 86 % v/v; y
- 10 inmersiones en xilol

Las preparaciones se analizaron por personal entrenado y utilizando una codificación y a ciego simple para eliminar el sesgo del observador.

35

Las muestras se identificaron en las siguientes fases: diestro, proestro, estro, metaestro, anestro o no evaluable. La ciclicidad de las cuatro fases en periodos de 4 a 6 días, son indicadores de un ciclo estral normal, mientras que la ausencia de esta ciclicidad y la persistencia en fases anestro, diestro o proestro son indicadores de la ausencia del ciclo estral.

De los 10 ratones hembra sometidos a estudio, en la Tabla 1 se resumen las fases del ciclo estral de los frotis vaginales realizadas a 6 de estos ratones hembras IRS2^{-/-}.

Tabla 1

<u>Nº</u> <u>Ratón</u>	<u>Tiempo (días)</u>								
	<u>-8</u>	<u>-5</u>	<u>-2</u>	<u>-1</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>22</u>
<u>72</u>	<u>A</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>E-M</u>	<u>E</u>	<u>E</u>	<u>A</u>
<u>898</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	<u>P</u>	<u>P</u>	<u>E</u>	<u>E</u>	<u>E-M</u>	<u>M</u>	<u>M</u>
<u>926</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	<u>P</u>	<u>P</u>	<u>E-M</u>	<u>E-M</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>P</u>
<u>928</u>	<u>D-P</u>	<u>D</u>	<u>P</u>	<u>P</u>	<u>E</u>	<u>E</u>	<u>E-M</u>	<u>M</u>	<u>A</u>
<u>942</u>	<u>A</u>	<u>D</u>	<u>P</u>	<u>P</u>	<u>E</u>	<u>E-M</u>	<u>E-M</u>	<u>A</u>	<u>D</u>
<u>972</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	<u>:</u>	<u>P</u>	<u>M</u>	<u>M</u>	<u>:</u>	<u>D</u>	<u>D</u>

Las fases del ciclo estral son las siguientes: A: Anestro; D: diestro; P: Proestro; E: Estro; y M: metaestro.

Las fases del ciclo estral encontrados en los frotis vaginales de los ratones hembras IRS2^{-/-} de la Tabla 1 muestran que durante el periodo de pre-tratamiento todos los ratones se encontraban en fase proestro (P) o diestro (D), es decir en ausencia de ciclo estral.

Mientras que tras el inicio de la administración de tungstato, se observa que los ratones hembras IRS2^{-/-} se encuentran en fases tardías del ciclo estral, estro (E) y metaestro(M), lo que es indicador de la recuperación del ciclo estral normal.

Estos resultados indican que la administración de una sal de tungsteno (VI) permite la recuperación rápida (al séptimo día de tratamiento) del ciclo estral en ratones hembra infértiles IRS2^{-/-} no diabéticas en el 100% de ratones analizados.

5 Resultados del Estudio de implantación y embarazo

Transcurrido el periodo de cruce del método del apartado B, las hembras fueron sacrificadas y se llevaron a cabo biopsias en busca de indicios de embarazo.

10 En la tabla 2 se resume la edad en el momento del tratamiento, si hubo embarazo y el número de embriones por hembra.

Tabla 2

Nº Ratón	Edad (meses) al inicio del		Embarazo	Número de embriones Implantados o crías nacidas
	tratamiento	cruce		
72	10	12	SI	1 cría
942	10	12	SI	8 crías
928	10	12	SI	7 embriones
931	10	12	SI	3 crías
898	10	12	SI	7 embriones
900	10	12	NO	-
921	10	12	SI	6 embriones
926	10	12	SI	8 crías
972	8	10	NO	-
973	8	10	SI	7 embriones

15 Los resultados de la Tabla 2 muestran que mientras que la tasa de embarazo de los ratones hembra IRS2^{-/-} sin tratar es del 9%, la tasa de embarazo de los ratones hembra IRS2^{-/-} tratados con tungstato se incrementa hasta el 80%.

Además, estos resultados también muestran que la media de crías/embriones implantados por ratón hembra embarazo es de aproximadamente 5, número que se puede considerar comparable al número de crías de un ratón hembra.

- 5 Así, los resultados de las Tablas 1 y 2 demuestran que una sal de tungsteno (VI) es un tratamiento eficaz para la recuperación de la ovulación y/o el aumento de la implantación del oocito. Así, la administración de una sal de tungsteno (VI) tal y como se define en la presente invención es eficaz para el tratamiento de la infertilidad en mamíferos hembras no diabéticos.

10

EJEMPLO 3. ESTUDIO DE GLUCEMIA Y PESO CORPORAL

A. Animales

6 ratones hembra IRS2^{-/-} de edades comprendidas entre 6 y 8 semanas.

- Los ratones hembras se estabularon en condiciones normales, es decir ciclo
15 luz/oscuridad 12h y temperatura y humedad controladas. Los animales se alimentaron a voluntad (también denominado *ad libitum*) con dieta de pienso estándar.

B. Método

Fase de tratamiento

- Tras un periodo de aclimatación, el tungstato sódico fue administrado en el agua de
20 bebida (*ad libitum*) mediante una solución de 2 mg/ml de tungstato sódico dihidrato (comercializado por Carlo Erba) en agua destilada tras la fase de pre-tratamiento (día 0 de tratamiento) y durante 12 días.

C. Resultados

- 25 En los días 0, 2, 5, 7, 9 y 12 del período de tratamiento se monitorizó el peso corporal, y tras las 6 horas de ayuno de cada uno de los días mencionados anteriormente se determinó la glucosa en sangre, mediante la extracción de sangre de la vena caudal y con un sensor de glucosa (AccuTrend glucose sensor Roche. Mannheim, Germany).
- 30 En la tabla 3 se resumen los niveles de glucemia expresados en mg/dl, y en la tabla 4 se resume el peso corporal de los ratones en estudio expresada en gramos.

Tabla 3

Glucemias (mg/dl)	R1327	R1345	R1347	R1354	R1376	R1381	Promedio
Día 0	146	129	115	126	141	112	128,17
Día 2	136	128	118	110	105	107	117,33
Día 5	125	142	114	111	137	105	122,33
Día 7	140	110	106	89	133	135	118,83
Día 9	125	153	109	108	131	125	125,17
Día 12	136	116	111	86	123	141	118,83

Tabla 4

Peso corporal (g)	1327	1345	1347	1354	1376	1381	Promedio
Día 0	22,7	15,33	18,21	16,5	13,99	15,45	17,03
Día 2	22,9	14,84	18,98	17,01	14,18	16,04	17,33
Día 5	22,61	14,89	18,2	16,61	13,79	15,72	16,97
Día 7	22,42	15,07	17,81	16,35	13,74	15,66	16,84
Día 9	22,85	15,56	17,9	16,89	14,5	16,39	17,35
Día 12	23,15	15,91	18,24	17,19	14,92	16,89	17,72

- 5 Los resultados de la Tabla 3 y 4 muestran que durante la administración de tungstato sódico no se observan variaciones en el peso corporal ni en la glucemia en los primeros 12 días de tratamiento, el mismo período durante el cual a partir del 7 día de tratamiento ya se consigue la restablecer de la ovulación en los ratones hembras ensayados (cf. Tabla 1).

10 Así, los resultados de las Tablas 1 a 4 demuestran que una sal de tungsteno (VI) es un tratamiento eficaz para la recuperación de la ovulación y/o el aumento de la implantación del oocito, de manera independiente de cambios en el peso corporal y cambios en el metabolismo de los carbohidratos. Así, se demuestra que la

15 administración de una sal de tungsteno (VI) tal y como se define en la presente

invención o una composición que contiene tal sal de tungsteno (VI) tiene un efecto directo sobre el sistema reproductor femenino y por lo tanto es eficaz para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en mamíferos hembra no diabéticos.

5 EJEMPLO 4. ESTUDIO DE LA ADHERENCIA EMBRIONARIA EN EL ENDOMETRIO

A. Modelo

Para determinar el efecto del tungstato sódico sobre la receptividad endometrial, se utilizó un modelo de adhesión embrionaria humano-humano “in vitro”, compuesto de la línea celular endometrial HEC1-A y la línea celular de trofoectodermo humano JEG-3.

10 El uso del modelos in vitro, y en concreto el modelo en base a las citadas líneas celulares (HEC-1A y JEG-3), se considera un modelo estándar para el estudio de la receptividad endometrial y especialmente la adhesión del trofoblasto al endometrio (Fertility and Sterility 2011; 96,522-529; Methods in Enzymology 2006;420:3-18 o
15 FASEB J.201;26:3715–3727).

La línea JEG-3, línea celular que simula las células del trofoectodermo de un embrión humano, son células que se crecen en monocapa en el laboratorio, usando placas de baja adherencia, son capaces de formar esferoides que simulan al embrión humano;
20 esta es una de las líneas celulares más usadas para realizar ensayos de adhesión embrionaria in vitro.

B. Método

Las líneas celulares se adquirieron comercialmente (American Type Culture Collection
25 (ATCC); Rockville, MD, USA) para realizar los experimentos de adherencia embrionaria en el endometrio. Se descongelaron y expandieron durante 4 pases para disponer de suficientes células para realizar todos los ensayos.

Las células HEC1-A se plantaron en placas de 24 pocillos y cultivaron con medio de
30 cultivo McCoy 5A, suplementado con 10% suero fetal bovino y 0,1% de antibióticos (fungizona y penicilina), hasta llegar a una confluencia del 90%. Tras alcanzar la confluencia se añadió al medio de cultivo tungstato sódico, a una concentración final de 10 μM , así como Withaferin A (como control, compuesto que evita la adhesión embrionaria) o medio de cultivo (datos de adhesión basal), sin ningún componente
35 adicional, durante 24 horas.

Las células JEG-3 se plantaron en placas de baja adhesividad con medio de cultivo 'Eagle's minimal essential medium' (EMEM), suplementado con 10% suero fetal bovino y 0,1% de antibióticos (fungizona y penicilina). 24 horas antes del ensayo de adhesión se realizó la formación de los esferoides trofoblásticos JEG-3 a partir de este cultivo.

- 5 Para ello, se suspendieron en un Erlenmeyer en agitación células JEG-3 en el medio previamente descrito a una concentración de 6×10^5 células/6ml. Los esferoides resultantes se recogieron para el ensayo de adhesión.

10 Para el ensayo de adhesión, tras 24h de cultivo de las células HEC-1A con con medio de cultivo añadiendo tungstato sódico, Withaferin A o sin adicionar ningún tratamiento, se cambió el medio de cultivo por medio de cultivo fresco sin tratamientos en estudio. Se añadieron los esferoides de trofoectodermo sobre la monocapa de células HEC-1A, colocando de 6 a 10 esferoides por pocillo. La adhesión de los esferoides se midió a los 60 minutos, contabilizando como esferoide no adherido aquel que se encontraba
15 flotando en el medio de cultivo y esferoide adherido el que no se encontraba flotando. El examen se realizó con un microscopio invertido (Nikon Diaphot 300; Nikon Corp., Tokyo, Japan). El ensayo se realizó por triplicado.

C. Resultados

- 20 Los resultados obtenidos están recogidos en la tabla 5. Se observó un mayor porcentaje de adhesión embrionaria en las condiciones en las que las líneas HEC-1A fueron tratadas con el tungstato sódico frente a aquellas en las que no lo estuvo. No se observa ninguna adhesión en las células tratadas con el control negativo (C-) Withaferin A.

25

Tabla 5

	Tasas Absolutas de Adhesión			
	Exp1	Exp2	Exp3	Media
Adhesión Basal	12%	48%	31%	30%
Tungstato sódico 10 μ M	31%	65%	35%	44%
Withaferin A (C-)	0%	0%	0%	0%

COMPOSICIONES PARTICULARES DE LA INVENCION

A continuación se preparan composiciones alimentarias según la invención, a modo ilustrativo. En ningún caso deben ser interpretadas como limitantes del alcance de la invención.

5

EJEMPLO 5

Se prepara un aliño de ensalada enriquecido con una sal de tungsteno. Se añade a 250 gr de un aliño disponible comercialmente una cantidad de 25 mg de Na_2WO_4 (100 mg/kg) y se agita mecánicamente durante 30 minutos.

10

EJEMPLO 6

Se prepara una salsa tipo ketchup, enriquecida con una sal de tungsteno. Para ello se añaden 170 mg de CaWO_4 a 200 gr de ketchup comercialmente disponible y se agita mecánicamente durante 1 h.

15

EJEMPLO 7

Se prepara leche enriquecida con una sal de tungsteno. Para ello se dispone 1kg de leche de vaca entera, se añaden 150 mg de ZnWO_4 y se agita mecánicamente durante 20 minutos. Inmediatamente antes de su consumo se recomienda agitar el envase.

20

EJEMPLO 8

Se prepara un zumo de fruta enriquecida con una sal de tungsteno. Se añaden 500 mg de MgWO_4 a 1 kg de zumo comercial y se agita mecánicamente durante 10 minutos. Inmediatamente antes de su consumo se recomienda agitar el envase.

25

EJEMPLO 9

Se preparan comprimidos recubiertos con la siguiente composición:

Celulosa microcristalina PH200 (Diluyente/deslizante) 250,00 mg

Sílice coloidal anhidra (Deslizante/adsorbente) 3,00 mg

30 Estearato de magnesio (Lubrificante) 5,00 mg

Talco (Lubrificante) 7,00 mg

Opadry® blanco (Opadry® y-1-7000 White)(*) (Película de recubrimiento) 8,00 mg

Tungstato sódico dihidratado 200,00 mg

(*) Mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000 y dióxido de titanio (E-
35 171)

EJEMPLO 10

Se preparan comprimidos efervescentes con la siguiente composición:

Sorbitol, aspartamo, sucralosa y xilitol (edulcorantes) 0,025mg por cada 10 mg

5 Carbonato cálcico 0,350mg por cada 10 mg

Ácido cítrico (acidulante) 0,650mg por cada 10 mg

Carbonato ácido de sodio (corrector de la acidez) 0,350mg por cada 10 mg

Aroma de naranja 0,25mg por cada 10 mg

Sal de tungsteno

10

Ejemplo 11

Se preparan cápsulas de gelatina con la siguiente composición:

Nifedipina 6 mg

Goma de xantano 5 mg

15 Sabor de naranja 0,3 mg

Acido cítrico 0,4 mg

Gelucire 44/14 90 mg

Celulosa microcristalina PH10 (Diluyente) 92,00 mg/cápsula

Tungstato sódico dihidratado 100,00 mg/cápsula

REIVINDICACIONES

1. Una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma, para su uso para el tratamiento de infertilidad en un mamífero hembra no diabético, para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético, o para mejorar la eficacia de una técnica de reproducción asistida en un mamífero.
2. Una sal de tungsteno (VI) según la reivindicación 1, donde el mamífero es humano.
3. Una sal de tungsteno (VI) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, donde la administración de dicha sal se realiza en una dosis diaria de entre 0,001 mg y 1000 mg de sal de tungsteno (VI) por cada kg de peso corporal del mamífero hembra.
4. Una sal de tungsteno (VI) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicha sal comprende un anión de tungsteno (VI) y un catión farmacéuticamente, veterinariamente o dietéticamente aceptable.
5. Una sal de tungsteno (VI) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el catión es un catión alcalino o alcalinotérreo.
6. Una sal de tungsteno (VI) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el catión se selecciona entre el grupo que consiste en sodio, potasio, magnesio, calcio y zinc.
7. Una sal de tungsteno (VI) según la reivindicación 6, caracterizada porque el catión es sodio.
8. Una sal de tungsteno (VI) según la reivindicación 6, donde el catión es zinc.
9. Una sal de tungsteno (VI) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el anión de tungsteno (VI) se selecciona de los iones WO_4^{2-} , HWO_4^- , $\text{W}_2\text{O}_7^{2-}$ y HW_2O_7^- .
10. Una sal de tungsteno (VI) según la reivindicación 9, caracterizada porque el anión es WO_4^{2-} .

11. Una sal de tungsteno (VI) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el solvato es el dihidrato.

5 12. Una sal de tungsteno (VI) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el mamífero femenino no diabético se selecciona del grupo de mamíferos que necesitan restaurar y/o potenciar la ovulación, mejorar la calidad del oocito o del embrión, aumentar la implantación del cigoto en la pared uterina, regular una alteración del eje hipotalámico-hipofisario, incluyendo síndrome de ovario poliquístico, síndrome
10 metabólico, hiperprolactinemia, endometriosis, hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso, cirrosis, artritis reumatoide, celiaquía, fallo renal crónico, causas idiopáticas y desórdenes alimentarios, tales como anorexia nerviosa y bulimia.

15 13. Una composición que comprende una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en una concentración igual o mayor de 100 mg/kg y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente, veterinariamente o dietéticamente aceptable, para el tratamiento de infertilidad en un mamífero hembra no diabético, para favorecer la fertilidad y la
20 reproducción normal en un mamífero hembra no diabético, o para mejorar la eficacia de una técnica de reproducción asistida aplicada a un mamífero.

14. Una composición según la reivindicación 13, caracterizada porque el excipiente o vehículo es farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, y la composición es una
25 composición farmacéutica para el tratamiento de infertilidad en un mamífero hembra no diabético.

15. Una composición según la reivindicación 13, caracterizada porque el excipiente o vehículo es farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, y la composición es una
30 composición farmacéutica para aumentar la eficacia de una técnica de reproducción asistida aplicada a un mamífero.

16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, caracterizada porque se presenta en forma de píldora, tableta, pastilla, cápsula, polvo, oblea, polvo o
35 comprimidos efervescentes, disolución, suspensión, jarabe o gránulos.

17. Composición según la reivindicación 13, caracterizada porque es una composición alimentaria para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético.

5

18. Composición según la reivindicación 17, caracterizada porque la composición es una composición líquida o una bebida.

19. Composición según la reivindicación 17, caracterizada porque la composición es una composición sólida.

10

20. Composición según la reivindicación 17, caracterizado porque la composición alimentaria es un suplemento o complemento nutricional.

21. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, caracterizada porque comprende sacarosa.

15

22. Uso de una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infertilidad en un mamífero hembra no diabético, para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético o para aumentar la eficacia de una técnica de reproducción asistida aplicada a un mamífero.

20

23. Método de tratamiento de infertilidad, para favorecer la fertilidad y la reproducción normal en un mamífero hembra no diabético o para aumentar la eficacia de una técnica de reproducción asistida aplicada a un mamífero, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de tungsteno (VI) o un solvato de la misma según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/070586

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)

C01G, 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, MEDLINE, NPL, BIOSIS, EMBASE, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BALLESTER J et al. Tungstate administration improves the sexual and reproductive function in female rats with streptozotocin-induced diabetes. Human Reproduction (Oxford) AUG 2007 00/08/2007 VOL: 22 No: 8 Pags: 2128-2135 ISSN 0268-1161 Doi: doi:10.1093/humrep/dem168, ,page 2129, column 1, último paragraph, page 2134, column 2, primer paragraph, tables 1 and 2.	1-21
X	ES 2275873T T3 (QUIMICA FARM BAYER SA) 16/06/2007, page 4, lines 1 and 2	1-21
X	US 2008206356 A1 (GUINOVART CIRERA JOAN JOSEP ET AL.) 28/08/2008, paragraphs 13 and 14	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"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" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05/03/2015

Date of mailing of the international search report
(27/03/2015)

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer
H. Aylagas Cancio

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/070586

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ES 2108642 A1 (QUIMICA FARM BAYER SA) 16/12/1997, claims	1-21
A	SHARMA S et al. FEMALE INFERTILITY: AN OVERVIEW. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 20110101 International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, Jhansi 01/01/2011 VOL: 2 No: 1 Pags: 1 - 12 ISSN 2320-5148, pages 8 and 9	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2014/070586

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES2275873T T3	16.06.2007	PT1400246E E US2004131697 A1 US7122209 B2 ES2187276 A1 ES2187276 B1 WO02098435 A1 EP1400246 A1 EP1400246 B1 DK1400246T T3 DE60215812T T2 CA2447141 A1 BR0210975 A AT344042T T	28.02.2007 08.07.2004 17.10.2006 16.05.2003 01.08.2004 12.12.2002 24.03.2004 02.11.2006 05.03.2007 30.08.2007 12.12.2002 05.10.2004 15.11.2006
----- ES2108642 A1	----- 16.12.1997	----- US5595763 A JPH09118624 A EP0755681 A1	----- 21.01.1997 06.05.1997 29.01.1997
----- US2008206356 A1	----- 28.08.2008	----- BRPI0613972 A2 JP2009502891 A CN101237875 A CN101237875B B KR20080046170 A WO2007014970 A1 CA2616960 A1 AU2006274821 A1 AU2006274821B B2 EP1972342 A1 EP1972342 A4	----- 22.02.2011 29.01.2009 06.08.2008 13.07.2011 26.05.2008 08.02.2007 08.02.2007 08.02.2007 13.10.2011 24.09.2008 12.01.2011
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/070586

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C01G41/00 (2006.01)

A61K33/24 (2006.01)

A61P15/08 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2014/070586

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)
C01G, 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, MEDLINE, NPL, BIOSIS, EMBASE, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS,

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	BALLESTER J et al. Tungstate administration improves the sexual and reproductive function in female rats with streptozotocin-induced diabetes. Human Reproduction (Oxford) AUG 2007 00/08/2007 VOL: 22 No: 8 Pags: 2128-2135 ISSN 0268-1161 Doi: doi:10.1093/humrep/dem168, ,página 2129, column 1, último párrafo, página 2134, column 2, primer párrafo, tablas 1 y 2.	1-21
X	ES 2275873T T3 (QUIMICA FARM BAYER SA) 16/06/2007, página 4, líneas 1 y 2	1-21
X	US 2008206356 A1 (GUINOVART CIRERA JOAN JOSEP ET AL.) 28/08/2008, párrafos 13 y 14	1-21

☒ 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.
05/03/2015

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
27 de marzo de 2015 (27/03/2015)

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
H. Aylagas Cancio
Nº de teléfono 91 3498563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2014/070586

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: 23
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

Se refiere a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. La búsqueda se ha realizado considerando los posibles efectos de la composición.

2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
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:

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 n°

PCT/ES2014/070586

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	ES 2108642 A1 (QUIMICA FARM BAYER SA) 16/12/1997, reivindicaciones	1-21
A	SHARMA S et al. FEMALE INFERTILITY: AN OVERVIEW. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 20110101 International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, Jhansi 01/01/2011 VOL: 2 No: 1 Pags: 1 - 12 ISSN 2320-5148, páginas 8 y 9	1-23

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/070586

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
ES2275873T T3	16.06.2007	PT1400246E E US2004131697 A1 US7122209 B2 ES2187276 A1 ES2187276 B1 WO02098435 A1 EP1400246 A1 EP1400246 B1 DK1400246T T3 DE60215812T T2 CA2447141 A1 BR0210975 A AT344042T T	28.02.2007 08.07.2004 17.10.2006 16.05.2003 01.08.2004 12.12.2002 24.03.2004 02.11.2006 05.03.2007 30.08.2007 12.12.2002 05.10.2004 15.11.2006
----- ES2108642 A1	----- 16.12.1997	----- US5595763 A JPH09118624 A EP0755681 A1	----- 21.01.1997 06.05.1997 29.01.1997
----- US2008206356 A1	----- 28.08.2008	----- BRPI0613972 A2 JP2009502891 A CN101237875 A CN101237875B B KR20080046170 A WO2007014970 A1 CA2616960 A1 AU2006274821 A1 AU2006274821B B2 EP1972342 A1 EP1972342 A4	----- 22.02.2011 29.01.2009 06.08.2008 13.07.2011 26.05.2008 08.02.2007 08.02.2007 08.02.2007 13.10.2011 24.09.2008 12.01.2011
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C01G41/00 (2006.01)

A61K33/24 (2006.01)

A61P15/08 (2006.01)