

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 741**

51 Int. Cl.:

A61K 31/722	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 33/10	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07K 14/435	(2006.01)	A61K 35/60	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 15/00	(2006.01)		
A61P 19/00	(2006.01)		
A61P 21/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2007 E 07827185 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 2068891**

54 Título: **Composición que comprende componentes de gastrolitos de crustáceos, carbonato cálcico y su utilización**

30 Prioridad:

05.10.2006 IL 17849506

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

24.01.2014

73 Titular/es:

**BEN GURION UNIVERSITY OF THE NEGEV
RESEARCH AND DEVELOPMENT AUTHORITY
(50.0%)
P.O. Box 653
84105 Beer-Sheva, IL y
BEN, YOSSI (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BEN, YOSSI y
SAGI, AMIR**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 439 741 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 comprende componentes de gastrolitos de crustáceos, carbonato cálcico y su utilización

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición de materia que comprende carbonato cálcico dispersado finamente con materia orgánica que consiste esencialmente en quitina y polipéptido. Se proporcionan usos farmacéuticos de dicha composición de materia.

Antecedentes de la invención

10 Hace tiempo que se ha reconocido que la absorción y biodisponibilidad de fármacos y nutrientes administrados por vía oral se ven afectados por otros componentes administrados conjuntamente. Algunos efectos pueden parecer obvios, tales como la fijación de los metales en los quelatos, pero las interacciones químicas y biológicas entre los componentes, que comprenden los componentes originales y los componentes que se unen a la interacción en el cuerpo, son con frecuencia demasiado complejos para permitir explicaciones o predicciones de los fenómenos observados. Los procesos metabólicos, hormonales e inmunológicos pueden estar influenciados tanto por la composición química como por el estado físico de los materiales administrados.

15 Se ha demostrado, por ejemplo, que dosis elevadas de calcio no necesariamente ralentizan la pérdida de hueso. De hecho, algunas poblaciones con altos consumos de calcio también tienen altos índices de osteoporosis, supuestamente debido a un efecto del alto consumo de proteínas, mientras que algunas culturas africanas no consumen productos lácteos y por lo general sólo reciben 175 a 475 miligramos de calcio al día (800 mg es la RDA de EE.UU.), pero tienen bajos índices de osteoporosis.

20 El documento WO 2005/115414 da a conocer una composición que se administra por vía oral que comprende carbonato cálcico amorfo estable y su utilización en el tratamiento de trastornos óseos. La presente invención tiene por objeto una composición de materia que comprende carbonato cálcico dispersado en una parte menor de la materia orgánica que consiste en quitina y polipéptido.

25 Otro objeto de esta invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden carbonato cálcico dispersado en una parte menor de materia orgánica que consiste en quitina y polipéptido.

Otros objetos y ventajas de la presente invención aparecerán como procedimientos de la descripción.

Compendio de la invención

30 La presente invención proporciona una composición de materia según las reivindicaciones 1 y 2, que comprende 100 partes en peso (p/p) de carbonato cálcico finamente mezclados con de 10 a 30 p/p de materia orgánica que comprende de 90 a 99% en peso de quitina y de 1 a 10% en peso de polipéptido. Dicha composición de materia, puede comprender además hasta 40 p/p de sales inorgánicas distintas de carbonato cálcico (CaCO_3) y hasta 30 p/p de humedad por 100 p/p de CaCO_3 . En una realización preferida de la invención, dicha composición de materia se origina a partir de gastrolitos de crustáceo.

35 En otra realización preferida de la invención, dicha composición de materia se origina a partir mezcla artificial de CaCO_3 , quitina y polipéptido (Pp). Dicha composición comprende preferiblemente 100 p/p de CaCO_3 y de 15 a 25 p/p de materia orgánica que consiste esencialmente en quitina y polipéptido, materia orgánica que comprende desde aproximadamente 95 a 99% en peso de quitina y de 1 a 5% en peso de polipéptido. Dichas otras sales se seleccionan preferiblemente de sales que comprenden magnesio, calcio, potasio, estroncio, sodio, fosfato, sulfato, carbonato, cloruro, bromuro, fluoruro y, por supuesto, con la condición de que dichas sales no comprendan simultáneamente carbonato cálcico, así como no aumenten la cantidad deseada de carbonato cálcico.

45 La invención se refiere además a una formulación farmacéutica para administración oral que comprende la composición de materia descrita anteriormente. Dicha formulación farmacéutica comprende carbonato cálcico (CaCO_3) finamente mezclado con materia orgánica que consiste esencialmente en quitina y polipéptido (Pp), en donde dicha materia orgánica y dicho CaCO_3 están presentes en una relación de 1/10 a 3/10, y dicho Pp y dicha quitina están presentes en una relación de 1/100 a 1/10, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo del calcio o la señalización de calcio. En una realización preferida, dicha formulación farmacéutica se origina a partir de gastrolitos de crustáceos. En otra realización preferida, dicha formulación farmacéutica se origina a partir mezcla artificial de CaCO_3 , quitina y Pp. Dicha formulación farmacéutica comprende CaCO_3 finamente dispersado o mezclado con una materia orgánica (Mo) que consiste esencialmente en quitina y Pp, en donde dicha materia orgánica y dicho CaCO_3 están presentes en una relación de 1/10 a 3/10, y dicho Pp y quitina están presentes en una relación de 1/100 a 1/10, para el tratamiento de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en dolor, enfermedades proliferativas, trastornos neurológicos, trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, trastornos nutricionales, trastornos reproductivos, trastornos musculoesqueléticos y problemas dentales, tratando mientras al mismo tiempo los síntomas de dolor de las enfermedades. Dicha enfermedad proliferativa se selecciona de entre sarcomas, carcinomas, linfomas y melanomas. Dicho carcinoma es preferiblemente carcinoma de mama o carcinoma

5 broncógeno. Dicho tratamiento puede comprender la reducción de tumores, la detención de su crecimiento, o la ralentización o la inhibición de la proliferación celular en los tumores. El dolor tratado por separado se selecciona de entre el dolor posoperatorio, el dolor después de una lesión, el dolor relacionado con el cáncer y el dolor neuropático. Dicho trastorno neurológico puede seleccionarse de enfermedades desmielinizantes, demencias y trastornos del movimiento; siendo dichos trastornos, por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, u otra enfermedad degenerativa. Dicha enfermedad puede comprender un trastorno óseo o de la médula ósea, tales como fractura o la osteoporosis. En una realización preferida, una composición de la invención se utiliza para tratar un trastorno neurodegenerativo.

10 La invención se refiere a la utilización de la composición de materia en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, o trastornos neurodegenerativos, o trastornos óseos y lesiones, junto con el dolor que estas enfermedades causan.

15 Se proporciona un nuevo método de tratamiento del cáncer, que comprende la administración por vía oral de una composición de materia que contiene una materia orgánica finamente mezclada con CaCO_3 , consistiendo dicha materia orgánica esencialmente en quitina y Pp, en donde dicha materia orgánica y CaCO_3 están presentes en una relación de 1/10 a 3/10, y en donde dichos Pp y quitina están presentes en una relación de 1/100 a 1/10. También se proporciona un nuevo método de tratamiento de un trastorno degenerativo, que comprende la administración oral de una composición de materia que contiene una materia orgánica finamente mezclada con CaCO_3 , consistiendo dicha materia orgánica esencialmente en quitina y Pp, en donde dicha materia orgánica y CaCO_3 están presentes en una relación de 1/10 a 3/10, y en donde dicho Pp y quitina están presentes en una relación de 1/100 a 1/10. Además se proporciona un método para gestionar el dolor de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende administrar oralmente una composición de materia que contiene una materia orgánica (Mo) finamente mezclada con CaCO_3 , consistiendo esencialmente dicha Mo en quitina y Pp, en donde dicha materia orgánica y CaCO_3 están presentes en una relación de 1/10 a 3/10, y en donde dichos Pp y quitina están presentes en una relación de 1/100 a 1/10, preferiblemente de 1/100 a 1/20. Finalmente, se proporciona un método para tratar un trastorno óseo o lesiones, que comprende la administración por vía oral de una composición de materia que contiene una materia orgánica finamente mezclada con CaCO_3 , consistiendo esencialmente dicha materia orgánica en quitina y Pp, en donde dicha materia orgánica y CaCO_3 están presentes en una relación de 1/10 a 3/10, y en donde dichos Pp y quitina están presentes en una relación de 1/100 a 1/10. En dichos métodos de tratamiento del dolor y de tratamiento del cáncer, trastornos degenerativos, trastornos óseos y lesiones, dicha composición según la invención se administra por vía oral en dosis diarias de aproximadamente 0,5 a 30 aproximadamente 5 g. Las enfermedades anteriores se tratan junto con el dolor que causan mediante la administración de las composiciones reivindicadas.

35 También se describe un método de preparación de la composición de materia que comprende 100 partes en peso (p/p) de carbonato cálcico finamente mezclados con de 10 a 30 p/p de materia orgánica que comprende de 90 a 99% en peso de quitina y de 1 a 10% en peso de polipéptido, cuyo método comprende i) proporcionar un material que contiene CaCO_3 y materia orgánica (Mo), en donde la relación en masa Mo/ CaCO_3 está comprendida entre 1/10 y 3/10, y en donde dicha Mo consiste esencialmente en quitina y Pp, estando comprendida la relación en masa Pp/quitina entre 1/100 y 1/10; ii) homogeneizar la mezcla, si es necesario, y iii) ajustar el contenido en la mezcla entre 10 y 30 p/p por 100 p/p CaCO_3 . En una realización preferida, dicho material que contiene CaCO_3 y Mo en la etapa i) anterior) se obtiene de la fuente biológica. En otra realización, dicho material que contiene CaCO_3 y Mo en la etapa i) es una mezcla artificial de los componentes. Dicha fuente biológica puede ser un órgano o una parte del cuerpo de un crustáceo, preferiblemente seleccionado de los decápodos. Dicho procedimiento, comprende las etapas de i) proporcionar un material que contiene CaCO_3 , y Mo que consiste esencialmente en quitina y Pp, en donde la relación en masa Mo/ CaCO_3 está comprendida entre 1/10 y 3/10, y la relación en masa Pp/quitina está comprendida entre 1/100 y 1/10, ii) ajustar opcionalmente el contenido de agua en la mezcla hasta 30 p/p por 100 p/p CaCO_3 ; iii) ajustar opcionalmente el contenido de sales inorgánicas distintas de CaCO_3 en la mezcla de hasta el 40 p/p por 100 p/p de CaCO_3 , y iv) homogeneizar la mezcla para obtener una dispersión fina. Dicha realización que emplea una fuente biológica puede comprender las etapas de i) seleccionar cangrejos de río, hacer el seguimiento y opcionalmente provocar la formación de gastrolitos; ii) recoger los gastrolitos desarrollados; iii) secar dichos gastrolitos en aire caliente hasta que sólo aproximadamente 20 partes de agua por 100 partes de CaCO_3 se retienen; y iv) triturar dichos gastrolitos secos. Dicha realización que emplea una mezcla artificial, puede comprender, en un solo procedimiento posible, pero sin limitarse a él, las etapas siguientes i) dispersar el hidróxido de calcio en agua; ii) mezclar opcionalmente fosfato de sodio y/o de potasio; iii) saturar la dispersión con dióxido de carbono mientras que se añade quitina y polipéptido; iv) centrifugar la suspensión; v) descartar una parte del sobrenadante; y vi) secar la parte de la dispersión que contiene el sedimento hasta que sólo se retienen aproximadamente 20 partes de agua por 100 partes de CaCO_3 .

55 Descripción detallada de la invención

60 Se ha constatado ahora que una composición de materia, que comprende 100 partes en peso (p/p) de carbonato cálcico mezclados con aproximadamente 20 p/p de la materia orgánica que consiste en quitina y una cantidad menor de polipéptido, cuando se administra por vía oral a pacientes que padecen de enfermedades proliferativas o neurodegenerativas, tiene un efecto sorprendentemente positivo sobre el curso de la enfermedad. En particular, una composición procedente de gastrolitos de crustáceos, que comprende por 100 p/p de carbonato cálcico aproximadamente 20 p/p de materia orgánica consistente en quitina y polipéptido, y que además contenía aproximadamente 30 p/p de sales inorgánicas adicionales y 20 p/p de humedad, presentaba efectos curativos o

paliativos en los pacientes con trastornos proliferativos. Por ejemplo, en los ensayos que comprenden casos de cáncer avanzado, una dosis diaria de 1,5 g de dicha composición anterior a base de gastrolitos llevó a efectos drásticos sobre el estado de los pacientes. En varios días, la disminución del dolor fue descrita por los pacientes, y en tratamientos continuados, los cambios comprendían la mejora de los análisis de sangre y remisiones de los tumores metastásicos. En otros ensayos, los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer (EA) avanzada presentaban mejoras cuando se administraba diariamente alrededor de 1 g de dicha composición, en la que los efectos benignos comprendían la mejora de las capacidades cognitivas y el aumento de la actividad física, y además comprendían efectos de mitigación en los pacientes que sufren dolores crónicos, en particular dolores óseos.

Se ha constatado que la composición de materia según la invención mitiga los dolores en un grupo diverso de enfermedades, que comprende debilitamiento y lesiones de los huesos, el estado subjetivamente mejorado de los pacientes que está acompañado por impresionantes descubrimientos de laboratorio. En un grupo diverso de casos que comprenden enfermedades relacionadas con huesos heridos o debilitados, dosis diarias de aproximadamente 0,8 a 1,5 g de una composición según la invención administrada durante períodos experimentales de curación acelerada de fracturas óseas desde días a meses, y, en general la mejora de las pruebas de laboratorio, los efectos observados, inclusive, por ejemplo, aumento de la densidad ósea en la osteoporosis.

La invención por lo tanto se refiere al uso de una composición de materia que comprende 100 partes en peso (p/p) de carbonato cálcico mezclado con de 10 a 30 p/p de la materia orgánica que consiste en quitina y polipéptido, en el tratamiento del dolor crónico y en el tratamiento de enfermedades que comprenden el dolor crónico. Sorprendentemente, mientras alivia el dolor, la composición de la invención además contribuye a la curación del factor etiológico subyacente, tal como una enfermedad proliferativa, o para mitigar el trastorno principal acompañante, tal como la enfermedad de Alzheimer. Cuando se trata de comprender este tipo de efectos inesperados, se debe tomar en consideración un papel importante del calcio en la regulación de todas las funciones corporales. El calcio forma hasta el 5% de los sólidos en el cuerpo humano, y junto a las funciones estructurales en los huesos, tiene muchas funciones importantes reguladoras y de señalización, indicadas por, en vista de su cantidad total increíblemente baja, las concentraciones de iones de calcio intracelulares de aproximadamente 10^{-7} M. Los iones de calcio, que son un transductor de señal intracelular, participan en el control de la contracción muscular, la liberación de neurotransmisores, la secreción de hormonas, la regulación de la motilidad celular y la mitosis, y afectan a la expresión génica. La señalización de calcio se sitúa al comienzo de la vida al participar en la fertilización del óvulo, y se coloca en su extremo cuando las células mueren de muerte apoptótica.

No es de extrañar, que el calcio esté implicado en muchos trastornos, aunque la patogenia es oscura. Por ejemplo, los análisis de tejido cerebral de pacientes con AD sugirió que las alteraciones en la homeostasis del calcio celular están relacionadas con el proceso neurodegenerativo. En vista del inmenso papel que representa el calcio, no puede darse ninguna explicación simple de todos los efectos observados después de su administración oral, especialmente cuando se administra junto con otros componentes. Como se mencionó anteriormente tanto el estado químico como físico de un material administrado por vía oral, puede afectar a los resultados, el carbonato cálcico es una forma rápidamente disponible de calcio, en vista del entorno ácido del estómago, especialmente cuando se proporciona carbonato amorfo, tal como el carbonato procedente de gastrolitos de crustáceos. Además, en una composición de la invención, hay de 10 a 30 partes en peso de quitina y polipéptido por 100 partes en peso de carbonato cálcico, y apenas puede evaluarse cómo el componente orgánico finamente mezclado afecta al comportamiento de calcio administrado. A medida que los componentes procedentes de la composición de la invención se desplazan por el tubo digestivo, la quitina y las moléculas de proteínas pueden presentar efectos oclusivos en micropartículas amorfas o en microcristales de carbonato cálcico, o pueden presentar efectos quelantes, y los tipos de interacciones eventuales cambiarán también según cambia el pH y la presencia de factores de digestión a lo largo del tubo digestivo, en donde diversos materiales pueden posiblemente unirse a iones calcio, entre ellos, por ejemplo, ácidos biliares, proteínas procedentes de la composición administrada, proteínas que se originan en el cuerpo, etc. Además, al intentar entender los amplios efectos de las composiciones aparentemente tan simples de la invención, la función de las macromoléculas orgánicas en dispersar finamente las partículas de carbonato cálcico debe ser tenida en cuenta. La quitina puede tener efectos adicionales, como se indica en varios informes que muestran actividades biológicas de la quitina, siendo un ejemplo el documento US 2004/0234614, que describe un efecto inmunomodulador de las partículas de quitina inhaladas. Por lo tanto, sin comprometerse a ninguna teoría concreta, los inventores creen que la actividad benigna sorprendente de la composición según la invención puede resultar de los efectos simultáneos de la dispersión fina de calcio inorgánico y macromoléculas orgánicas, de la mezcla de quitina y moléculas de polipéptido intercaladas con carbonato cálcico amorfo o microcristalino, y de la consistencia de la quitina entretejido en una red inorgánica/orgánica de carbonato cálcico con polipéptido. Puede haber otros factores que contribuyen a los efectos finales de los materiales de la invención, pero, sin embargo, por teóricamente interesantes que sean, las interacciones mutuas de los componentes, su descripción o los mecanismos involucrados, por supuesto, no forman parte de la invención.

La composición de materia según la invención comprende carbonato cálcico mezclado de forma homogénea, y finamente dispersado, con una materia orgánica que consiste en quitina y polipéptido. Si no se especifica lo contrario, cada vez que se utiliza la expresión "carbonato cálcico" (CaCO_3) en la especificación, el significado que se pretende es un material finamente dispersado de CaCO_3 o un material de CaCO_3 fino determinado; siempre que se utiliza el término "quitina", el significado que se pretende es un oligosacárido o polisacárido de cualquier origen que comprende [1-4]- β -unido a N-acetil-D-glucosamina; siempre que se utiliza el término "proteína" o "polipéptido" en relación con la

composición de la invención, el significado que se pretende es cualquier polipéptido o cualquier mezcla de polipéptido que sea farmacéuticamente aceptable para administración oral. En lo tocante a la mezcla fina, dicha homogeneización significa, que proporciona una mezcla en la que los componentes originales se mezclan por debajo del nivel de nanopartículas. Los términos "agua" y "humedad" se usan indistintamente cuando en lo tocante a la composición de materia de la invención. Dicha materia orgánica en la composición de materia según la invención comprende quitina y polipéptido en una cantidad total desde 10 a 30 partes en peso por 100 partes en peso de carbonato cálcico, y en una proporción de polipéptido/quitina de 0,01 a 0,1, preferiblemente dicha cantidad total es de 15 a 25 p/p, y dicha relación es de 0,01 a 0,05. La composición de materia según la invención puede comprender además otras sales inorgánicas aparte de carbonato cálcico en una cantidad de hasta 40 p/p por 100 p/p de carbonato cálcico, y la humedad en una cantidad de hasta 30 p/p por 100 p/p de carbonato cálcico.

La invención también se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una composición de materia definida anteriormente. La formulación farmacéutica de la invención consiste en CaCO_3 , quitina y polipéptido en una cantidad total de entre 10 y 30 p/p por 100 p/p de dicho CaCO_3 , agua hasta 30 p/p por 100 p/p, y comprende además sales inorgánicas adicionales; puede comprender además componentes utilizados en formulaciones farmacéuticas para proporcionar una consistencia deseada, tal como un vehículo, agente aglutinante, o diluyente, a condición de que el componente sea inerte y en ningún modo afecte a las propiedades químicas o físicas de los componentes activos que son relevantes para sus actividades terapéuticas. En aras de la brevedad, los componentes anteriormente mencionados destinados a proporcionar una consistencia deseada a la formulación farmacéutica en la presente memoria se denominan "una carga" o "carga". En una realización preferida, una composición de materia según la invención se prensa en forma de comprimidos sin ninguna carga. Opcionalmente, el agente farmacéuticamente activo adicional puede estar presente en una formulación según la invención, para indicaciones específicas, en donde dicho agente adicional se puede seleccionar, por ejemplo, de entre agentes antiviricos, antifúngicos, antibacterianos, antisépticos, antiinflamatorios o inmunomoduladores, antineoplásicos y analgésicos.

La invención proporciona una composición de materia que comprende CaCO_3 finamente mezclado con quitina y polipéptido para su utilización como un producto farmacéutico. La relación de materia orgánica a carbonato cálcico en dicha composición de materia está comprendida entre 10 y 30 p/p de materia orgánica por 100 p/p de CaCO_3 , en donde dicha composición de materia comprende agua hasta 30 p/p por 100 p/p de CaCO_3 , y puede comprender además sales inorgánicas adicionales hasta 40 p/p por 100 p/p de CaCO_3 .

En un aspecto, la invención proporciona una composición de materia para el tratamiento de una enfermedad proliferativa seleccionada de entre sarcomas, carcinomas, linfomas y melanomas, junto con el el dolor causado por dichas enfermedades proliferativas. Por ejemplo, los tratamientos actuales disponibles para el carcinoma broncogénico comprenden intervención quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. A pesar de ser la principal causa de muerte por cáncer entre los hombres (32%) y mujeres (25%) [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17^a ed., 1999], dicha enfermedad tiene un mal pronóstico, y se siente una necesidad muy urgente de tratamientos adicionales que mejorarían las perspectivas, o, al menos, mitigarían los síntomas más angustiosos, inclusive los dolores. Los síntomas hallados frecuentemente comprenden dolores óseos. Los síndromes de dolor del cáncer puede ser causado por tumores que invaden huesos o tejidos blandos, que comprimen o filtran nervios, o que obstruyen una viscera hueca, o pueden seguir terapias. La composición de materia según la invención se demostró que mejora el estado de los pacientes con cáncer pulmonar. Además, se constató que la composición según la invención mitiga el dolor óseo relacionado con las enfermedades proliferativas. Especialmente una composición procedente de gastrolitos de crustáceos, que comprende CaCO_3 finamente mezclado con quitina y polipéptido, en donde la relación de la materia orgánica a carbonato cálcico en dicha composición era aproximadamente 20 p/p de la materia orgánica por 100 p/p de CaCO_3 , consistiendo dicha materia esencialmente de quitina y proteínas y que contiene además aproximadamente 30 p/p de sales inorgánicas y aproximadamente 20 p/p de humedad por 100 p/p de CaCO_3 , se constató que produce contracción de tumores a una dosis diaria de 0,5-2,0 g.

Entre las enfermedades proliferativas que ocurren con mayor frecuencia están los carcinomas de mama, que afectan a una de cada ocho mujeres. Aunque muestran un mejor pronóstico que el cáncer de pulmón, muchas complicaciones aparecen con frecuencia, inclusive la toxicidad a fármacos y los efectos secundarios, en donde algunas mujeres no responden a las terapias convencionales. Una vez más, el tratamiento puede incluir la intervención quirúrgica, radioterapia y quimioterapia, finalmente acompañado de terapia endocrina. Sin embargo, los cánceres de mama requieren emplear más elementos de tratamiento simultánea o posteriormente. Cuando, por ejemplo, se incluye quimioterapia, deben usarse politerapias. En cualquier caso, suele ser necesario tratamiento paliativo, así como tratamientos de problemas secundarios, problemas que pueden comprender traumatismo, intoxicación, síntomas tras las radiaciones, infecciones secundarias, etc. Si se desarrollan metástasis, los tratamientos actuales ofrecen un aumento de la supervivencia media de sólo 3 a 6 meses. La necesidad de nuevos fármacos se siente [The Merck Index, Ibid., página 1982]. Se demostró que una composición de materia según la invención mejora el estado de los pacientes con cáncer de mama con metástasis en otros órganos, en donde las mejoras comprendían la contracción de los tumores, el aumento de la masa ósea, la renovación del crecimiento de las uñas tras la radioterapia y la mejora de los resultados del análisis de sangre. En concreto, una composición de materia según la invención procedente de gastrolitos de crustáceos, que comprende CaCO_3 finamente mezclado con quitina y polipéptido, en donde la relación de la materia orgánica a carbonato cálcico en dicha composición era aproximadamente 20 p/p de materia orgánica por 100 p/p de CaCO_3 , consistiendo dicha materia esencialmente de quitina y proteínas y que contiene además

aproximadamente 20 p/p agua, aproximadamente 30 p/p de sales inorgánicas por 100 p/p de CaCO_3 , se demostró que es muy eficaz en cantidades de hasta 2,0 g al día. Sobre todo, la administración de una composición de la invención afecta sorprendentemente a la vez a una variedad de parámetros de diagnóstico y síntomas, el dolor inclusive - que se alivia. Los tratamientos actuales son muy invasivos, y a menudo conducen a traumatismos e incluso lesiones, tales como, por ejemplo, fracturas de costillas en algunos pacientes después de la radioterapia [Ibid., página 1979], y la composición de la invención pueden contribuir sorprendentemente incluso en estos casos, ya que favorece la cicatrización de huesos. Además, puesto que se constató que la composición de la invención tiene efectos paliativos, y especialmente que alivia los efectos sobre dolores óseos, en una variedad de trastornos, será muy útil también en los tratamientos complejos de los cánceres de mama, en los que muchos analgésicos presentan efectos secundarios, y algunos son ineficaces.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición de materia para el tratamiento de un trastorno neurológico, tal como dolor, según la reivindicación 2 y la demencia u otros trastornos neurodegenerativos junto con el dolor causado por dichos trastornos neurodegenerativos. Un ejemplo de la demencia es la enfermedad de Alzheimer, de la que la aparición por encima de la edad de 60 años aumenta casi linealmente con el aumento de la edad, totalizando más del 65% de las demencias en ancianos [Ibid.]. No se conocen tratamientos eficaces contra la enfermedad que destruye gradualmente las funciones cognitivas y, por último, conduce a complicaciones graves y restricciones en las actividades físicas. La composición de materia según la invención, que comprende CaCO_3 dispersado en una materia orgánica que consiste esencialmente de quitina y polipéptido, en donde la relación de la materia orgánica a carbonato cálcico en dicha composición está comprendida entre 10 y 30 p/p de la materia orgánica por 100 p/p de CaCO_3 se constató que mitiga los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Concretamente, una composición procedente de gastrolitos de crustáceos, que comprende CaCO_3 finamente mezclado con materia orgánica que consiste esencialmente en quitina y polipéptido, en donde la relación de la materia orgánica a carbonato cálcico en dicha composición era aproximadamente 20 p/p de materia orgánica por 100 p/p de CaCO_3 , y que además contiene aproximadamente 20 p/p de agua y aproximadamente 30 p/p de sales inorgánicas por 100 p/p de CaCO_3 , se constató que mitiga los síntomas de la enfermedad de Alzheimer en pacientes a los que se les administró una dosis diaria de 0,8 a 1,5 g, los efectos benignos, inclusive la mejora de las capacidades cognitivas y el aumento de la actividad física, y, sobre todo, en los pacientes con dolores crónicos, se observaron efectos paliativos de dicha composición.

Los trastornos neurológicos comprenden dolor. El dolor es a veces un síntoma de una enfermedad o causa subyacente bien definida, como el cáncer o el dolor posoperatorio, ya veces es un problema que ocurre sin una razón clara, como el dolor neuropático. El dolor crónico puede desarrollarse, por ejemplo, después de una lesión. Los tratamientos actuales incluyen la administración de analgésicos, antidepresivos o anestésicos, que pueden ser, sin embargo, ineficaces o puede tener efectos secundarios, por lo que son necesarios nuevos tratamientos. La composición de materia según la invención mitigó el dolor en diversos casos, y por lo tanto se cree que es una alternativa no perjudicial para controlar el dolor. El carbonato cálcico finamente mezclado con materia orgánica que consiste esencialmente en quitina y polipéptido apenas puede presentar una prueba de provocación tóxica, cuando se administra por vía oral. Concretamente, una composición derivada de gastrolitos según la invención, en la que la proporción de materia orgánica a carbonato cálcico en dicha composición es de aproximadamente 20 p/p de materia orgánica por 100 p/p de CaCO_3 , que contiene además aproximadamente 20 p/p de agua y 30 p/p de sales inorgánicas, se constató que alivia el dolor en pacientes con diferentes estados de diagnóstico, en particular el dolor óseo, cuando se administra en varias dosis diarias (en una semana) de aproximadamente 1-1,5 g (dependiendo del peso y la edad del paciente). Según la invención reivindicada, los estados de dolor a tratar son los de la reivindicación 2.

Todavía en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición de materia para el tratamiento de un hueso o el trastorno de la médula ósea, incluyendo la fractura o la osteoporosis, junto con el dolor causado por tales trastornos óseos. La formación ósea en los seres humanos supera o iguala la reabsorción ósea hasta la edad de aproximadamente 45 años, seguido de un período de la pérdida neta de aproximadamente 0,5% al año; las mujeres pueden experimentar una proporción hasta diez veces mayor de pérdida ósea durante varios años después de la menopausia. Los pacientes a menudo padecen dolor en los huesos o en los músculos, pueden desarrollar fracturas. Se recomienda el consumo diario de 1 a 1,5 g de calcio. La composición de materia según la invención, que comprende CaCO_3 finamente mezclado con materia orgánica, que consiste esencialmente en quitina y polipéptido dispersados en CaCO_3 , en donde la relación de la materia orgánica a carbonato cálcico en dicha composición de 10 a 30 p/p de materia orgánica por 100 p/p CaCO_3 se constató que mejora el estado de los pacientes que padecen osteoporosis. En particular, una composición procedente de gastrolitos de crustáceos, que comprende CaCO_3 finamente mezclado con materia orgánica que consiste esencialmente en quitina y polipéptido, en donde la relación de materia orgánica a carbonato cálcico en dicha composición era aproximadamente 20 p/p de materia orgánica por 100 p/p de CaCO_3 , y que contiene además aproximadamente 20 p/p de agua y aproximadamente 30 p/p de sales inorgánicas, se constató que mitiga los síntomas de la osteoporosis cuando se administra a una dosis diaria de alrededor de 0,5 g; la pérdida ósea se detuvo, mientras que 1,5 g condujo a mejoras que comprenden el aumento de densidad ósea medida en la columna vertebral. La composición de la invención aceleró la curación de fracturas óseas.

Como se ha explicado, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades proliferativas, enfermedades neurológicas, trastornos óseos y dolor crónico junto con el dolor causado por dichas enfermedades y trastornos, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéutica de una composición de materia que consiste en carbonato cálcico, quitina y polipéptido; en donde la relación

de masa de la materia orgánica a carbonato cálcico es de 1/10 a 3/10, y la relación de masa del polipéptido a quitina es de 1/100 a 1/10. Dicha composición comprende además agua en una cantidad de hasta 30 partes en peso y sales inorgánicas en una cantidad de hasta 40 partes en peso por 100 partes de CaCO_3 . La composición se administra preferiblemente en una dosis cada día durante un período de tiempo suficiente para conseguir una mejora de los síntomas o la curación de las causas subyacentes relacionadas con dicha enfermedad. Basándose en las conclusiones anteriores, descritas en la presente memoria es un medio para tratar o mitigar un trastorno relacionado con el metabolismo del calcio, o la señalización de calcio. Las enfermedades implicadas en el metabolismo del calcio o la señalización comprenden problemas inmunológicos y proliferativos, neurológicos, cardiovasculares y pulmonares, nutricionales, musculoesqueléticos y dentales. Dichas enfermedades proliferativas incluyen cánceres; y dicho tratamiento o mitigación puede comprender la reducción de un tumor o prevenir la proliferación de las células cancerígenas en dicho tumor. Dichas enfermedades neurológicas incluyen enfermedades neurodegenerativas desmielinizantes, como la esclerosis múltiple, y demencias, tales como la EA, y trastornos del movimiento, tales como la enfermedad de Parkinson. Una ventaja de la composición de materia según la invención es la inocuidad de sus componentes, que son una parte de los materiales naturales, incluso a veces consumiéndose. Las mediciones de toxicidad confirmaron la seguridad de la composición de materia para administración oral. Las dosis diarias terapéuticas de 0,5 g a 2 g de las composiciones se han encontrado útiles en casos específicos, pero en vista de la baja toxicidad, las dosis se pueden aumentar cuando sea necesario, como apreciará una persona experta.

La invención se refiere al uso de una composición de materia en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades enumeradas en las reivindicaciones 1 y 2, imitando determinadas características de la composición de gastrolitos de crustáceo, que comprende carbonato cálcico finamente mezclado o dispersado con una materia orgánica que consiste esencialmente en quitina y polipéptido (Pp), en donde la relación de masa (quitina + Pp)/ CaCO_3 está comprendida entre 1/10 y 3/10, y la relación en masa Pp/quitina está comprendida entre 1/100 y 1/10, preferentemente entre 1/100 y 1/20. La composición de la invención puede comprender humedad hasta aproximadamente 30 partes en masa por 100 partes en masa de CaCO_3 , y puede comprender además sales inorgánicas distintas de carbonato cálcico de hasta aproximadamente 40 partes en masa por 100 partes en masa de CaCO_3 . En una realización preferida de la invención, dicho CaCO_3 es esencialmente amorfo. Dichas otras sales pueden comprender, por ejemplo, cationes seleccionados de magnesio, potasio, estroncio y sodio, y aniones seleccionados de carbonato, fosfato, sulfato, cloruro, bromuro y fluoruro; los términos anión y catión se utilizan para describir simplemente la composición salina, sin que ello implique nada acerca de la solubilidad de las sales. Si dicho carbonato cálcico es amorfo, se obtienen las indicaciones analíticas, IR y rayos X, descritas en el documento WO 2005/115414. Se sabe que algunas sales, tales como fosfatos, pueden apoyar el estado amorfo de carbonato cálcico. Dicha composición de la invención puede prepararse homogeneizando una mezcla que contiene 100 partes en peso de carbonato cálcico, y de 10 a 30 partes en peso de materia orgánica que consiste esencialmente en quitina y polipéptido, opcionalmente que incluye además en dicha mezcla hasta 30 partes en peso de agua y hasta 40 partes de sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables distintas de CaCO_3 , en donde dicha homogeneización consigue la dispersión fina de todos los componentes, apareciendo preferiblemente el carbonato cálcico en forma amorfa o microcristalina. Alternativamente, dicha composición de la invención puede obtenerse a partir de la fuente biológica, por ejemplo, de crustáceos que en determinados órganos o partes del cuerpo contienen carbonato cálcico y dicha materia orgánica. Dichos crustáceos incluyen, preferiblemente, el orden de los decápodos, representados, por ejemplo, por los cangrejos de río. Dicha parte del cuerpo puede comprender gastrolitos o partes del exoesqueleto, preferiblemente de un cangrejo de río, por ejemplo *Cherax quadricarinatus*.

En la presente memoria se describe un método para preparar una composición de materia que comprende carbonato cálcico finamente mezclado o dispersado con una materia orgánica (Mo) que consiste esencialmente de quitina y Pp, que comprende i) proporcionar un material que contiene CaCO_3 , quitina y Pp, en donde la relación en masa de Mo/ CaCO_3 está comprendida entre 1/10 y 3/10, y la relación de masa de Pp/quitina está comprendida entre 1/100 y 1/10; ii) ajustar opcionalmente el contenido de agua en la mezcla hasta 30 p/p por 100 p/p CaCO_3 ; iii) ajustar opcionalmente el contenido de sales inorgánicas distintas de CaCO_3 en la mezcla de hasta el 40 p/p por 100 p/p de CaCO_3 ; iv) homogeneizar la mezcla para obtener una dispersión fina. Dicha homogeneización puede comprender agitación, trituración o molienda. Dicho ajuste en agua puede incluir secado a temperaturas más altas o a presiones de aire más bajas. En una realización preferida, dicho método comprende seleccionar el cangrejo de río y hacer el seguimiento, y opcionalmente provocar, la formación de gastrolitos, recoger los gastrolitos desarrollados, secarlos en aire caliente, molerlos, para obtener con ello la composición de la invención. En otra realización preferida, dicho método comprende dispersar el hidróxido de calcio en agua, opcionalmente con cantidades pequeñas fosfato de sodio y/o de potasio, y saturar la suspensión con dióxido de carbono, mientras se añade quitina y polipéptido, centrifugar la suspensión, y secar los sedimentos con una parte del sobrenadante, para obtener de esta manera la composición de la invención. Un experto en la técnica puede calcular las cantidades de los componentes a fin de obtener las proporciones deseadas. Dicho polipéptido puede seleccionarse a partir de proteínas solubles e insolubles, aceptable para la administración oral.

Ejemplos

60 Ejemplo 1

Se prepararon gastrolitos de *Cherax quadricarinatus* como se describe [documento WO 2005/115414]. Los gastrolitos secos que contienen alrededor de 20 partes de agua por 100 partes de CaCO_3 se trituraron para producir una

composición de materia según la invención, denominada CM1 en lo sucesivo. La formulación farmacéutica según la invención se obtuvo prensando CM1 en comprimidos según los métodos ya descritos [Ibid].

5 Se determinó la toxicidad de CM1 en ratas (Harlan Biotech Israel, Rehovot). Una dosis diaria de 65 mg de CM1 por kg de peso corporal no produjo mortalidad o signos clínicos notables, y todos los valores de laboratorio fueron normales durante todo el período de 14 días.

Ejemplo 2

10 Se pusieron en suspensión 74 g de hidróxido de calcio y se agitó en aproximadamente 250 ml de agua destilada, se barboteó dióxido de carbono en la suspensión, mientras se añadían los siguientes componentes: 5 g de Na₂HPO₄, 5 g de KH₂PO₄, 18 g de quitina de caparazón de cangrejo finamente molida, 4 g de BSA. Después de saturar con CO₂, el volumen de la suspensión se ajustó a 400 ml con agua y se centrifugó la suspensión. Se descartaron 200 ml de sobrenadante, y el volumen residual que comprende el sedimento se homogeneizó y se secó hasta llegar a la humedad del 13% y se trituró hasta obtener una composición de materia según la invención, denominada CM2.

Ejemplo 3

15 Se administraron a cinco pacientes con AD comprimidos preparados como se describe en el Ejemplo 1, que contienen 0,5 g de CM1. Los pacientes recibieron 0,5 - 2,0 g al día. La respuesta positiva siguió varios días después, los dolores crónicos disminuyeron a los cuatro a siete días, las capacidades cognitivas y la actividad física de los pacientes aumentaron en aproximadamente una semana.

Ejemplo 4

20 Se administraron comprimidos preparados como se describe en el Ejemplo 1, que contienen 0,5 g de CM1, para proporcionar 0,5-2,0 g en una dosis a tres pacientes que padecen cánceres de mama avanzados con metástasis en otros órganos. Después de varios días se registraron resultados positivos relacionados con la sensación general y dolor, y el estado de los pacientes continuó mejorando durante todo el período de tratamiento, siete meses hasta ahora. Los tumores en los órganos se han reducido gradualmente, llegando a menos de 50% en los pulmones, desapareciendo casi en los huesos y desapareciendo totalmente en el hígado. La densidad ósea aumentó. En una de las pacientes, la quimioterapia destruyó sus uñas, y siguiendo el tratamiento según la invención, las uñas empezaron a crecer de nuevo. Los valores de laboratorio, incluidos los parámetros de la sangre y el calcio, mejoraron. Pocos días después del inicio del tratamiento, los pacientes comunicaron una disminución sustancial de dolor, se observó estreñimiento y se trató en dos pacientes.

Ejemplo 5

30 Una paciente que padece cáncer de mama, con metástasis en los pulmones y el hígado y los huesos desde el momento del diagnóstico, hace cuatro años, se había sometido a quimioterapia y terapia hormonal, a las que no respondió, y se sustituyó hace un año por un tratamiento mensual con aromasín con aredia. Durante varios meses antes de iniciar el tratamiento con 2 g diarios de CM1 ella había estado padeciendo calambres en las manos y fuertes dolores por las noches, había estado teniendo problemas para realizar las tareas normales del hogar, cayéndosele los objetos de las manos. Debido al uso de aredia había presentado índices de calcio bajos (7,1 mg %) a pesar de que ella había estado obteniendo aditivos de calcio (Vita Cal). El aditivo de calcio se interrumpió después de comenzar el tratamiento con una composición según la invención.

40 Un mes después de haber iniciado con dosis diarias de 2 g de CM1, la paciente ha presentado una mejora en el índice de calcio (9,3 mg %). Los dolores y calambres han cesado, su sueño es mejor, su rendimiento ha mejorado inmensamente (por primera vez en tres años ha logrado preparar la masa, etc.) Ella es más fuerte y puede caminar mejor y no necesita analgésicos. La última prueba de CT ha mostrado una estabilización en el estado del hueso y el crecimiento del hígado, y una tendencia a una mejora en la mama y el crecimiento de los pulmones.

Ejemplo 6

45 Se administró diariamente comprimidos de CM1 a cuatro pacientes que padecen osteoporosis, de edad 55 a 78 años. Una de los pacientes estaba recibiendo una dosis diaria de 0,5 g durante cuatro meses sin ningún cambio en su situación. Otra paciente, que recibió 1,5 g al día durante 5 semanas, presentó un aumento en la densidad ósea (los resultados se compararon con la situación de hace 4 años antes de la osteoporosis). Un paciente (de 72 años) estaba recibiendo 0,8 g al día durante 2 meses y 1,5 g al día durante 2 meses. La densidad ósea medida en la columna vertebral aumentó sustancialmente (hasta 13% en varias regiones del hueso). Una mejora en la actividad de la glándula tiroidea se describió en uno de los pacientes.

Ejemplo 7

A tres pacientes, afectados por varios tipos de fracturas de huesos que comprenden la pelvis, la espalda y el pie (hombre de 40 años), la pierna (9 años), el dedo (mujer de 40 años), respectivamente, se les administraron comprimidos CM1 durante dos semanas máximo. El dedo fracturado en dos regiones se trató durante una semana hasta su curación

5 completa. Las fracturas de pelvis, espalda y pie en un paciente herido tardaron seis semanas hasta la recuperación completa cuando tomaban 1,5 g al día durante dos semanas a partir de la segunda semana, mientras que la estimación inicial de los médicos del tiempo de recuperación fue de hasta aproximadamente seis meses. El paciente con una pierna rota tomó 0.5 g de CM1 a diario y experimentó reducción del dolor a los tres días, y recuperación completa después de una semana (los médicos estimaron que tarda tres semanas).

Ejemplo 8

10 Una paciente, de 50 años, que ha sido tratada durante casi veinte años con antidepresivos y metadona o medicamentos relacionados desarrolló problemas renales y otros problemas graves en su mandíbula ósea. Después de un mes de tratamiento con aproximadamente 1,5 gramos secos de gastrolito al día, la paciente se sintió mejor, aumentó su peso corporal, y dejado de usar antidepresivos y metadona. El estado de su mandíbula ósea mejoró sustancialmente.

Ejemplo 9

15 Cinco grupos de ratas, cada uno compuesto de cinco hembras, se alimentaron con pienso granular normal. Los animales de los grupos (1) y (2) se extirparon los ovarios a la edad de un mes, los animales del grupo (3) se les practicó sólo una incisión para abrir el abdomen sin ovariectomía - para servir como grupo de referencia. Después de la operación, el grupo (1) recibió alimento enriquecido con 1,2% en peso de gastrolito seco, el grupo (2) recibió pienso enriquecido con la correspondiente cantidad de carbonato cálcico cristalino, y el grupo (3) recibió pienso no enriquecido. Los animales se sacrificaron seis semanas después de la operación.

20 Se controlaron los siguientes parámetros: peso corporal total, valores sanguíneos, entre ellos el calcio, el fosfato, estradiol, la masa del fémur y la tibia después del sacrificio de los animales; la histología del fémur y la tibia; la masa del fémur y cenizas de la tibia (800°C, 12 horas) y los contenidos de Ca y Mg en las cenizas.

25 Aunque los diferentes tipos de tratamientos entre los grupos no afectaron mucho el peso corporal, el aumento de estradiol en el grupo de referencia ("operación simulada") sugirió que los animales ovariectomizados pueden servir como un modelo de osteoporosis. Los animales que consiguen gastrolitos en su comida presentaban una mayor masa de los huesos, mayor masa de las cenizas y un mayor contenido tanto de calcio como de magnesio en las cenizas, en comparación con los animales que recibieron carbonato cálcico cristalino.

Aunque esta invención se ha descrito en términos de algunos ejemplos específicos, son posibles muchas modificaciones y variaciones.

30

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que consiste en una mezcla fina de
- i) carbonato cálcico (CaCO_3),
 - ii) una materia orgánica (Mo) que consiste esencialmente en quitina y polipéptido (Pp),
 - 5 iii) sales minerales adicionales,
 - iv) agua, y opcionalmente
 - v) una o varias cargas inertes aceptables farmacéuticamente;
- 10 en donde dicha Mo y dicho CaCO_3 están presentes en una proporción de 1/10 a 3/10, y dicho Pp y quitina están presentes en una proporción de 1/100 a 1/10, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en enfermedades proliferativas, enfermedades degenerativas, trastornos neurológicos, trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, trastornos nutricionales, trastornos reproductivos, trastornos musculoesqueléticos y problemas dentales; en donde dicho tratamiento consiste en aliviar el dolor y curar el factor causante de dicha enfermedad o trastorno.
2. Una formulación farmacéutica que consiste en una mezcla fina de
- 15 i) carbonato cálcico (CaCO_3),
 - ii) una materia orgánica (Mo) que consiste esencialmente en quitina y polipéptido (Pp),
 - iii) sales minerales adicionales,
 - iv) agua, y opcionalmente
 - v) una o varias cargas inertes aceptables farmacéuticamente;
- 20 en donde dicha Mo y dicho CaCO_3 están presentes en una proporción de 1/10 a 3/10, y dicho Pp y quitina están presentes en una proporción de 1/100 a 1/10, para su uso en el tratamiento de un dolor seleccionado de entre el grupo que consiste en dolor posoperatorio, dolor después de la lesión, dolor relacionado con el cáncer y dolor neuropático.
3. Una formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2, procedentes de gastrolitos de crustáceos o de otra parte del esqueleto de crustáceos.
- 25 4. Una formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2, procedentes de una mezcla artificial de CaCO_3 , quitina, y Pp.
5. Una formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad proliferativa se selecciona del grupo que consiste en sarcomas, carcinomas, linfomas y melanomas.
- 30 6. Una formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en donde dicho carcinoma es el carcinoma de mama o el carcinoma broncogénico.
7. Una formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho tratamiento comprende ralentización o la inhibición de la proliferación celular en un tumor.
8. Una formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho trastorno neurológico se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades desmielinizantes, demencias y trastornos del movimiento.
- 35 9. Una formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad degenerativa se selecciona de entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Parkinson.
10. Una formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde dicha formulación comprende 100 partes en peso (p/p) de CaCO_3 , 10 a 30 p/p de Mo, hasta 30 p/p de agua, y hasta 40 p/p de sales inorgánicas adicionales.
- 40 11. Una formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde dicha una o más cargas farmacéuticamente aceptables se seleccionan de entre el grupo que consiste en portadores, agentes aglutinantes y diluyentes.
12. Una formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde dicha formulación se administra en dosis diarias terapéuticas de 0,5 a 2 g.
- 45 13. Una formulación farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho CaCO_3 es esencialmente

amorfo.

14. Una formulación farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde dichas sales inorgánicas adicionales comprenden un catión seleccionado del grupo que consiste en magnesio, potasio, estroncio y sodio, y un anión seleccionado del grupo que consiste en carbonato, fosfato, sulfato, cloruro, bromuro y fluoruro.