



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: **ES 2 068 158**

⑫ Número de solicitud: 9301932

⑤① Int. Cl.⁶: A61K 31/66

A61K 33/30

A61K 31/07

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫② Fecha de presentación: **08.09.93**

⑫③ Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.95**

Fecha de concesión: **12.09.95**

⑫⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **16.11.95**

⑫⑤ Fecha de publicación del folleto de patente:
16.11.95

⑦③ Titular/es: **Universidad de las Islas Baleares
Ctra. de Valldemossa, Km. 7,5
Palma de Mallorca, Baleares, ES
Feliciano Grases Freixedas,
Juan Gabriel March Isern,
Antonia Costa Bauza y
Rafael María Prieto Almirall**

⑦② Inventor/es: **Grases Freixedas, Feliciano;
March Isern, Juan Gabriel;
Costa Bauza, Antonia y
Prieto Almirall, Rafael María**

⑦④ Agente: **Ungría Goiburu, Bernardo**

⑤④ Título: **Composiciones farmacéuticas de ácido fítico o sus derivados y aplicaciones de las mismas.**

⑤⑦ Resumen:

Composiciones farmacéuticas de ácido fítico o sus derivados y aplicaciones de las mismas.

Las composiciones comprenden: 50-100 mg de ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables; 1500-3000 U.I. de provitamina A y/o vitamina A; 2-5 mg de sales de Zn(II) y excipiente en cantidad suficiente por dosis unitaria.

Estas composiciones tienen aplicación como inhibidores de la formación de cristales de oxalato cálcico en el riñón y protectores del uroepitelio y, por tanto, para el tratamiento de los estados patológicos o prepatológicos derivados de la litiasis renal oxalocálcica idiopática.

Asimismo dichas composiciones se utilizan en la fabricación de medicamentos y complementos dietéticos coadyuvantes del referido tratamiento.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

DESCRIPCION

Campo técnico de la invención

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de los productos con aplicación en el tratamiento y/o prevención de la litiasis renal oxalocálcica idiopática.

Concretamente, la presente invención se refiere a una nueva composición hasta ahora inédita del ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables con la pro vitamina A y/o Vitamina A y sales de Zn(II) farmacéuticamente aceptables, que permite el tratamiento y/o la prevención de la litiasis renal oxalocálcica, basándose por una parte en la Capacidad inhibidora de la formación de cristales de oxalato cálcico en el riñón, y en la acción protectora de uroepitelio por otra.

Estado de la técnica anterior a la invención

El ácido fítico y sus sales se encuentran comúnmente en la corteza de los cereales. F. Grases y A. Costa-Bauza en su publicación "Potential study of the nucleation of calcium oxalate in presence of several additives" Clin. Chem. Enzym. Comms. 3:319-328 (1991), han demostrado que el fitato presenta una destacable capacidad inhibidora de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico. F. Grases y P. March en su publicación "Phosphate derivatives as inhibitors of calcium oxalate crystal growth. Relation between inhibitory capacity and chemical structure" J. Crystal Growth, 96:993-995 (1989) han demostrado que el fitato presenta una importante capacidad inhibidora del crecimiento de los cristales de oxalato cálcico, dicha capacidad inhibidora se ve potenciada por la presencia de los iones Zn(II).

La provitamina y/o Vitamina A es necesaria para el mantenimiento del tejido epitelial sano y para la síntesis de mucopolisacáridos. La falta de secreción mucosa conduce a que las membranas de las células del tejido epitelial disminuyan su contenido en mucopolisacáridos dejando la superficie tisular queratinizada. (T.M. Devlin "Bioquímica". Ed. Reverté, 1986) esta superficie queratinizada es proclive a la formación de depósitos minerales al estar en contacto con la orina, aunque la composición de la orina se ajuste a unas condiciones de normalidad total (Sönnel O., Grases F. March J.G. "Experimental technique simulating oxalocalcic renal stone generation" Urol. Res 21:95-99(1993) Esta superficie queratinizada permite también la microinfección por parte de las bacterias del tracto genitourinario lo cual favorece la litiasis infectiva. También se ha descrito una interacción sinérgica entre algunas metaloenzimas de Zn(II) y la Vitamina A en la protección del tejido epitelial (T.M. Devlin "Bioquímica". Ed. Reverté, 1986). En un estudio donde se ha comparado la excreción de Zn(II) entre un grupo de enfermos con litiasis renal oxalocálcica idiopática respecto un grupo de individuos sanos, se detectaron niveles urinarios excretados de Zn(II) significativamente inferiores en el grupo de enfermos litiasicos (Grases F., Ruiz J. Costa-Bauza A., Coll R., y Conte A. "Zinc Cooper and Oxalocalcic Urolithiasis" Urol. Int. 50:205-208(1993)).

Los enfermos litiasicos oxalocálcicos en los que no se detecta ni hipercalcúria ni hiperoxalúria

constituyen un importante grupo de pacientes aparentemente idiopáticos (aproximadamente un 45% de todos los litiasicos oxalocálcicos). Las causas de su enfermedad pueden ser de muy diversa etiología por lo que debe considerarse la formación de núcleos alternativos, que favorecen la cristalización posterior del oxalato cálcico (presencia de sustancias promotoras) y/o el déficit de sustancias naturales que impiden la cristalización del oxalato cálcico, (inhibidores de la cristalización). De estos últimos hay que destacar el citrato como uno de los más importantes (F. Grases y A. Conte, "Urolithiasis: inhibitors and promoters", Urol.Res. 20:86-88 (1992)).

Actualmente se utiliza el citrato como terapia de ésta enfermedad a través de su ingesta por vía oral (G.M. Preminger, K. Sakhaee y C.Y.C. Park "Alkali action on the urinary crystallization of calcium salts: Contrasting responses to sodium citrate and potassium citrate" J. Urol 139:240-242 (1988)), si bien este tratamiento presenta como principal inconveniente el de provocar notables elevaciones del pH urinario, por lo que se favorece la cristalización del fosfato cálcico.

Descripción detallada de la invención

Frente a los inconvenientes planteados en el apartado anterior relativos a la terapia de la litiasis oxalocálcica con ciertos productos y, en especial, con los citratos, los solicitantes han descubierto una nueva combinación de ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables con la provitamina y/o vitamina A y sales de Zn(II) farmacéuticamente aceptables, gracias a la cual puede efectuarse una terapia de la litiasis renal oxalocálcica sin aumentar el pH urinario (este aumento favorecería la formación de otros cristales y en especial, los de fosfato cálcico).

Por lo tanto, la presente invención, tal y como señala su enunciado se refiere a una nueva composición farmacéutica de ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables, con la provitamina y/o vitamina A y sales de Zn(II) farmacéuticamente aceptables, y a su aplicación en los estados patológicos y prepatológicos derivados de la litiasis renal oxalocálcica idiopática.

Asimismo, la presente invención se refiere al uso de las combinaciones de ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables, con la provitamina y/o vitamina A y sales de Zn(II) farmacéuticamente aceptables en la fabricación de medicamentos y complementos dietéticos coadyuvantes para el tratamiento y/o prevención de la litiasis renal oxalocálcica.

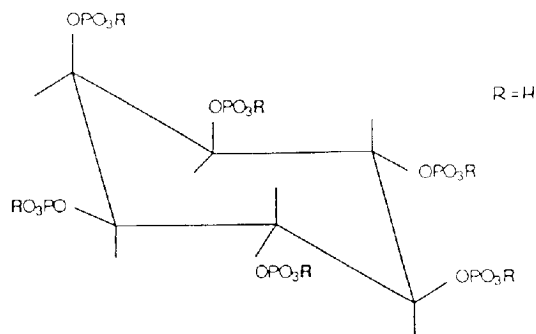
La citada composición farmacéutica se caracteriza porque comprende esencialmente:

50-100 mg de ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables;

1500-3000 U.I. de provitamina A y/o vitamina A

2-5 mg de sales de Zn(II), y excipiente en cantidad suficiente por dosis unitaria.

Como es sabido, el ácido fítico como tal presenta una estructura del tipo siguiente:



Si se considera la estructura del ácido fólico, puede explicarse su potente actividad inhibidora como consecuencia de la afinidad de los grupos fosfato por el ion calcio. La fuerte absorción de moléculas de ácido fólico en la superficie de núcleos y/o cristales de oxalato cálcico impedirá su posterior desarrollo y/o crecimiento.

Esta acción inhibidora se potencia por la presencia del ión Zn(II), debido a que este ión forma un complejo con el ácido fólico que facilita su adsorción sobre el oxalato.

El ácido fólico se obtiene normalmente mediante extracción con agua acidulada a partir de los granos de mono y dicotiledóneas, principalmente de los cereales y leguminosas donde se concentra en las partes externas del grano, sobre todo en el germen.

En la presente invención, pueden utilizarse también los fitatos, es decir las sales del ácido fólico con sodio, calcio, magnesio y calcio-magnesio. Así las sales sódicas han sido utilizadas, farmacéuticamente como hipocalcémicas y las cálcico-magnésicas como reconstituyentes cerebrales.

Para los fines de la presente invención, el ácido fólico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en forma libre, es decir, como sustancias puras, extractos de las especies vegetales que los contengan o bien vehiculados en especies vegetales que los contengan, como pueden ser los gérmenes o bien partes externas de los granos o frutos de trigo, avena, soja, pistacho, almendra, etc.

La vitamina A y/o provitamina A puede utilizarse de forma libre es decir como sustancia libre, como extracto de las especies vegetales que la contengan o bien vehiculadas en especies vegetales que la contengan.

El ion Zn(II) puede utilizarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables tales como sulfato, glicinato o cloruro.

Los solicitantes han podido comprobar que la ingesta de pequeñas dosis de ácido fólico o fitatos (50-100 mg), conduce a una excreción urinaria situada entre un 1% y un 10% de la dosis, porcentaje suficiente para causar una efectiva inhibición de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico así como de su crecimiento cristalino, impidiendo por tanto la formación de este tipo de cálculos y presentando como ventaja más importante frente al citrato, la de no provocar cambios en el pH urinario. La máxima eficacia de estos productos se consigue para valores de pH comprendidos en-

tre 5,5 y 6. La ingesta de dosis de 50-100 mg dos o tres veces al día (mañana, tarde y/o noche) permiten mantener una concentración urinaria de fitato suficiente para prevenir y evitar de forma efectiva la cristalización del oxalato cálcico.

Los efectos terapéuticos en el tratamiento de la litiasis renal oxalocálcica idiopática quedan claramente demostrados si se considera que la capacidad inhibidora del fitato en la cristalización del oxalato cálcico es mil veces superior a la que presenta el citrato y en que la ingesta de dosis de fitato de 80 mg pueden incrementar entre un 50-70% la capacidad inhibidora de la orina emitida en las horas siguientes a la ingestión.

En algunos tipos de calculogénesis se presenta o puede presentar una destrucción de la capa antiadherente de proteoglicanos que recubre el urotelio renal, lo que favorece la calculogénesis por un doble motivo: por una parte, porque, al no renovarse esta capa del tejido epitelial, se favorece la adhesión de deposiciones sólidas sobre la pared interna del riñón, que pueden actuar como núcleos heterogéneos en la calculogénesis oxalocálcica monohidrato Y, por otra parte, porque las paredes renales desprotegidas permiten la colonización de las mismas por parte de bacterias del tracto genitourinario que generan microinfecciones ocasionales y favorecen la litiasis infectiva de fosfatos amónicomagnésicos.

Resulta difícil esclarecer el papel del zinc en la regeneración de los tejidos epiteliales, aunque todo parece indicar que su conexión se produce a través del complejo vitamínico A, vitamina directamente ligada al mantenimiento del tejido epitelial y en cuya biosíntesis participan metaloenzimas del zinc como la alcohol deshidrogenasa que cataliza la transformación de retinol a retinal. Por otro lado se ha postulado una interrelación sinérgica entre la vitamina A y los metaloenzimas de zinc, como la estromalisina, en la regeneración de las membranas celulares.

El efecto beneficioso de la vitamina A sobre el uroepitelio papilar queda patentemente demostrado al tratar animales de laboratorio (ratas Wistar), con dietas deficientes en esta vitamina. Después de varias semanas de tratamiento se observa la presencia de hiperplasia celular y escamaciones en la pared papilar, que constituyen un "nido" ideal para que se produzcan futuros procesos de mineralización.

Finalmente, hay que destacar el hecho de que los resultados de la aplicación de las composiciones de la invención en el tratamiento y/o prevención de la litiasis oxalocálcica son independientes de si la composición se administra en forma conjunta como tal, o si se administran sus diferentes componentes por separado en las correspondientes proporciones.

Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

En este Ejemplo se ilustran tres composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Composición 1

- Fitato cálcico-magnésico 90 mg
- Vitamina A 2500 UI

- Cloruro de cinc (II) 3 mg

Composición 2

- Mezcla de germen de pistacho y extracto seco de germen de trigo equivalente a una cantidad de Fitato 50 mg

- Provitamina A equivalente a una cantidad de Vitamina A 3000 UI
- Sulfato de cinc (II) 5 mg

Composición 3

- Mezcla de germen de pistacho y extracto seco de germen de trigo equivalente a una cantidad de Fitato 100 mg

- Provitamina A equivalente a una cantidad de Vitamina A 3000 UI
- Sulfato de cinc (II) 5 mg.

Ejemplo 2

Se administraron a un paciente, por vía oral, 90 mg de fitato cálcico magnésico (fitina), junto a 2500 UI de vitamina A y 3 mg de cloruro de Zn(II) dos veces al día, al desayunar y después de cenar, antes de acostarse. Para conseguir una máxima eficacia del producto, se controló el pH urinario mediante una dieta apropiada situándolo a un valor comprendido entre 5,5 y 6.

Después del tratamiento se observó que la capacidad inhibidora de la orina del paciente frente a la cristalización y crecimiento del oxalato cálcico se incrementaba un 50-70 % con referencia a la orina del propio paciente antes de ingerir fitato. Este incremento puede implicar una eliminación total del proceso de calculogénesis ya que la orina después del tratamiento puede presentar una ca-

pacidad inhibidora frente a la cristalización del oxalato cálcico incluso superior a la de un individuo sano frente a dicha enfermedad, incrementándose también los niveles plasmáticos de Vitamina A y Zn(II).

Se obtuvieron idénticos resultados administrando por vía oral al paciente dos veces al día, al desayunar y después de cenar, la Composición 1 del Ejemplo 1.

Ejemplo 3

Se administraron a un paciente, por vía oral, especies vegetales mezclas de germen de pistacho y extracto seco de germen de trigo equivalentes a una dosis de 50 mg de fitato junto a provitamina A equivalente a 3000 UI de vitamina A y 5 mg de sulfato de Zn(II) después del desayuno, especies vegetales equivalentes a una dosis de 50. mg de fitato junto a provitamina A equivalente a 3000 UI de vitamina A y 5 mg de sulfato de Zn(II) después del almuerzo y especies vegetales equivalentes a una dosis de 100 mg de fitato junto a provitamina A equivalente a 3000 UI de vitamina A y 5 mg de sulfato de Zn(II) antes de acostarse. El pH urinario se controló mediante una dieta adecuada situándolo a valores de 5,5 a 6.

Idénticamente al Ejemplo 2, se observó que después del tratamiento, la capacidad inhibidora de la orina del paciente frente a la cristalización y crecimiento del oxalato cálcico se incrementaba un 50-70% con referencia a la orina del propio paciente antes del tratamiento, incrementándose los niveles plasmáticos de Vitamina A y Zn(II).

Se obtuvieron idénticos resultados al administrar por vía oral, al paciente la composición 2 del Ejemplo 1 después del desayuno y el almuerzo y la Composición 3 de dicho Ejemplo 1 antes de acostarse.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas de ácido fítico y/o sus fitatos con provitamina A y/o vitamina A y sales de Zn(II), **caracterizadas** porque comprenden esencialmente:

50-100 mg de ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables;

1500-3000 U.I. de provitamina A y/o vitamina A;

2-5 mg de sales de Zn(II), y excipiente en cantidad suficiente por dosis unitaria.

2. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 1, **caracterizadas** porque las citadas sales farmacéuticamente aceptables del ácido fítico están seleccionadas entre fitato sódico, fitato cálcico, fitato magnésico y fitato cálcico-magnésico.

3. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 1, **caracterizadas** porque el ácido fítico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables están en forma de sustancias puras o bien están

en forma de extractos de las especies vegetales que los contienen o bien en forma de dichas especies vegetales.

4. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 3, **caracterizadas** porque dichas especies vegetales están seleccionadas entre cereales y leguminosas.

5. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 3 y 4, **caracterizadas** porque las partes de las referidas especies vegetales que contienen el ácido fítico y/o sus fitatos son los gérmenes o bien las partes externas de los granos o frutos de las mismas.

6. Aplicación de las composiciones de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de medicamentos inhibidores de la formación de cristales de oxalato cálcico en el riñón.

7. Aplicación de las composiciones de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de la litiasis renal oxalocálcica.

8. Aplicación de las composiciones de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de complementos dietéticos coadyuvantes en el tratamiento y/o prevención de la litiasis renal oxalocálcica.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 068 158
⑫ N.º solicitud: 9301932
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 08.09.93
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.⁵: A61K 31/66, 33/30, 31/07

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES-A-2007238 (UNIVER. DE LAS ISLAS BALEARES)	1-8
A	DE-A-1190140 (VISMARA SPA F.)	1-8
A	EP-A-155344 (BLENDAX WERKE SCHNEIDER)	1-8
A	EP-A-342956 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO. LTD)	1-8
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado ☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones n.º:		
Fecha de realización del informe 23.11.94	Examinador E. Albarrán Gómez	Página 1/1