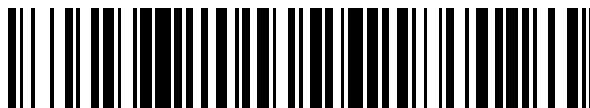


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 166**

21 Número de solicitud: 201430961

51 Int. Cl.:

A61K 31/6615 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61P 13/04 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

25.06.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.12.2015

Fecha de la concesión:

27.09.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

04.10.2016

73 Titular/es:

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)
Carretera de Valldemossa, km. 7,5 - Edif. Son
Lledo
07120 Palma de Mallorca (Illes Balears) ES

72 Inventor/es:

GRASES FREIXEDAS, Félix;
COSTA BAUZÀ, Antonia;
PRIETO ALMIRALL, Rafael María y
RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, Adrián

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Composiciones de ácido fítico, magnesio y polifenoles y su aplicación para la prevención de la litiasis renal oxalocálcica**

57 Resumen:

Composiciones de ácido fítico, magnesio y polifenoles y su aplicación para la prevención de la litiasis renal oxalocálcica.

La presente invención se refiere a una composición que comprende ácido fítico o una sal de fitato, magnesio en forma de sal, hidróxido u óxido y opcionalmente al menos un polifenol. Estos componentes pueden estar en forma aislada o formar parte de un extracto vegetal enriquecido. La invención también se refiere al uso de esta composición para el tratamiento de la litiasis renal, preferiblemente cálcica u oxalocálcica, ya sea en forma de medicamento, de nutraceútico o alimento funcional o de suplemento alimentario.

ES 2 555 166 B1

**COMPOSICIONES DE ÁCIDO FITICO, MAGNESIO Y POLIFENOLES Y SU
APLICACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE LA LITIASIS RENAL OXALOCÁLCICA.**

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere a una composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales de fitato, magnesio y opcionalmente polifenoles, la cual es útil para el tratamiento de la litiasis renal, principalmente de la litiasis renal cálcica, por la sinergia entre sus componentes para inhibir la cristalización de sales cálcicas, la

10 disminución de oxalato libre y las lesiones papilares debidas al estrés oxidativo.

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 capacidad para inhibir el desarrollo de depósitos de sales cálcicas en fluidos biológicos, disminuyendo así el riesgo de desarrollar tanto cálculos renales cálcicos, como otras calcificaciones patológicas. También es conocido que el fitato, que se encuentra en los tejidos y

20 fluidos de los mamíferos, proviene fundamentalmente de la dieta. Recientemente, se ha demostrado que los cálculos renales de oxalato cálcico monohidrato papilar se producen como consecuencia de lesiones que se originan en el 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 al frenar el proceso de

25 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

30

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.

5

Los cálculos de oxalato cálcico representan aproximadamente el 70% de los cálculos 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 los cálculos 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.

10

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15

La presente invención tiene por objeto la presentación de nuevas fórmulas para el tratamiento de la litiasis renal, preferiblemente 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 los cálculos renales, preferiblemente cálculos renales cálcicos, y más preferiblemente de oxalato cálcico, ya que la capacidad inhibidora de la cristalización de sales cálcicas por parte del fitato se suma al efecto beneficioso que presentan 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.

20

25

30

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales, que pueden estar en forma

aislada o en forma de un extracto vegetal enriquecido, y magnesio en forma de sal hidróxido u óxido.

El término “calcificaciones” o “cálculos” incluye todo aquel proceso o condiciones que implica/induce la formación de precipitados sólidos en la orina. Así las condiciones que inducen las calificaciones 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 reducida presencia o actividad los inhibidores de la nucleación y del crecimiento cristalino.

10

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 45mg/día se considera una situación de hiperoxaluria. Los niveles de oxalato en la orina pueden alcanzar niveles entre 90 y 270mg/día en pacientes con hiperoxaluria primaria.

15

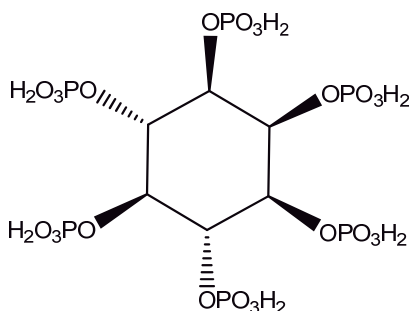
“Hiper calciuria” hace referencia a una elevada excreción urinaria de calcio la cual sobrepasa los 300mg/día o los 4mg/kg/día.

20

La “reducida 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 interaccionan con los cristales e inhiben su crecimiento.

25

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 interaccione 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 cálcico-magnésicas.

5

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

10

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. Ejemplos concretos de polifenoles preferidos de la invención son epicatequina, catequina, galocatequina, epigalocatequina, quercetina, resveratrol, ácido tánico o ácido gálico.

15

20

Así, se ha podido comprobar en un modelo "in vivo" utilizando 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 reducción de la calcificación renal del 50%, tal y como se explica en el ejemplo 2.

25

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.

30

El magnesio, al formar sales mas solubles que las cálcicas con el fitato, incrementa la absorción de fitato a nivel intestinal, lo que redundo en un incremento del fitato excretado en la orina y por tanto en un aumento de su capacidad inhibidora frente a la formación de cálculos renales de oxalato cálcico.

Estos modelos demuestran que una formulación que comprende fitato en una forma que además contenga polifenoles y/o sales u óxido de magnesio, puede utilizarse para

la fabricación de medicamentos o de complementos dietéticos destinados al tratamiento o la profilaxis de la litiasis renal, preferentemente cálcica, y más preferentemente oxalocálcica.

- 5 Para los fines de la presente invención, el ácido fítico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en forma libre como sustancias puras, extractos de especies vegetales que los contengan, como por ejemplo extractos de arroz blanco o integral, o bien vehiculados en especies vegetales que las contengan, como pueden ser los gérmenes o bien partes externas de los granos o frutos de trigo, avena, soja, almendra, garrofín, etc.
- 10

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

- 15 El magnesio puede suministrarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables como son por ejemplo el óxido de magnesio, el hidróxido de magnesio, el citrato magnésico, el estearato de magnesio, el carbonato magnésico, el cloruro de magnesio y el sulfato magnésico.

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

- 25 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.

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

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

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la composición descrita para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la litiasis renal. Preferiblemente la litiasis renal es litiasis renal cálcica.

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

10 Una ventaja muy importante de utilizar 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 al formar complejos solubles con el oxalato, disminuye la
15 sobresaturación urinaria del oxalato cálcico.

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

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
25 seleccionada. Así, pueden administrarse con lactosa, sacarosa, talco, estearato de magnesio, celulosa, sales cálcicas, gelatina, ácidos grasos, así como con otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas que contienen fitato, polifenoles y magnesio
30 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 recomendables. En cualquier caso, se entiende que las

cantidades de cada principio activo que tomará cada individuo vendrán determinadas por un especialista en función de cada circunstancia individual. En una realización preferida, la composición se encuentra en una dosis adecuada para su administración de entre 500 mg/día y 1.000 mg/día.

5

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). Los cálculos renales se componen de sustancias 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.

10

El término "cristales de ácido úrico" o "cálculos de ácido úrico" incluye todo aquel proceso o condiciones que implica/induce la formación de precipitados sólidos en la orina en los que está implicada esta sustancia.

15

En una realización preferida, la composición es una composición farmacéutica o un nutracéutico o alimento funcional.

20

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. Ejemplos de alimentos a los que se les atribuyen propiedades nutracéuticas son el aceite de oliva, el vino tinto, el brócoli, la soja, etc. Los nutracéuticos son normalmente empleados en mezclas nutricionales y en la industria farmacéutica. Del mismo modo que algunos alimentos pueden ser clasificados como nutracéuticos, también se clasifican así a algunos suplementos nutricionales, como por ejemplo ácidos grasos como los omega-3 derivados del aceite de pescado y de algunos vegetales o los antioxidantes y vitaminas.

25

30

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figura se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

EJEMPLOS

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

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 aparecen dichos tiempos de inducción, que como puede verse más claramente en la figura 1, aumentan al aumentar la concentración de magnesio y la de fitato. Así, cuando no hay ni magnesio ni fitato, el oxalato cálcico tarda 1 minuto en cristalizar. Este tiempo se incrementa hasta los 10 minutos al añadir 100 mg/L de magnesio, y a su vez se incrementa hasta los 44 minutos si, además de los 10 mg/L de magnesio, se añade 1 mg/L de fitato.

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

mg/L fitato	0 mg/L Mg t (min)	25 mg/L Mg t (min)	75 mg/L Mg t (min)	100 mg/L Mg 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

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

5

Se pretrató a 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 cálcico magnésica). Posteriormente se les indujo litiasis renal papilar mediante administración de etilen-glicol y se siguió con el tratamiento preventivo. Se evaluó la actividad antilitiásica de la mezcla polifenol+fitato a través del contenido en 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.

15

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.

20

Composición 1.

Compuesto	Cantidad
Fitato cálcico-magnésico	300 mg
Citrato magnésico	250 mg

Epicatequina	100 mg
--------------	--------

Composición 2.

Fitato cálcico-magnésico	300 mg
Citrato magnésico	250 mg
Catequina	150 mg

Composición 3.

Extracto de arroz integral equivalente a una cantidad de fitato de	250 mg
Óxido magnésico	150 mg
Extracto de semilla de uva negra equivalentes a una cantidad de polifenoles	150 mg

5

Composición 4.

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

Se administra a un paciente por vía oral 200 mg de fitato cálcico-magnésico (fitina) junto con 200 mg de citrato magnésico 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 referencia a la orina del propio paciente antes de ingerir fitato. La capacidad antioxidante de la orina (evaluada potenciométricamente mediante un electrodo de platino) se incrementó 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.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales y magnesio en forma de sal, hidróxido u óxido.
5
2. Composición según la reivindicación 1 que comprende al menos un polifenol.
3. Composición según la reivindicación 2 donde el polifenol se selecciona de entre epicatequina, catequina, galocatequina, epigallocatequina, quercetina, resveratrol, ácido gálico y ácido tánico.
10
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3 donde el polifenol se encuentra en forma de extracto vegetal enriquecido procedente de la semilla de uva.
15
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde la sal de fitato se selecciona de entre sódica, potásica, cálcica, magnésica, de zinc o cálcico-magnésica.
- 20 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde el fitato está en forma de un extracto vegetal enriquecido procedente de arroz, garrofín, trigo, avena, soja o almendra.
- 25 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el magnesio se encuentra en una forma que se selecciona de entre óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, citrato magnésico, estearato de magnesio, carbonato magnésico, cloruro de magnesio y sulfato magnésico.
- 30 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende entre 40-50% en peso de ácido fítico o sus sales.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende entre 25-40% en peso de magnesio en forma de sal hidróxido u óxido.

10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 que comprende entre un 10-30% en peso de polifenoles.
- 5 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que además comprende lactosa, sacarosa, talco, estearato de magnesio, celulosa, sales cálcicas, gelatina o ácidos grasos.
- 10 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que se presenta en forma de una composición farmacéutica, alimento funcional, un producto nutracéutico o un suplemento alimenticio.
13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento.
- 15 14. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la litiasis renal.
15. Uso según la reivindicación 14 donde la litiasis renal es litiasis renal cálcica.
- 20 16. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la elaboración de un medicamento destinado a reducir riesgos y mejorar el estado de salud de pacientes con enfermedades relacionadas con la cristalización del oxalato cálcico.
- 25 17. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, donde la composición se encuentra en una dosis adecuada para su administración de entre 500 mg/día y 1.000 mg/día.

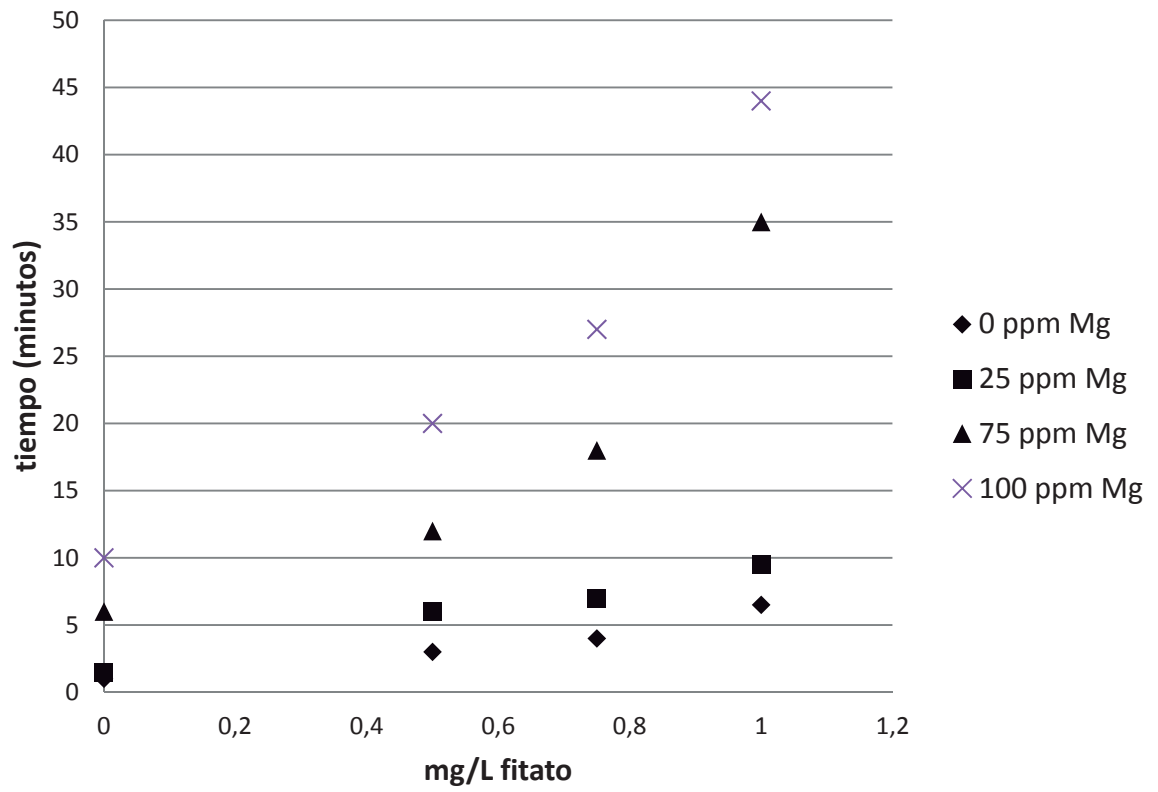


FIG. 1



- ②① N.º solicitud: 201430961
②② Fecha de presentación de la solicitud: 25.06.2014
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	JP H1017447 A (LION CORP) 20.01.1998 & resumen de base de datos EPODOC. Recuperado de EPOQUE; Número de acceso JP-18845896-A.	1,6,7
Y		2-7
X	CN 1111958 A (HUANAN NORMAL VNIV) 22.11.1995 & resumen de base de datos EPODOC. Recuperado de EPOQUE; Número de acceso CN-94105388-A	1-3
Y		2-4
Y	GRASES F., ISERN B., SANCHIS P., PERELLO, J., TORRES J. J., COSTA-BAUZA, A. Phytate acts as an inhibitor in formation of renal calculi. Frontiers in Bioscience, 2007; Vol. 12, páginas 2580-2587. Recuperado de Internet: <URL: http://www.sanifit.net/documentos/D_9.pdf >	1
Y	ES 2068158 B1 (UNIVERSIDAD DE LAS ISLAS BALEARES) 16.11.1995, columna 3, líneas 1-48; columna 4, líneas 1-5; reivindicaciones 2-8.	5,6,12-16
Y	MASSEY, L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. Magnesium Research, 2005; Vol. 18, nº 2, páginas 123-126. ISSN: 0953-1424 ISSN (en línea): 1952-4021. Recuperado de Internet: <URL: http://www.jle.com/fr/revues/mrh/e-docs/magnesium_therapy_for_nephrolithiasis_266105/article.phtml >	7,12-16
A	YUJI KATO et al. Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. Urology, 2004; Vol. 63, nº 1, páginas 7-11. Doi:10.1016/j.urology.2003.09.057	1,7,12-16
A	ES 2058025 A1 (UNIVERSIDAD DE LAS ISLAS BALEARES) 16.10.1994, columnas 2,3.	1,5,6,12-16
A	RILEY J. M. et al. Effect of magnesium on calcium and oxalate ion binding. Journal of Endourology, 2013, Vol. 27, nº 12, páginas 1487-1492. Doi:10.1089/end.2013.0173.	1,7,13-16
A	KHAN SR, SHEVOCK PN, HACKETT RL. Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. The Journal of Urology, 1993, Vol. 149, nº 2, páginas 412-416.	1,6,7,12-16

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 nº:

Fecha de realización del informe
26.10.2015

Examinador
A. Sukhwani

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/6615 (2006.01)

A61K33/06 (2006.01)

A61K31/05 (2006.01)

A61P13/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, X-FULL, NPL, INTERNET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.10.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)

Reivindicaciones 4, 5, 8 - 17

SI

Reivindicaciones 1 - 3, 6, 7

NO**Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)**

Reivindicaciones 8 - 10, 17

SI

Reivindicaciones 1 - 7, 11 - 16

NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

Consideraciones:

La presente invención tiene por objeto una composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales y magnesio en forma de sal, hidróxido u óxido (reivindicación 1).

La composición comprende, además, al menos un polifenol (reiv. 2) que se selecciona de epicatequina, catequina, galocatequina, epigallocatequina, quercetina, resveratrol, ácido gálico y ácido tánico (reiv. 3). El polifenol se encuentra en forma de extracto vegetal procedente de la semilla de uva (reiv. 4).

La sal de fitato se selecciona de entre sódica, potásica, cálcica, magnésica, de zinc o cálcico-magnésica (reiv. 5), y está en forma de un extracto vegetal procedente de arroz, garrofín, trigo, avena, soja o almendra (reiv. 6).

La sal de magnesio se selecciona de entre óxido de magnesio, hidróxido, citrato, estearato, carbonato, cloruro y sulfato magnésico (reiv. 7).

La composición comprende entre 40-50% de ácido fítico o sus sales (reiv. 8), 25-40% de magnesio en forma de sal hidróxido u óxido (reiv. 9) y 10-30% de polifenoles (reiv. 10).

Además comprende lactosa, sacarosa, talco, estearato de magnesio, etc. (reiv. 11) y se presenta en forma de una composición farmacéutica, alimento funcional, un producto nutracéutico o un suplemento alimenticio (reiv. 12) y se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la litiasis renal (reivs. 13, 14) como la litiasis renal cálcica (reiv. 15) que reduce el riesgos de cristalización del oxalato cálcico (reiv. 16), y se administra entre 500 mg a 1000 mg al día (reiv. 17).

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	JP H1017447 A (LION CORP)	20.01.1998
D02	CN 1111958 A (HUANAN NORMAL VNIV)	22.11.1995
D03	GRASES F., ISERN B., SANCHIS P., PERELLO, J., TORRES J. J., COSTA-BAUZA, A. Phytate acts as an inhibitor in formation of renal calculi. Frontiers in Bioscience, 2007; Vol. 12, páginas 2580-2587.	2007
D04	ES 2068158 B1 (UNIVERSIDAD DE LAS ISLAS BALEARES)	16.11.1995
D05	MASSEY L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. Magnesium Research, 2005; Vol. 18, nº 2, páginas 123-126.	2005
D06	YUJI KATO et al. Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. Urology, 2004; Vol. 63, nº 1, páginas 7-11	2004
D07	ES 2058025 A1 (UNIVERSIDAD DE LAS ISLAS BALEARES)	16.10.1994
D08	RILEY J. M. et al. Effect of magnesium on calcium and oxalate ion binding. Journal of Endourology, 2013, Vol. 27, nº 12, páginas 1487-1492.	2013
D09	KHAN SR, SHEVOCK PN, HACKETT RL. Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. The Journal of Urology, 1993, Vol. 149, nº 2, páginas 412-416.	1993

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**NOVEDAD**

Los documentos citados **D01** a **D09** se refieren al ácido fítico o a sus sales o a magnesio, siendo los más relevantes para la composición **D01** y **D02**. En efecto,

- **D01** divulga un agente antidontolítico que contiene ácido fítico (que se encuentra en granos y semillas) e iones de magnesio, y la combinación de ambos mejora la actividad inhibidora de formación de cristales (resumen) por lo que anticipa la composición de las reivindicaciones 1, 6, 7.

- **D02** se refiere a tabletas de espirulina como alimento funcional que comprende óxido y carbonato de magnesio, antioxidantes naturales como propil galato y ácido fítico, entre otros componentes (resumen, párrafo [0004]), anticipando las reivindicaciones 1-3, 7.

El resto de los documentos citados no divulgan composiciones con ácido fítico (o sus sales) con magnesio (óxido u hidróxido), por lo que no afectan a la novedad de la solicitud.

Por ello, a la vista de los documentos D01 y D02, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 3, 6, 7** carecen de novedad de acuerdo con el Artículo 6 LP 11/86.

ACTIVIDAD INVENTIVA

La composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales y magnesio en forma de sal, hidróxido u óxido, resulta evidente para el experto en la materia a la vista de los documentos **D01** a **D05** citados. Así,

Los documentos **D01** y **D02** no solo afectan a la actividad inventiva de las reivindicaciones citadas sino que, además, son relevantes al examinar la actividad inventiva de otras reivindicaciones 2-7 (**D01**) y 2-4 (**D02**) junto con los documentos citados **D03** a **D06**, así.

- **D03** divulga que el fitato actúa como inhibidor de la formación de cálculos renales y de la formación de oxalato cálcico (página 2580, 1. Abstract) y que la inhibición de la cristalización se ha atribuido a compuestos de bajo peso molecular como el pirofosfato, el magnesio y el fitato (página 2586, primer párrafo), por lo que resulta un documento relevante para apreciar la actividad inventiva de la reivindicación 1, junto con **D01**.

- **D04** se refiere a composiciones farmacéuticas de ácido fítico o sus derivados y aplicaciones en la fabricación de medicamentos y complementos dietéticos como inhibidores de la formación de cristales de oxalato cálcico en el riñón (columna 3, líneas 1-48; columna 4, líneas 1-5; reivindicaciones 2-8).

- **D05** divulga la utilización de magnesio en la terapia para la litiasis renal al inhibir la cristalización de oxalato cálcico, también con sales de magnesio, si bien los ensayos clínicos evidencian que solo con el uso de óxido e hidróxido de magnesio no es suficiente sino la adición de citrato potásico mejora los resultados.

A la vista de lo divulgado en el estado de la técnica, la composición que comprende ácido fítico o sus sales y magnesio, en forma de óxido o hidróxido, y que lleve antioxidantes naturales como polifenoles no es nueva (**D01** y **D02**) y la utilización del ácido fítico y el magnesio para la litiasis renal y para inhibir los cristales de oxalato cálcico es ampliamente conocida (**D03-D09**), siendo los documentos más relevantes para esta utilización **D03** a **D05**. En conclusión, para el experto en la materia, la composición reivindicada y su utilización para la litiasis resultan obvias.

Por ello, a la vista de los documentos D01 a D05, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 7, 11 - 16** carecen de actividad inventiva según el Artículo 8 LP 11/86.