

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 752**

21 Número de solicitud: 201531010

51 Int. Cl.:

**A61K 31/6615** (2006.01)

**A61K 31/4415** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**10.07.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**11.01.2017**

Fecha de la concesión:

**28.02.2018**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**07.03.2018**

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (62.5%)  
Valldemossa, km. 7,5 - Edf. Son Lledó  
07120 Palma de Mallorca (Illes Balears) ES y  
SERVEI DE SALUT DE LES ILLES BALEARS -  
IBSALUT (37.5%)**

72 Inventor/es:

**GRASES FREIXEDAS, Félix;  
COSTA BAUZA, Antonia;  
ADROVER ESTELRICH, Miquel;  
BERGA MONTANER, Francisco;  
SANCHÍS CORTÉS, Pilar;  
MASMIQUEL COMAS, Luis;  
RIVERA IROGOIN, Rosmeri y  
FORTUNY MARQUÉS, Regina**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **Uso del ácido fítico o de sus sales solo o en combinación con vitámeros B6 para la prevención de la formación de productos de glicación avanzada**

57 Resumen:

Uso del ácido fítico o de sus sales solo o en combinación con vitámeros B6 para la prevención de la formación de productos de glicación avanzada.

La presente invención se refiere al uso del fitato o cualquiera de sus sales para prevenir la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE), productos tóxicos que se producen en patologías como la diabetes, ya sea solo o en combinación con vitámeros B6 como la piridoxamina y formando parte de un medicamento o una composición farmacéutica preparados para ser administrados por vía oral, rectal, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intraespinal, intracraneal, intravenosa o inhalatoria.

ES 2 596 752 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

**Uso del ácido fítico o de sus sales solo o en combinación con vitámeros B6 para la prevención de la formación de productos de glicación avanzada**

**DESCRIPCIÓN**

5

La presente invención se refiere al uso del fitato o cualquiera de sus sales para prevenir la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) que se producen en patologías como la diabetes, ya sea solo o en combinación con vitámeros B6 como la piridoxamina y formando parte de un medicamento o composición farmacéutica preparados para ser administrados a través de vía oral, rectal, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intraespinal, intracraneal, intravenosa o inhalatoria. Tanto el fitato como los vitámeros B6 presentan capacidad inhibitoria de la formación de AGEs, por lo que pueden ser usados con fines terapéuticos en el tratamiento o prevención de enfermedades que aparecen a consecuencia de la formación de AGEs, tales como la neuropatía, nefropatía, aterosclerosis, calcificación vascular y enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer y Parkinson).

15

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

20 La diabetes mellitus (DM) es una patología crónica que conlleva el desarrollo de diversos trastornos metabólicos a raíz de un incremento en la concentración de glucosa en sangre. El aumento de los niveles glucémicos en pacientes diabéticos puede conllevar el desarrollo de un amplio abanico de trastornos metabólicos, cuya importancia concreta dependerá de la fisiopatología particular de cada diabético. Entre ellos destaca la nefropatía o la cardiopatía diabética, así como la elevada predisposición de los diabéticos a desarrollar diversos eventos neurodegenerativos. Estas patologías son directamente inducidas por la hiperglucemia mediante la interacción química inespecífica entre azúcares reductores (esencialmente glucosa) y diferentes macromoléculas biológicas. Dicho proceso, conocido con el nombre de glicación no enzimática, conduce al deterioro estructural y funcional de las moléculas sobre las que se da, induciendo consecuentemente el desarrollo patológico.

25

30

Si bien la glicación puede darse sobre la mayoría de biomoléculas, como son las bicapas lipídicas o sobre el ADN, la mayor parte de patologías asociadas a la DM

aparecen debido a la glicación no enzimática de proteínas (GP) que presentan una baja velocidad de recambio. Así, la GP se inicia con la condensación entre los grupos aminos proteicos (presentes en las cadenas laterales de las argininas y lisinas) con glucosa u otros carbohidratos reductores. Producto de dicha condensación se forma una base de Schiff glúcida, la cual reordena de forma irreversible para dar un compuesto de Amadori. Posteriormente, este compuesto evoluciona mediante diferentes mecanismos hacia la formación los productos finales de la glicación, conocidos comúnmente como AGEs (“advanced glycation end-products” por sus siglas en inglés). De forma paralela, tanto la glucosa, la base de Schiff y el compuesto de Amadori pueden sufrir reacciones de auto-oxidación, las cuales producen radicales libres y pequeños compuestos carbonílicos altamente reactivos, los cuales pueden reaccionar nuevamente con otros aminoácidos, induciendo la formación de nuevos AGEs, e incrementando el daño proteico iniciado en primera instancia por la glucosa.

Así, los AGEs constituyen una familia heterogénea de compuestos cuya naturaleza química depende del tipo de residuo proteico que reacciona, de su entorno y del tipo de agente glicante. Si bien su acción patológica se centra en la modificación estructural y funcional que su formación conlleva (e.g. la hemoglobina glicada HbA1c presenta una menor afinidad hacia el oxígeno que la nativa), su interacción con sus receptores específicos (conocidos como RAGEs) no solo induce un proceso pro-inflamatorio, sino que también incrementa el estrés oxidativo el cual afecta esencialmente al sistema vascular. Adicionalmente, se ha observado también que los AGEs inducen la apoptosis celular.

En su conjunto, los niveles de AGEs circulantes en sangre de pacientes con DM son generalmente mucho mayores que los de personas sanas. Si bien, dichos niveles, son resultado de un delicado balance entre su producción endógena, la ingesta exógena, su degradación endógena (mediante enzimas específicos como las glioxalidas I, II y la carbonilreductasa) y su excreción renal. Así, la alteración de dicho balance mediante cualquier factor fisiopatológico (como la hiperglucemia) puede acarrear un desarrollo patológico.

Gran parte de la estrategia terapéutica destinada a disminuir la predisposición de los diabéticos a sufrir patologías inducidas por un incremento de los AGEs circulantes, se

ha centrado en la búsqueda de pequeños compuestos que inhiban su formación. Uno de los más utilizados hoy en día a nivel clínico es la metformina, la cual disminuye la producción hepática de glucosa e incrementa su absorción muscular. A su vez, se ha visto también que es capaz de reducir notablemente la formación de AGEs tanto *in vitro* como *in vivo*, mediante el secuestro de compuestos carbonílicos con elevada capacidad glicante formados durante las oxidaciones de la glucosa, base de Schiff y compuesto de Amadori (e.g. glioxal o metilglioxal). Sin embargo, éste es el único mecanismo de acción mediante el cual la metformina puede inhibir la glicación, ya que no es capaz de secuestrar los radicales libres formados durante la GP, ni quelatar los iones  $\text{Cu}^{2+}$  o  $\text{Fe}^{3+}$  que catalizan las diferentes etapas de la GP. Ello implica que únicamente pueda actuar de forma efectiva a elevadas dosis (tomas de 500-800 mg cada 8-12 horas), lo que puede ocasionar efectos colaterales a medio y largo plazo en uno de cada diez pacientes tratados como náuseas, vómitos, diarreas o pérdida del apetito. Por ello, gran parte de la investigación actual en el campo de la DM se centra en la búsqueda de moléculas naturales que puedan inhibir la formación de AGEs a través de diferentes mecanismos de acción complementarios. Ello permitiría la administración de dosis menores minimizando los efectos adversos.

El fitato es un compuesto fosforado de origen natural que ha sido administrado a pacientes diabéticos con el fin de controlar los niveles de azúcar en sangre (EP0342955) o disminuir síntomas asociados a la diabetes como problemas circulatorios, parestesias o dolores (Sánchez López E. Rev. Clin. Esp. 15 Nov 1969, vol. 115, nº 3, pág. 219-226).

Otro compuesto natural de interés es la piridoxamina (PM), un vitámero de la vitamina B6 que se encuentra abundantemente en el hígado. Su administración reduce considerablemente la formación AGEs tanto en modelos animales como en individuos diabéticos (solicitud WO2004112788) mediante diferentes mecanismos que actúan de forma complementaria: a) secuestro de compuestos carbonílicos con elevada capacidad glicante; b) formación de complejos metálicos de carácter débil con los iones  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$ , los cuales catalizan la GP; c) neutralización de los radicales libres formados durante la GP; y d) reducción de apoptosis celular. El descubrimiento de dichas características de elevado potencial farmacológico ha llevado a su protección como tratamiento para combatir la retinopatía diabética (WO2004112788), como parte

de una composición tópica para reducir la formación de AGEs sobre la piel (US 7,666,442 B2) o como inhibidor de las complicaciones derivadas de la diabetes (US 2005/0014799 A1). A su vez, se ha constatado su efecto beneficioso en el tratamiento de la retinopatía diabética (Stitt A, et al., Diabetes, 2002, 51, 2826-2832).

5

## **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención tiene por objeto el uso del fitato o cualquiera de sus sales, solo o en combinación con vitámeros B6 para evitar la formación de AGEs y del desarrollo  
10 de las patologías asociadas a la diabetes en pacientes que padecen dicho desorden, donde el fitato solo o en combinación los vitámeros B6 pueden formar parte de un medicamento o composición farmacéutica preparados para ser administrados por vía oral, rectal, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intraespinal, intracraneal, intravenosa o inhalatoria. Estos inhibidores de la formación de AGEs, relacionados con  
15 los aspectos descritos en el apartado estado de la técnica y en los descubrimientos recientes de los solicitantes sobre la combinación del ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables con vitámeros B6 como la piridoxamina, pueden ser utilizados con fines terapéuticos en los tratamientos de enfermedades que aparecen a consecuencia de la formación de AGEs, como serian muchas de las patologías  
20 asociadas a la diabetes. La utilización de forma aislada o combinada de ácido fítico y/o sus fitatos con vitámeros B6 y/o moléculas análogas, no ha sido descrita anteriormente y puede resultar muy beneficiosa para el tratamiento de pacientes diabéticos, ya que puede disminuir de forma significativa la formación de AGEs.

25 Por tanto, en un primer aspecto la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende fitato o cualquiera de sus sales para la fabricación de un medicamento para la prevención de la formación de productos finales de glicación o AGEs en pacientes diabéticos, donde dicho medicamento está preparado para su administración por vía oral, rectal, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intraespinal,  
30 intracraneal, intravenosa o inhalatoria.

En una realización preferida, la composición comprende además un vitámero B6 o cualquiera de sus sales. En una realización más preferida el vitámero B6 se selecciona de entre piridoxina, piridoxal o piridoxamina y más preferiblemente, piridoxamina.

En otra realización preferida, las sales del ácido fítico se seleccionan de entre fitato sódico, fitato potásico, fitato cálcico, fitato magnésico, fitato de zinc, fitato cálcico-magnésico o combinaciones de las mismas. En una realización más preferida, la sal del ácido fítico es el fitato cálcico-magnésico.

5

En otra realización preferida, el ácido fítico o sus sales proceden de una parte de una especie vegetal rica en ácido fítico o sus sales, o de un extracto vegetal de dicha especie.

10 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables combinado de forma secuencial, simultánea o separada con un vitámero B6, para la fabricación de un medicamento para la prevención de la formación de AGEs en pacientes diabéticos.

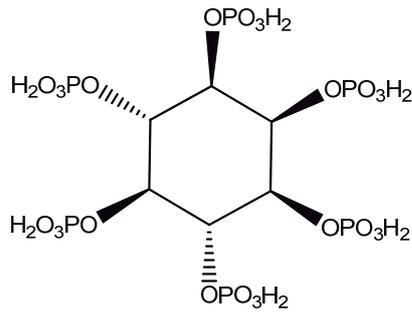
15 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales y al menos un derivado de vitamina B6 o cualquiera de sus sales.

20 En una realización preferida, esta composición comprende además un vitámero B6 o cualquiera de sus sales. En una realización preferida el vitámero B6 se selecciona de entre piridoxina, piridoxal o piridoxamina y más preferiblemente, piridoxamina.

25 En otra realización preferida, la sal del ácido fítico incluida en esta composición se selecciona de entre fitato sódico, fitato potásico, fitato cálcico, fitato magnésico, fitato de zinc, fitato cálcico-magnésico o combinaciones de las mismas. Más preferiblemente, la sal del ácido fítico es el fitato cálcico-magnésico.

30 En otra realización preferida, el ácido fítico o sus sales proceden de una parte de una especie vegetal rica en ácido fítico o sus sales, o de un extracto vegetal de dicha especie.

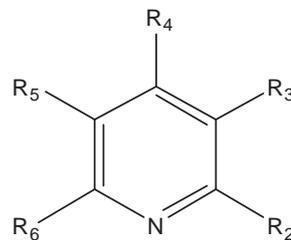
En la presente invención, por “fitato” o “myo-inositol-hexafosfato”, se entiende la molécula de fórmula:



5 y sus sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen pero no se limitan a sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc y cálcico-magnésicas. 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 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

En la presente invención, se entiende por “vitámeros B6” o “vitamina B6” todos aquellos compuestos representados en la molécula siguiente, así como sus formas iónicas farmacéuticamente aceptables.



$R_2, R_6 = H, CH_3, (CH_2)_nCH_3, OH, (CH_2)_nOH, NH_2, (CH_2)_nNH_2, N(CH_3)_n, (CH_2)_nN(CH_3)_n$

$R_3, R_5 = H, NH_2, SH_2, OH, (CH_2)_nNH_2, (CH_2)_nSH_2, (CH_2)_nCOH$

$R_4 = NH_2, (CH_2)_nNH_2, SH_2, (CH_2)_nSH_2, COH, OH, (CH_2)_nOH, (CH_2)_nCOH, COOH, (CH_2)_nCOOH$

15

En otra realización preferida, el medicamento se encuentra en una forma adecuada para su administración por vía oral, parenteral, intravenosa o enteral.

20 En otra realización preferida, la composición de la invención comprende entre 20- 50% en peso de vitámeros B6 o sus sales y entre 80-50% en peso de fitato o sus sales. Ejemplos no limitantes de la composición de la invención son los siguientes:

Composición 1.

Compuesto	Cantidad
Fitato cálcico-magnésico	300 mg
Vitamina B6	50 mg

Composición 2.

Compuesto	Cantidad
Fitato cálcico-magnésico	350 mg
Vitamina B6	150 mg

5

Composición 3.

Compuesto	Cantidad
Fitato cálcico-magnésico	400 mg
Vitamina B6	200 mg

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

10

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.

20

La combinación de fitato o sus sales y vitámeros B6 o sus sales, 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 o bien, después de ser sujetas a operaciones tales como esterilización, adición de conservantes, adición de estabilizantes o adición de emulsionantes.

5 Los vitámeros B6 o sus formas farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en su forma pura o bien formando parte de extractos de origen vegetal que los contengan. Así y a modo de ejemplo está el salvado de arroz (4mg/100g), polvo de pistacho (1,7mg/100g), polvo de ajo (1,2mg/100g), extracto de hígado (1mg/100g), el pescado azul (1mg/100g), pipas (0,8mg/100g) o las avellanas (0,65mg/100g).

10 La combinación de fitato y vitamina B6 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 o bien, después de ser sujetas a operaciones tales como esterilización, adición de conservantes, adición de estabilizantes o adición de emulsificantes.

15

Las composiciones farmacéuticas que contienen fitato y vitamina B6 incluirán una cantidad de cada principio activo que permita reducir, de forma efectiva los niveles plasmáticos de AGEs. En una realización preferida de la presente invención, dicha reducción será además sinérgica. 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.

25

Tanto el fitato como la vitamina B6, así como sus combinaciones pueden ser administrados por vía oral, rectal, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intraespinal, intracraneal, intravenosa o inhalatoria.

30 La administración conjunta de fitato o sus sales y vitámeros B6 o sus sales 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 parecidas.

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.

5

Para su aplicación en terapia, el fitato o sus sales y los vitámeros B6 o sus sales se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales o solvatos.

15

Aunque la aplicación terapéutica de la presente invención está dirigida principalmente a pacientes diabéticos, el fitato o su combinación con vitámeros B6 puede ser aplicable a cualquier condición patológica en la que se produzcan AGEs. La presencia de AGEs se asocia con complicaciones micro y macrovasculares irreversibles que incluyen neuropatía, nefropatía, aterosclerosis, calcificación vascular y enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer y Parkinson).

20

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.

25

### 30 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

**FIG. 1.** Niveles (media  $\pm$  SD) de hemoglobina glicada (A) y productos finales de glicación avanzada (B) antes y después del tratamiento con fitato y en la visita de

seguimiento. Las diferencias entre 0 y 3 meses; y 3 y 6 meses fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

**FIG. 2.** Porcentaje de inhibición sobre la formación de AGEs del fitato (A), la piridoxamina (B) y el fitato+piridoxamina (C) con respecto al experimento control (sin inhibidor). El porcentaje de inhibición del fitato y piridoxamina en combinación fue significativamente superior ( $p < 0,05$ ) al de estos inhibidores por separado con las mismas concentraciones.

## 10 EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

### 15 Ejemplo 1: Efecto de la composición de la invención sobre pacientes diabéticos.

Se realizó un ensayo clínico en el que se administra diariamente por vía oral 1.140 mg de fitato (en forma de fitina: sal cálcico magnésica) a 33 pacientes diabéticos durante 3 meses. Transcurrido este período se determinan los niveles plasmáticos de hemoglobina glicada (HbA1c) y de AGEs. Se observa un descenso estadísticamente significativo tanto de la hemoglobina glicada (del orden del 3,9%,  $p = 0,017$ ) como de los AGEs (del orden del 25,1%,  $p < 0,001$ ) (ver Figura 1). A los tres meses de consumir fitato se retira su consumo y a los tres meses de blanqueo se determinan nuevamente los niveles plasmáticos de HbA1c y de AGEs, observando que nuevamente se incrementan sus valores hasta alcanzar niveles similares a los basales observados antes de iniciar el estudio (ver Figura 1). A su vez, se observó un aumento en la excreción urinaria de fitato del 33,6% ( $p = 0,026$ ). Estos resultados demuestran que el fitato actúa como inhibidor de la formación de AGEs y de la GP.

### 30 Ejemplo 2: Ensayos in vitro sobre el efecto del fitato en la formación de AGEs

En un ensayo *in vitro* se comparó el efecto inhibitor del fitato solo o en combinación con la piridoxamina sobre la formación de AGEs (ver figura 2). Se observó que el efecto del uso combinado del fitato con la piridoxamina es superior al efecto de estos

dos inhibidores por separado bajo sus concentraciones fisiológicas (fitato: 1 y 2  $\mu\text{M}$ ; piridoxamina: 1 y 2,5  $\mu\text{M}$ ). En estos estudios, se indujo la formación de AGEs incubando a 37°C durante 7 días (en tampón fosfato 0,2M) una mezcla de reacción que contenía ribosa (200mM) (tomado como azúcar reductor modelo), 1mM de arginina, 2mM de lisina (como dianas de glicación) y 2 $\mu\text{M}$  de  $\text{Fe}^{3+}$  (como agente catalizador de la glicación) con distintas concentraciones de fitato y piridoxamina solos o en combinación. La cantidad de AGEs presente a los 7 días se determinó por fluorescencia. Tal y como puede observarse en la figura 2, 1 $\mu\text{M}$  y 2 $\mu\text{M}$  de fitato inhibió la formación de AGEs en un 12,7% y 19,9% respectivamente. Por otra parte 1 $\mu\text{M}$  y 2,5 $\mu\text{M}$  de piridoxamina inhibió la formación de AGEs en un 17,5% y 28,2% respectivamente, en comparación con la experiencia control (sin inhibidores). Sin embargo, el uso combinado de 1 $\mu\text{M}$  de fitato con 1 $\mu\text{M}$  o 2,5 $\mu\text{M}$  de piridoxamina evidenció un efecto inhibitor mayor, del 29,0 y 36,3% respectivamente. A su vez, el uso combinado de 2 $\mu\text{M}$  de fitato con 1 $\mu\text{M}$  o 2,5 $\mu\text{M}$  de piridoxamina acarrió una inhibición en la formación de AGEs del 31,6% y del 41,9% respectivamente. Estos resultados demuestran que el efecto inhibitor tanto de la piridoxamina como del fitato es superior en su combinación que en su uso por separado, lo que demuestra un claro efecto complementario entre ambos.

Estos modelos demuestran que una composición que comprende fitato en una forma que además contenga vitamina B6, puede utilizarse para la fabricación de medicamentos o de complementos dietéticos destinados al tratamiento de aquellas patologías aparecidas por una acumulación de AGEs en el organismo.

25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de una composición que comprende ácido fólico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para la prevención de la formación de productos finales de glicación en pacientes diabéticos, donde dicho medicamento está preparado para su administración por vía oral, rectal, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intraespinal, intracraneal, intravenosa o inhalatoria.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1 donde la composición comprende además un vitámero B6 o cualquiera de sus sales.
- 15 3. Uso según la reivindicación 2 donde el vitámero B6 se selecciona de entre piridoxina, piridoxal o piridoxamina.
4. Uso según la reivindicación anterior donde el derivado de la vitamina B6 es la piridoxamina.
- 20 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde las sales farmacéuticamente aceptables del ácido fólico se seleccionan de entre fitato sódico, fitato potásico, fitato cálcico, fitato magnésico, fitato de zinc, fitato cálcico-magnésico o combinaciones de las mismas.
- 25 6. Uso según la reivindicación anterior donde la sal del ácido fólico es el fitato cálcico-magnésico.
- 30 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el ácido fólico o sus sales proceden de una parte de una especie vegetal rica en ácido fólico o sus sales, o de un extracto vegetal de dicha especie.
8. Uso de una composición que comprende ácido fólico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables combinado de forma secuencial, simultánea o separada con un vitámero B6, para la fabricación de un medicamento preparado

para ser administrado por vía oral, rectal, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intraespinal, intracraneal, intravenosa o inhalatoria.

5 9. Composición que comprende ácido fólico o cualquiera de sus sales y al menos un derivado de vitamina B6 o cualquiera de sus sales, donde dicha composición está preparada para ser administrada por vía oral, rectal, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intraespinal, intracraneal, intravenosa o inhalatoria.

10 10. Composición según la reivindicación 9 donde el vitámero B6 se selecciona de entre piridoxina, piridoxal o piridoxamina.

11. Composición según la reivindicación anterior donde el vitámero B6 es la piridoxamina.

15 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 donde la sal del ácido fólico se selecciona de entre fitato sódico, fitato potásico, fitato cálcico, fitato magnésico, fitato de zinc, fitato cálcico-magnésico o combinaciones de las mismas.

20 13. Composición según la reivindicación anterior donde la sal del ácido fólico es el fitato cálcico-magnésico.

25 14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 donde el ácido fólico o sus sales proceden de una parte de una especie vegetal rica en ácido fólico o sus sales, o de un extracto vegetal de dicha especie.

15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14 donde la composición es una composición farmacéutica o un nutraceutico o alimento funcional.

30 16. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15 para la fabricación de un medicamento.

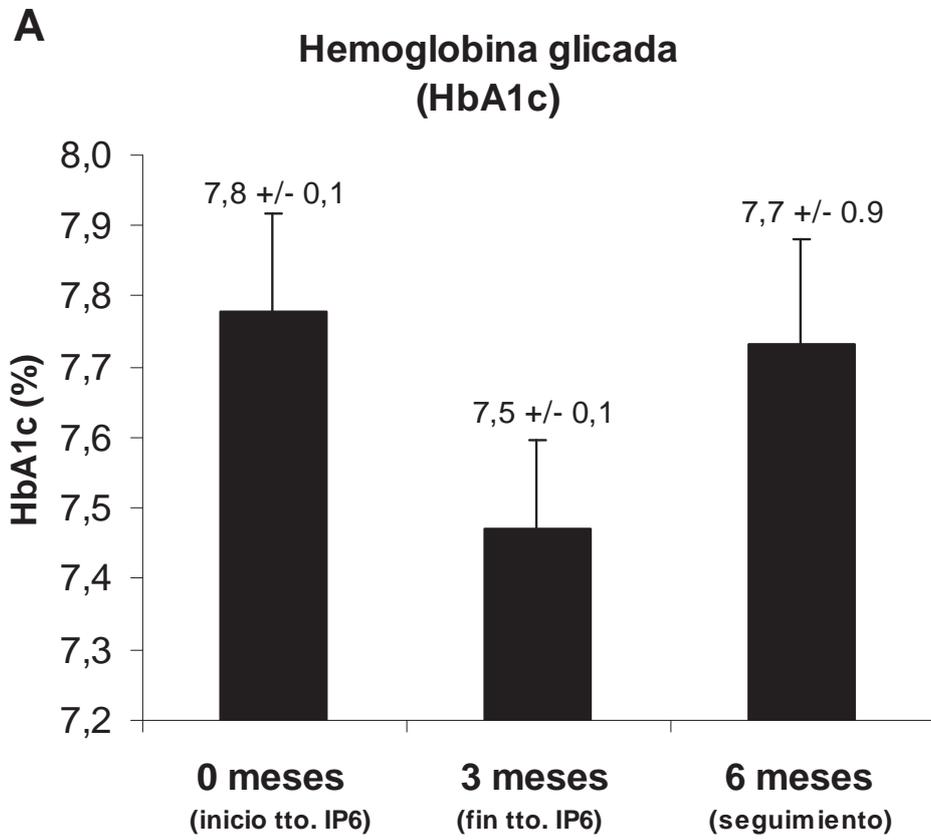


FIG. 1A

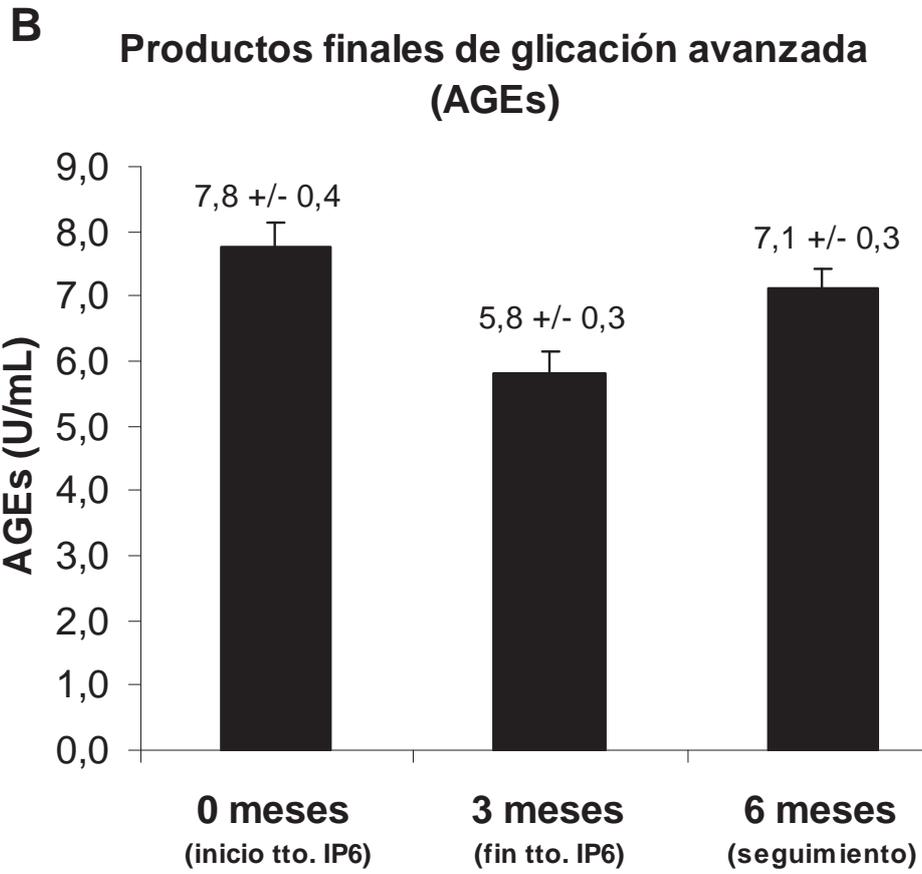


FIG. 1B

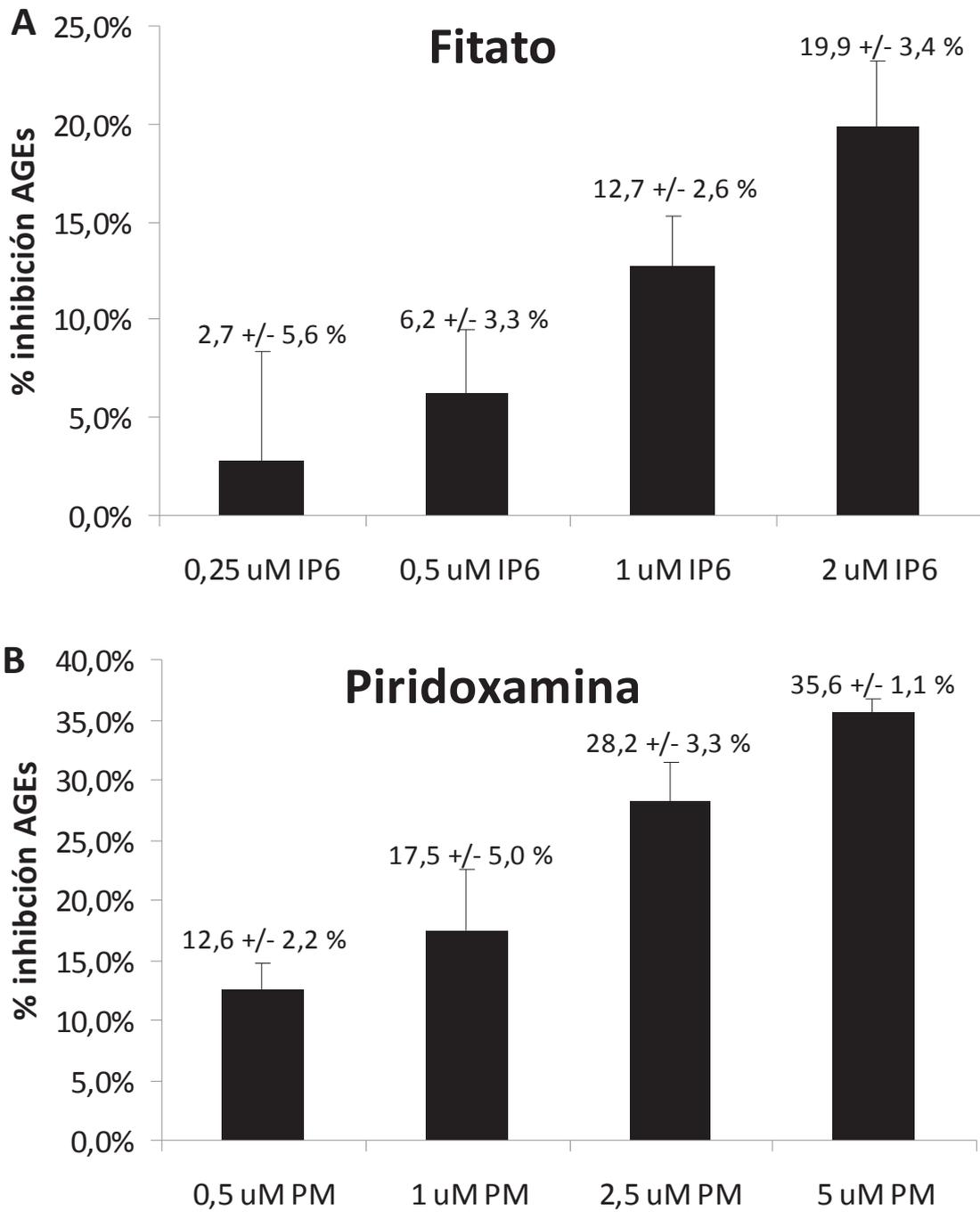


FIG. 2

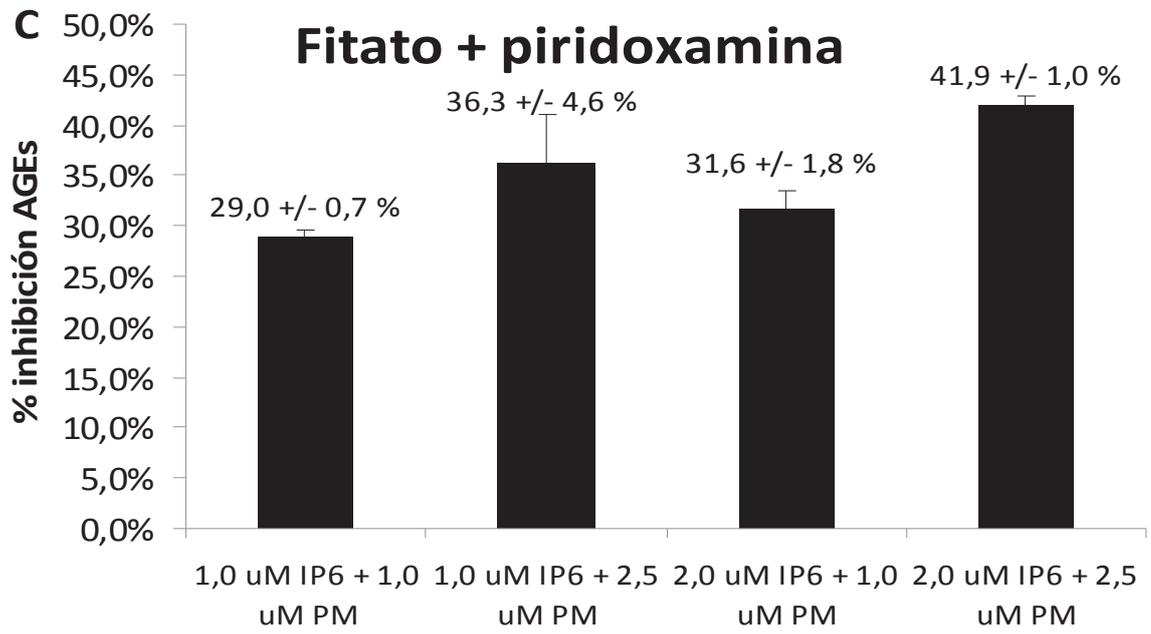


FIG. 2 cont.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201531010

②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.07.2015

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	LEE S H et al. Dietary phytic acid lowers the blood glucose level in diabetic KK mice. NUTRITION RESEARCH, 20060901 Elsevier Inc, XX 01.09.2006 VOL: 26 No: 9 Págs: 474-479 ISSN 0271-5317 Doi: doi:10.1016/j.nutres.2006.06.017.	1
Y		2-16
X	KUPPUSAMY, ASOKKUMAR et al.; In vitro ([alpha]-glucosidase and [alpha]-amylase inhibition) and in vivo antidiabetic property of phytic acid (IP6) in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetes mellitus (NIDDM) in rats; Journal of Complementary & Integrative Medicine, United States, Ene 2011, Volumen 8; Issue 1, Article 9; ISSN 1553-3840 (Electronic); doi:10.2202/1553-3840.1483pubmed:22754949.	1
Y		2-16
Y	TANIMOTO M et al. Effect of pyridoxamine (K-163), an inhibitor of advanced glycation end products, on type 2 diabetic nephropathy in KK-A <sup>y</sup> /Ta mice. METABOLISM, CLINICAL AND EXPERIMENTAL, 20070201 W.B. SAUNDERS CO., PHILADELPHIA, PA, US 01.02.2007 VOL: 56 No: 2 Págs: 160-167 ISSN 0026-0495 Kalia Madhu; VanItallie Theodore B.	2-16
Y	VOZIYAN P A et al. Modification of proteins in vitro by physiological levels of glucose: Pyridoxamine inhibits conversion of amadori intermediate to advanced glycation end-products through binding of redox metal ions. Journal of Biological Chemistry 20031121 us 21.11.2003 VOL: 278 No: 47 Págs: 46616-46624 ISSN 0021-9258 (print) Doi: doi:10.1074/jbc.M307155200.	2-16
A	KHALIFAH R G et al. BREAKTHROUGHS AND VIEWS AMADORINS: NOVEL POST-AMADORI INHIBITORS OF ADVANCED GLYCATION REACTIONS. Biochemical and Biophysical Research Communications, 19990101 ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US 01.01.1999 VOL: 257 No: 2 Págs: 251-258 ISSN 0006-291X Doi: doi:10.1006/bbrc.1999.0371 Andrews Peter W; Elvassore Nicola.	1-16

#### 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  
17.06.2016

Examinador  
N. Vera Gutiérrez

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/6615** (2006.01)

**A61K31/4415** (2006.01)

**A61P3/10** (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, REGISTRY, CAS, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 17.06.2016

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-16	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-16	<b>NO</b>

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.

**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	LEE S H et al. Dietary phytic acid lowers the blood glucose level in diabetic KK mice. NUTRITION RESEARCH, 20060901 Elsevier Inc, XX 01.09.2006 VOL: 26 No: 9 Págs: 474-479 ISSN 0271-5317 Doi: doi:10.1016/j.nutres.2006.06.017.	01.09.2006
D02	KUPPUSAMY, ASOKKUMAR et al.; In vitro ([alpha]-glucosidase and [alpha]-amylase inhibition) and in vivo antidiabetic property of phytic acid (IP6) in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetes mellitus (NIDDM) in rats; Journal of Complementary & Integrative Medicine, United States, Ene 2011, Volumen 8; Issue 1, Article 9; ISSN 1553-3840 (Electronic); doi:10.2202/1553-3840.1483pubmed:22754949.	01.2011
D03	TANIMOTO M et al. Effect of pyridoxamine (K-163), an inhibitor of advanced glycation end products, on type 2 diabetic nephropathy in KK-A <sup>y</sup> /Ta mice. METABOLISM, CLINICAL AND EXPERIMENTAL, 20070201 W.B. SAUNDERS CO., PHILADELPHIA, PA, US 01.02.2007 VOL: 56 No: 2 Págs: 160-167 ISSN 0026-0495 Kalia Madhu; VanItallie Theodore B.	01.02.2007

**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**

La invención se refiere al uso de una composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para la prevención de la formación de productos finales de glicación en pacientes diabéticos, donde dicho medicamento está preparado para su administración por vía oral, rectal, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intraespinal, intracraneal, intravenosa o inhalatoria. Se refiere igualmente al uso de una composición que comprende ácido fítico o cualquiera de sus sales y un vitámero B6, y a la composición que comprende los dos principios activos.

El documento D01 divulga un estudio sobre el efecto que produce la incorporación de ácido fítico en la dieta de ratones diabéticos. Los resultados de los ensayos tras la administración de fitato sódico (0,5 y 1%), muestran un descenso en los valores de hemoglobina glicada y de glucosa en sangre (apartado 3- Results).

El documento D02 divulga un estudio sobre el efecto que produce la administración de ácido fítico en ratones con diabetes tipo 2 inducida. En la Tabla 2 se recogen los resultados de los ensayos tras la administración intravenosa de ácido fítico (650mg/kg), reflejando una disminución en los valores de glucosa en sangre y de hemoglobina glicada.

A la vista de los documentos citados, se considera que la invención tal como se define en la reivindicación 1 de la solicitud es nueva, pero no implica actividad inventiva.

Respecto a las reivindicaciones 2-16, relativas a la incorporación de un vitámero B6 a la composición, se considera que no implican actividad inventiva por los siguientes motivos. Ya es conocido en el estado de la técnica el uso de piridoxamina como inhibidor de la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs). Así, en el documento D03 se describe el efecto de piridoxamina en ratones diabéticos. Los resultados obtenidos tras la administración de dosis de 200mg/kg y 400mg/kg de piridoxamina en ratones con diabetes tipo 2, muestran un descenso en los valores de hemoglobina glicada y glucosa en sangre, entre otros parámetros analizados (apartado 3-Results; figura 1; Tabla 1).

Dado que es conocido el uso de pirodoxamina y del ácido fítico, o sus sales, en la prevención de la formación de productos finales de glicación, la administración conjunta de estos compuestos supone una mera yuxtaposición de elementos conocidos en el estado de la técnica. En general, no se puede considerar inventivo el hecho de combinar dos o más principios activos para tratar una enfermedad particular en el caso de que dichos agentes activos sean conocidos de manera individual o combinada, como terapéuticamente eficaces en el tratamiento de esa enfermedad.

Por tanto, se considera que la invención tal como se recoge en las reivindicaciones 1-16 de la solicitud es nueva (Artículo 6.1 L.P.), pero no implica actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).