

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 402**

51 Int. Cl.:

A61K 36/87	(2006.01) A61P 13/02	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01) A61P 13/04	(2006.01)
A61K 31/05	(2006.01) A23L 33/105	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01)	
A61K 31/353	(2006.01)	
A61K 31/6615	(2006.01)	
A61K 31/7024	(2006.01)	
A61K 33/06	(2006.01)	
A61K 33/08	(2006.01)	
A61K 33/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2015 PCT/ES2015/070296**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15197892**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2015 E 15721753 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3162376**

54 Título: **Composición que contiene ácido fólico, magnesio y polifenoles para el tratamiento o la prevención de la litiasis renal**

30 Prioridad:

25.06.2014 ES 201430961

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.07.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)
Edificio Son Lledo, Ctra. Valldemossa, Km 7.5
07120 Palma de Mallorca (Islas Baleares), ES**

72 Inventor/es:

**GRASES FREIXEDAS, FÈLIX;
COSTA BAUZÀ, ANTONIA;
PRIETO ALMIRALL, RAFAEL MARIA y
RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, ADRIÁN**

74 Agente/Representante:

CANO PEDRERO, Ana

ES 2 776 402 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición que contiene ácido fítico, magnesio y polifenoles para el tratamiento o la prevención de la litiasis renal

5 La presente invención se refiere a una composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales y magnesio en la forma de sal, hidróxido u óxido, y opcionalmente polifenoles, para el uso en el tratamiento de la litiasis renal oxalocálcica, como se define en las reivindicaciones, debido a la sinergia entre sus componentes para inhibir la cristalización de sales cálcicas, la disminución de oxalato libre y las lesiones papilares debidas al estrés oxidativo.

10 Por tanto, la presente invención pertenece al campo de la farmacología.

Estado de la técnica

15 Es sabido que las especies iónicas del ácido fítico (fitatos) presentan la capacidad de inhibir el desarrollo de depósitos de sales cálcicas en fluidos biológicos, disminuyendo así el riesgo de desarrollar tanto piedras renales cálcicas como otras calcificaciones patológicas. También es conocido que el fitato, que se encuentra en los tejidos y fluidos de los mamíferos, proviene fundamentalmente de la dieta. Recientemente, se ha demostrado que las piedras renales de oxalato cálcico monohidrato papilar se producen como consecuencia de lesiones que se originan del tejido de la papila renal (F Grases, A Costa-Bauza, RM Prieto, A Conte, A Servera, BMC Urol, 2013, 13: 14, doi: 10.1186/1471-2490-13-14). Estas lesiones dan lugar a procesos de calcificación tisular en forma de hidroxapatita en el tejido intrapapilar, que al aumentar de tamaño y atravesar el epitelio que recubre la papila y entrar en contacto con la orina (que está permanentemente sobresaturada en oxalato cálcico) da lugar al inicio del desarrollo de los cálculos papilares. Los inhibidores de la cristalización junto con el sistema inmunológico pueden revertir este proceso ya que cuando se frena el proceso de cristalización permiten que los macrófagos destruyan la hidroxapatita incipientemente formada (F Grases, RM Prieto, P Sanchis, C Saus, T De Francisco, J Nephrol, 2008, 21(5), 768-75). Obviamente, cuanto menor es el número de lesiones, también será menor la probabilidad de iniciar el proceso de desarrollo del cálculo papilar. Estudios recientes han demostrado que determinados compuestos con propiedades antioxidantes, como son los polifenoles, disminuyen significativamente el desarrollo de calcificaciones intrapapilares (F. Grases, RM Prieto, I Gomila, P Sanchis, A Costa-Bauza, Urol Res, 2009, 37(1), 35-40), razón por la que pueden presentar un importante papel en la prevención de litiasis renal. El documento ES-A-2 058 025 describe que el ácido fítico o sus sales, como fitato de magnesio o fitato de calcio y magnesio, es eficaz en el tratamiento y/o prevención de la litiasis renal oxalocálcica al inhibir la cristalización de oxalato cálcico.

35 Las piedras de oxalato cálcico representan aproximadamente el 70 % de las piedras renales, siendo el nivel de oxalato urinario un importante factor de riesgo para su desarrollo. El control del oxalato libre en orina es un aspecto muy importante en el tratamiento contra el desarrollo de las piedras de oxalato cálcico. Así, el magnesio, al formar complejos solubles con el ión oxalato, disminuye notablemente la sobresaturación del oxalato cálcico, lo que se traduce en un incremento de su dificultad para generar cristales de oxalato cálcico.

40 Descripción de la invención

La invención se define en las reivindicaciones. Cualquier materia que caiga fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo para fines de información. Cualquiera referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refieren a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. La presente invención tiene por objeto la presentación de nuevas fórmulas para el tratamiento de la litiasis renal, preferentemente litiasis renal cálcica, relacionada con los aspectos descritos en el apartado de estado de la técnica y con descubrimientos recientes sobre la combinación del ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables con los polifenoles y sales de magnesio. Esta combinación puede resultar muy beneficiosa para el tratamiento de las piedras renales, preferentemente piedras renales cálcicas, y más con mayor preferencia cálculos renales de oxalato cálcico, ya que la capacidad inhibidora de la cristalización de sales cálcicas por parte del fitato se suma al efecto beneficioso de los polifenoles sobre las lesiones papilares procedentes del estrés oxidativo. Estos dos efectos se combinan con la capacidad del magnesio para disminuir las concentraciones de oxalato libre en orina, al formar complejos solubles con éste y así disminuir la sobresaturación con respecto al oxalato cálcico. El magnesio potencia además de forma sinérgica la capacidad del fitato para inhibir la cristalización del oxalato cálcico. La presente invención proporciona un método para el tratamiento y prevención de las calcificaciones renales mediante el uso combinado de fitato, polifenoles y/o sales, hidróxidos u óxidos de magnesio.

60 Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales y magnesio en la forma de una sal, hidróxido u óxido para el uso en el tratamiento de la litiasis renal en un paciente, en donde la litiasis renal es la litiasis renal oxalocálcica y en donde la litiasis renal oxalocálcica está relacionada con la cristalización del oxalato cálcico; y en donde el magnesio está en una forma que se selecciona de óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, citrato de magnesio, estearato de magnesio, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio y sulfato de magnesio; y en donde la composición inhibe de manera sinérgica la cristalización de

oxalato cálcico. El ácido fítico o cualquiera de sus sales pueden estar en forma aislada o en forma de un extracto vegetal enriquecido.

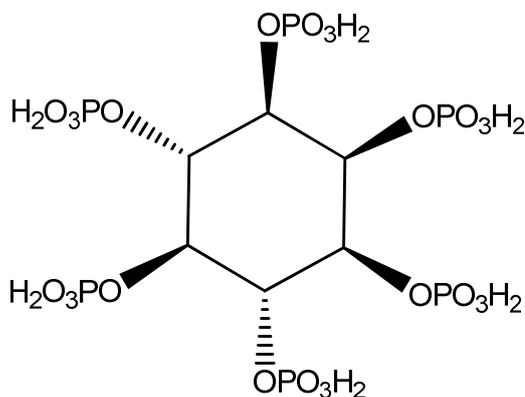
El término "calcificaciones" o "piedras" incluye todo aquel proceso o condiciones que implica/induce la formación de precipitados sólidos en la orina. Así las condiciones que inducen las calcificaciones o cálculos renales incluyen, pero no se limitan a, un nivel elevado de oxalato urinario, un nivel elevado en la excreción urinaria de calcio o una disminución de la presencia o actividad de los inhibidores de la nucleación y del crecimiento cristalino.

El término "oxalato urinario" se refiere a la excreción de oxalato en la orina. Se consideran niveles normales entre 8-30 mg/día, mientras que si estos sobrepasan los 45 mg/día se considera una situación de hiperoxaluria. Los niveles de oxalato en la orina pueden alcanzar niveles entre 90 y 270 mg/día en pacientes con hiperoxaluria primaria.

"Hipercalcemia" hace referencia a una elevada excreción urinaria de calcio la cual sobrepasa los 300 mg/día o los 4 mg/kg/día.

La "disminución de la presencia o actividad de inhibidores de la nucleación y crecimiento de sólidos cristalinos" hace referencia a todos aquellos compuestos que pueden modular dicho proceso, los cuales incluyen pero no se limitan a glicoproteínas como la nefrocalcina o la osteopontina y a determinados polifosfatos inorgánicos y orgánicos. Estos compuestos interactúan con los cristales e inhiben su crecimiento.

En la presente invención, por "ácido fítico" o "myo-inositol-hexafosfato", se entiende la molécula de fórmula:



y "fitato" es la forma del ácido fítico en la que se ha perdido al menos un hidrógeno, para que el grupo fosfato correspondiente interactúe con un catión (K, Mg, Ca, Mn, Zn y Fe). Las sales de fitato de interés en la invención son principalmente sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc y calcio y magnesio.

En una realización preferida, la composición de la invención comprende al menos un polifenol.

En la presente invención se entiende por polifenoles un grupo de sustancias químicas encontradas en plantas caracterizadas por la presencia de más de un grupo fenol por molécula. Estos productos presentan importantes características antioxidantes y además son aptos para el consumo humano. Los polifenoles con especial interés para la composición de la invención son los extraídos de las semillas de uva tinta o uva blanca, aunque pueden proceder de otras especies vegetales como bayas, té, cerveza, aceite de oliva, chocolate/cacao, nueces, granadas etc. Los ejemplos específicos de polifenoles preferidos de la invención son epicatequina, catequina, galocatequina, epigalocatequina, quercetina, resveratrol, ácido tánico o ácido gálico.

Así, se ha comprobado en un modelo "in vivo" usando animales de experimentación que con una composición que comprenda un 1 % de fitato con un suplemento de polifenoles extraídos de la semilla de uva blanca, se consigue una disminución de la calcificación renal del 50 %, tal y como se explica en el ejemplo 2.

En otros estudios se ha comprobado que la presencia de magnesio en la orina artificial potencia de manera sinérgica la capacidad del fitato para inhibir la cristalización del oxalato cálcico, tal y como se expone en el ejemplo 1.

El magnesio forma sales con el fitato que son más solubles que las sales cálcicas, lo que aumenta la absorción de fitato en el intestino, dando como resultado un aumento del fitato excretado en la orina y por tanto en un aumento de su capacidad inhibidora frente a la formación de piedras renales de oxalato cálcico.

Estos modelos demuestran que una formulación que comprende fitato en una forma que además contiene polifenoles y/o sales u óxido de magnesio, puede usarse para la fabricación de medicamentos o de complementos dietéticos destinados al tratamiento o la profilaxis de la litiasis renal, preferentemente cálcica, y con mayor preferencia oxalocálcica.

Para los fines de la presente invención, el ácido fítico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en forma libre como sustancias puras, extractos de especies vegetales que los contengan, como por ejemplo, extractos de arroz blanco o integral, o bien portados por especies vegetales que las contengan, como pueden ser los gérmenes o las partes externas de los granos o frutos de trigo, avena, soja, almendra, garrofín, etc, granos o frutas.

5 Los polifenoles también pueden usarse en forma libre como sustancias puras o como extractos de especies vegetales que las contengan o que sean farmacéuticamente aceptables.

10 El magnesio se suministra en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionadas de óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, citrato de magnesio, el estearato de magnesio, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio y sulfato de magnesio.

15 En una realización preferida, la composición de la invención comprende entre el 40 y el 50 % en peso de ácido fítico o sus sales.

En una realización preferida, la composición de la invención comprende entre el 25 y el 40 % en peso de magnesio en forma de sal, hidróxido u óxido.

20 En una realización preferida, la composición de la invención entre un 10-30 % en peso de polifenoles.

Otro aspecto de la descripción se refiere al uso de la composición de la invención para la fabricación de un medicamento.

25 Otro aspecto de la descripción se refiere al uso de la composición descrita para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la litiasis renal. Preferentemente, la litiasis renal es litiasis renal cálcica.

Otro aspecto de la descripción se refiere al uso de la composición de la invención para la preparación de un medicamento destinado a disminuir los riesgos y mejorar el estado de salud de pacientes con enfermedades relacionadas con la cristalización del oxalato cálcico.

30 Una ventaja muy importante de usar la combinación de fitato, polifenoles y magnesio es que se combina la acción de un inhibidor de la cristalización del oxalato cálcico con la acción de los polifenoles que, al evitar o disminuir las lesiones del tejido papilar, disminuyen también el número de nucleantes heterogéneos del oxalato cálcico, con la acción del magnesio, que forma complejos solubles con el oxalato, disminuyendo así la sobresaturación urinaria del oxalato cálcico.

35 La combinación de fitato, polifenoles y magnesio puede administrarse en forma sólida (incluyendo gránulos, polvo o supositorios) o en forma líquida (tales como disoluciones, suspensiones o emulsiones). A su vez, pueden administrarse como tales o bien, después someterse a operaciones tales como esterilización, adición de conservantes, adición de estabilizantes o adición de emulsificantes.

40 La administración conjunta de fitato, polifenoles y magnesio podrá combinarse con uno o más compuestos que faciliten su absorción a través de la ruta de administración seleccionada. Así, pueden administrarse con lactosa, sacarosa, talco, estearato de magnesio, celulosa, sales cálcicas, gelatina, ácidos grasos, así como con otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

45 Las composiciones farmacéuticas que contienen fitato, polifenoles y magnesio incluirán una cantidad de cada principio activo que permita reducir, de forma efectiva, los niveles urinarios de oxalato. Las cantidades efectivas para este fin dependen de factores tales como la ruta de administración, la salud del individuo o los niveles urinarios de oxalato, aunque estos factores no limitan la inclusión de otros que ayuden a definir las cantidades recomendadas. En cualquier caso, se entiende que las cantidades de cada principio activo que tomará cada individuo serán determinadas por un especialista en función de cada circunstancia individual. En una realización preferida la composición se encuentra en una dosificación adecuada para su administración de entre 500 mg/día y 1000 mg/día.

50 El término "litiasis renal", "urolitiasis" o "nefrolitiasis" se refiere al trastorno causado por la presencia de cálculos o piedras en el interior de los riñones o de las vías urinarias (uréteres, vejiga). Las piedras renales se componen de sustancias que son normales de la orina (sales cálcicas, ácido úrico, cistina etc.) que por diferentes razones se han concentrado y precipitado formando fragmentos de mayor o menor tamaño.

60 El término "cristales de ácido úrico" o "piedras de ácido úrico" incluye todo aquel proceso o condiciones que implica/induce la formación de precipitados sólidos en la orina en donde está implicada esta sustancia. En una realización preferida, la composición es una composición farmacéutica o un nutracéutico o alimento funcional.

65 En la presente invención se entiende como "nutracéutico" o "alimento funcional", un alimento que posee un efecto beneficioso sobre la salud. Del mismo modo, el término nutracéutico puede aplicarse a extractos o compuestos químicos obtenidos de alimentos comunes. Los ejemplos de alimentos a los que se les atribuyen propiedades

nutracéuticos son el aceite de oliva, el vino tinto, el brócoli, la soja, etc. Los nutracéuticos se usan normalmente en mezclas nutricionales y en la industria farmacéutica. Del mismo modo que algunos alimentos pueden clasificarse como nutracéuticos, también se clasifican así a algunos suplementos nutricionales, tales como, por ejemplo, ácidos grasos tal como el omega-3 derivado del aceite de pescado y de algunos vegetales o antioxidantes y vitaminas.

5

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los expertos en la técnica y usados habitualmente en la preparación de composiciones terapéuticas.

10

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Para los expertos en la técnica, otros objetos, ventajas y características de la invención serán evidentes en parte a partir de la descripción y en parte a partir de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figura se proporcionan a modo de ilustración.

15

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la representación gráfica de los tiempos de inducción de la cristalización (en minutos) para una solución de oxalato de 200 mg/L de calcio y 50 mg/L en orina sintética, a diferentes concentraciones de magnesio y fitato.

20

Ejemplos

Ejemplo 1. Medición de la cristalización del oxalato cálcico en presencia de magnesio y fitato.

25

A partir de una disolución de 200 mg/L de calcio y 50 mg/L de oxalato, en orina sintética, se calcularon los tiempos de inducción para la cristalización del oxalato cálcico en presencia de diferentes concentraciones de fitato y/o magnesio. En la tabla 1 se muestran dichos tiempos de inducción, que como puede verse más claramente en la figura 1, aumentan al aumentar la concentración de magnesio y de fitato. Así, cuando no hay ni magnesio ni fitato, el oxalato cálcico tarda 1 minuto en cristalizar. Este tiempo aumenta hasta los 10 minutos cuando se añade 100 mg/L de magnesio, y a su vez aumenta hasta los 44 minutos si, además de los 10 mg/L de magnesio, se añade 1 mg/L de fitato.

30

Tabla 1: tiempos de inducción de la cristalización (en minutos) para una solución de calcio de 200 mg/L y de oxalato de 50 mg/L, en orina sintética, a diferentes concentraciones de magnesio y fitato.

35

	0 mg/L de Mg	25 mg/L de Mg	75 mg/L de Mg	100 mg/L de Mg
mg/L fitato	t (min)	t (min)	t (min)	t (min)
0	1	1,5	6	10
0,5	3	6	12	20
0,75	4	7	18	27
1	6,5	9,5	35	44

40

45

Ejemplo 2. Efecto de la composición de la invención sobre ratas Wistar sometidas a una dieta litógena.

Se pretrató un grupo de ratas Wistar con polifenoles extraídos de la semillas de uva blanca (añadidos al agua de bebida en concentraciones de 200 mg/L) y fitato (1 % de la dieta sólida suministrada a los animales, en forma de fitina, que es la sal de calcio y magnesio). Posteriormente se les indujo litiasis renal papilar mediante la administración de etilenglicol y se siguió con el tratamiento preventivo. Se evaluó la actividad antilitiásica de la mezcla de polifenol + fitato a través del contenido de calcio de los riñones de los animales (extraídos al finalizar el experimento) y de los correspondientes estudios histológicos del tejido renal, mediante comparación con los correspondientes grupos control. Se observó que el tratamiento profiláctico aplicado redujo en un 50 % la calcificación renal.

50

55

Ejemplo 3. Efecto de la composición de la invención sobre pacientes con problemas de litiasis renal.

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

Composición 1.

60

Compuesto	Cantidad
Fitato de calcio y magnesio	300 mg
Citrato de magnesio	250 mg
Epicatequina	100 mg

65

Composición 2.

5

Compuesto	Cantidad
Fitato de calcio y magnesio	300 mg
Citrato de magnesio	250 mg
Catequina	150 mg

Composición 3.

10

Compuesto	Cantidad
Extracto de arroz integral equivalente a una cantidad de fitato de	250 mg
Óxido de magnesio	150 mg
Extracto de semilla de uva negra equivalente a una cantidad de polifenoles de	150 mg

15

Composición 4.

20

Compuesto	Cantidad
Extracto de germen de garrofín y extracto seco de trigo equivalente a una cantidad de fitato de	150 mg
Óxido de magnesio	100 mg
Extracto de semilla de uva blanca equivalentes a una cantidad de polifenoles de	90 mg

25

Se administraron a un paciente por vía oral 200 mg de fitato de calcio y magnesio (fitina) junto con 200 mg de citrato de magnesio y 100 mg de quercitina, dos veces al día, al desayunar y después de cenar. Después del tratamiento, se observó que la capacidad inhibidora de la orina del paciente frente a la cristalización del oxalato cálcico se incrementó un 40 % con respecto a la orina del propio paciente antes de ingerir fitato. La capacidad antioxidante de la orina (evaluada potenciométricamente usando un electrodo de platino) aumentó un 15 %. Estas variaciones pueden implicar desde una importante disminución de las recidivas hasta una eliminación total del proceso de calculogénesis, ya que eliminan y/o normalizan factores claves en el proceso de calculogénesis, como la capacidad inhibidora de la orina, la oxaluria y la protección frente al estrés oxidativo.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales y magnesio en forma de sal, hidróxido u óxido para el uso en el tratamiento de la litiasis renal en un paciente, en donde la litiasis renal es la litiasis renal oxalocálcica y en donde la litiasis renal oxalocálcica está relacionada con la cristalización de oxalato cálcico; y en donde el magnesio está en una forma que se selecciona de óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, citrato de magnesio, estearato de magnesio, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio y sulfato de magnesio; y en donde la composición inhibe de forma sinérgica la cristalización de oxalato de calcio.
- 10 2. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende al menos un polifenol.
3. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el polifenol se selecciona de epicatequina, catequina, galocatequina, epigalocatequina, quercetina, resveratrol, ácido gálico y ácido tánico.
- 15 4. Composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3 en donde el polifenol está en forma de extracto vegetal enriquecido de la semilla de uva.
- 20 5. Composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la sal de fitato se selecciona de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc o calcio y magnesio.
6. Composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el fitato está en forma de un extracto vegetal enriquecido de arroz, garrofín, trigo, avena, soja o almendra.
- 25 7. Composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende entre 40-50 % en peso de ácido fítico en forma de sal, hidróxido u óxido.
8. Composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende entre 25-40% en peso de magnesio en forma de sal, hidróxido u óxido.
- 30 9. Composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 que comprende entre 10-30% en peso de polifenoles.
- 35 10. Composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende además lactosa, sacarosa, talco, estearato de magnesio, celulosa, sales cálcicas, gelatina o ácidos grasos.
11. Composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que se presenta en forma de una composición farmacéutica, alimento funcional, un producto nutracéutico o un suplemento alimenticio.
- 40 12. Composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición está en una dosificación adecuada para la administración de entre 500 mg/día a 1000 mg/día.

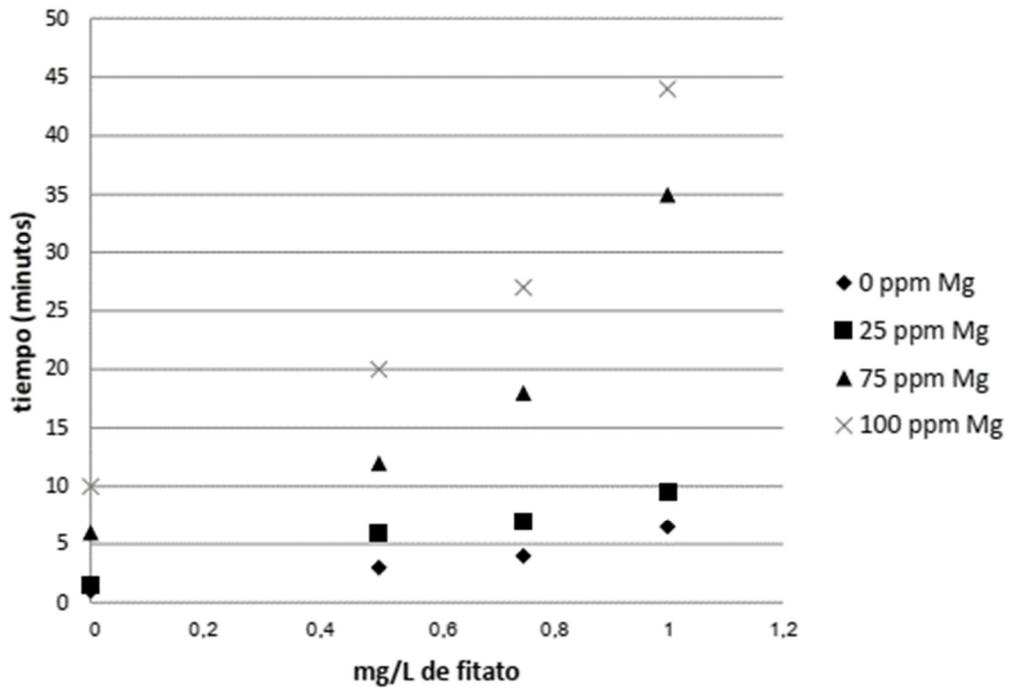


FIG. 1