

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 049**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A23L 33/10 (2006.01)
A23L 33/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2009 PCT/US2009/049902**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2010 WO2010006026**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2009 E 09795103 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2310007**

54 Título: **Mejora de la función renal con composiciones que contienen quercetina**

30 Prioridad:

09.07.2008 US 169869

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

09.06.2017

73 Titular/es:

**QUERCEGEN PHARMACEUTICALS LLC. (100.0%)
144 North Road, Suite 2100
Sudbury, MA 01776, US**

72 Inventor/es:

LINES, THOMAS, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 616 049 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

Mejora de la función renal con composiciones que contienen quercetina

Referencia cruzada a la solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente de EE.UU. nº 12/169.869, presentada el 9 de julio de 2008.

Antecedentes

10 Se sabe que algunos antioxidantes naturales, tales como la quercetina, inhiben las fases tanto aguda como crónica de enfermedades inducidas por radicales libres. Además, algunos antioxidantes naturales presentan sinergia en sus reacciones con especies de oxígeno biológicamente relevantes, p. ej., radicales hidroxilo, superóxidos, oxisulfuros, dióxido de azufre y dióxido de nitrógeno.

Resumen

La presente invención se refiere a una composición que contiene quercetina, vitamina C y vitamina B3, para usar en la mejora de la función renal en un sujeto.

La relación en peso entre la quercetina, vitamina C y vitamina B3 puede ser 1:0,2-2,5:0,02-1, p. ej., 1: 1: 0,04:0,8.

15 Preferiblemente, la composición usada en el método de esta invención contiene además ácido fólico. La relación en peso entre la quercetina, vitamina C, vitamina B3 y ácido fólico puede ser 1:0,2-2,5:0,02-1:0,2-2 (mg/mg/mg/mcg), p. ej., 1:0,5-1:0,02-0,2:0,5-1 (mg/mg/mg/mcg) o 1:1:0,04:0,8 (mg/mg/mg/mcg). La unidad "mcg" es una abreviatura de microgramo.

20 En el método de esta invención, el sujeto que necesita tratamiento se puede identificar por prácticas médicas rutinarias y administrarle cada día una cantidad de la composición que proporciona 500 - 2000 mg de quercetina (p. ej., 500 mg de quercetina, 1000 mg de quercetina, 1500 mg de quercetina, o 2000 mg de quercetina), y si se desea 500-2000 mg de vitamina C (p. ej., 500-1500 mg o 500-1000 mg), 20-60 mg de vitamina B3 (p. ej., 20-40 mg), y 400-800 mcg. En un ejemplo, se administra al sujeto una cantidad al día de la composición que proporciona 500 mg de quercetina, 500 mg de vitamina C, 20 mg de vitamina B3 y 400 mcg de ácido fólico. En otro ejemplo, se administra al
25 sujeto al día 1000 mg de quercetina, 1000 mg de vitamina C, 40 mg de vitamina B3, y 800 mcg de ácido fólico en combinación.

30 La composición usada en el método de esta invención, sea en forma seca (p. ej., polvo o comprimido) o en forma líquida (p. ej., bebida o jarabe), puede ser un complemento dietético o una formulación farmacéutica. El complemento dietético o formulación farmacéutica puede estar en forma de un comprimido, una cápsula, un comprimido masticable blando o un gel. La composición también puede ser un alimento. Los ejemplos incluyen té (p. ej., una bebida de té y el contenido de una bolsa de té), refrescos, zumos (p. ej., extracto de zumo y una bebida de zumo), leche, café, jalea, helado, yogurt, galletas, cereales, chocolates y barras de tentempié.

35 La composición también puede ser una composición farmacéutica que contiene los cuatro ingredientes mencionados antes y un vehículo farmacéuticamente aceptables, o una composición de comprimido masticable blando que contiene los cuatro ingredientes y diferentes aditivos inactivos (p. ej., excipientes, edulcorantes y sabores artificiales).

También está dentro del alcance de esta invención, el uso de cualquiera de las composiciones descritas antes para mejorar la función renal y para la fabricación de un medicamento para mejorar la función renal.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la siguiente descripción. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y a partir de las reivindicaciones.

40 Descripción detallada

La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que la administración a un sujeto humano de una composición que contiene quercetina, vitamina C, vitamina B3 y ácido fólico, produce un aumento de la velocidad de filtración glomerular renal y una reducción de la actividad de la creatinina quinasa, una indicación de la mejora de la función renal.

45 Por consiguiente, se describe en la presente memoria un método para mejorar la función renal con una cantidad eficaz de una composición que contiene quercetina, vitamina C, vitamina B3 y preferiblemente ácido fólico. La función renal se refiere a la función excretora y de purificación o filtración de la sangre de los riñones. Se evalúa habitualmente midiendo la tasa de filtración glomerular (GFR), es decir, el caudal de fluido filtrado a través del riñón, o la tasa de depuración de la creatinina (C_{Cr}), es decir, el volumen de plasma sanguíneo que es depurado de la creatinina por unidad de tiempo.

El aumento de la GFR o C_{Cr} indica mejora de la función renal. La expresión "cantidad eficaz", como se usa en la

presente memoria, se refiere a la cantidad de cada agente activo que, tras administración con uno o más de otros agentes activos a un sujeto que lo necesite, es necesaria para conferir efecto terapéutico en el sujeto. Las cantidades eficaces varían, como reconocen los expertos en la técnica, dependiendo de la velocidad de administración, uso de excipiente, y uso simultáneo con otros agentes activos.

- 5 Se sabe que tras la administración oral, una combinación de quercetina, vitamina B3 y vitamina C, produce una concentración de quercetina significativamente mayor en el plasma que la quercetina sola. Más específicamente, una combinación de quercetina, vitamina B3 y vitamina C mantiene unos niveles de quercetina en el plasma de hasta cinco veces los de quercetina sola o una combinación de quercetina y vitamina B3; y que una combinación de quercetina, vitamina B3 y vitamina C produce una semivida en el plasma de la quercetina dos veces más larga que la de la quercetina sola y aproximadamente una vez y media la de la combinación de quercetina y vitamina B3. Véanse los documentos US 20080015247 y US20080032987.

- 10 La relación en peso entre la quercetina, vitamina C, vitamina B3 y ácido fólico en una composición usada en el método de esta invención puede ser 1:0,2-2,5:0,02-1:0,2-2 (mg/mg/mg/mcg), o cualquier relación entre estas. Por ejemplo, la relación en peso puede ser 1:0,5-1:0,02-0,2:0,5-1 (mg/mg/mg/mcg) o 1:1:0,04:0,8 (mg/mg/mg/mcg).
15 Preferiblemente, se administra a un sujeto una vez al día o de forma periódica diariamente, la composición en una cantidad que proporciona de 250 mg a 2000 mg (p. ej., de 500 mg a 1500 mg, o de 500 mg a 1000 mg) de quercetina, que puede ser quercetina aglicona, isoquercetina, o una combinación de las mismas.

- 20 El término "quercetina" se refiere a quercetina aglicona, un derivado de quercetina, o una mezcla de los mismos. Los derivados de quercetina incluyen, pero no se limitan a quercetina-3-O-glucósido (también conocida como isoquercetina), quercetina-5-O-glucósido, quercetina-7-O-glucósido, quercetina-9-O-glucósido, quercetina-3-O-rutinósido, quercetina-3-O-[α -ramnosil-(1 \rightarrow 2)- α -ramnosil-(1 \rightarrow 6)]- β -glucósido, quercetina-3-O-galactósido, quercetina-7-O-galactósido, quercetina-3-O-ramnósido, y quercetina-7-O-galactósido. Después de digestión los derivados de quercetina se convierten en la quercetina aglicona y otros derivados activos, p. ej., glucuronatos, sulfatos y metilatos, que son absorbidos en el cuerpo.

- 25 La cantidad de quercetina mencionada antes se refiere a la de quercetina aglicona o sus derivados, y cualquier resto de quercetina de un derivado de quercetina formado por digestión. La quercetina se puede añadir a la composición en forma pura o como un ingrediente en una mezcla (p. ej., un extracto de planta). Los ejemplos de quercetina disponibles en el comercio incluyen QU995 (que contiene 99,5% de quercetina) y QU985 (que contiene 98,5% de quercetina) de Quercegen Pharma LLC (Newton, MA) y Merck KGaA (Brasil).

- 30 La "vitamina B3" mencionada en la presente memoria incluye vitamina B3 en sus diferentes formas, que incluyen niacinamina, ácido nicotínico, nicotinamida y hexaniacinato de inositol.

La "vitamina C" mencionada en la presente memoria incluye vitamina C (es decir, ácido L-ascórbico, ácido D-ascórbico, o ambos) y sus sales (p. ej., ascorbato sódico).

- 35 El "ácido fólico" mencionado en la presente memoria incluye vitamina B9, folato, ácido pteroilglutámico, y sus derivados, p. ej., folato de metilo.

- 40 La composición usada en el método de esta invención puede estar en diferentes formas. Por ejemplo, puede ser una composición de comprimido masticable blando que incluye quercetina, niacinamida, ácido ascórbico, ascorbato sódico, azúcar, jarabe de maíz, sucralosa, lecitina de soja, almidón de maíz, glicerina, aceite de palma, xilitol, carragenano, amarillo FDyC n° 6, amarillo FDyC n° 5, y sabores naturales y/o artificiales. Una porción ilustrativa de esta composición de comprimido masticable blando incluye 250 mg de quercetina, 250 mg de vitamina C, 10 mg de vitamina B3 (p. ej., niacinamida), y 200 mcg de ácido fólico. En otro ejemplo, una porción de esta composición de comprimido masticable blando contiene 125 mg de quercetina, 125 mg de vitamina C, 5 mg de vitamina B3, y 100 mcg de ácido fólico. Un sujeto puede tomar de 1 a 8 porciones (p. ej., 4 porciones) diarias de esta composición de comprimido masticable blando. Las cantidades tomadas pueden variar dependiendo, por ejemplo, del trastorno o
45 afección que se va a tratar y del estado físico del sujeto.

- La composición puede incluir quercetina, vitamina C, vitamina B3 y ácido fólico como los únicos principios activos. También puede contener además uno o más de otros principios activos, tales como isoflavona (p. ej., genisteína o genistina), curcumina, resveratrol, isoquercetina, luteolina, galato de epigallocatequina (EGCG), CoQ10, ácido eicosapentaenoico (EPA), y ácido docosahexaenoico (DHA). Estos principios activos se pueden añadir a la
50 composición sea en forma pura o como un componente en una mezcla (p. ej., un extracto de una planta o un animal). Una dosis diaria adecuada de cada uno de esos ingredientes puede variar dependiendo, por ejemplo, del trastorno o afección que se va a tratar y del estado físico del sujeto. Las dosis diarias de ejemplo de algunos de estos ingredientes son: 20-2.500 mg (preferiblemente 250-1.000 mg) de curcumina, 10-1.000 mg (preferiblemente 100-500 mg) de resveratrol, 10-1.000 mg (preferiblemente 100-250 mg) de isoquercetina, 50-1.000 mg (preferiblemente 100-700mg) de EGCG, 25-300 mg (preferiblemente 50-100 mg) de genistina/genisteína, 10-1.000 mg (preferiblemente 100-200 mg) de luteolina, 50-1.000 mg (preferiblemente 70-500 mg) de EPA, y 50-1.000 mg (preferiblemente 80-700 mg) de DHA. Además, se puede edulcorar, si es necesario, añadiendo un edulcorante tal como sorbitol, manitol, jarabe de glucosa hidrogenado e hidrolizado de almidón hidrogenado, jarabe de maíz con alto contenido en fructosa,
55

5 azúcar de caña, azúcar de remolacha, pectina, estevia y sucralosa. La composición también puede contener aminoácidos, ácidos grasos, proteínas, fibras, minerales, un potenciador del sabor, o un agente colorante. Los aminoácidos de ejemplo incluyen teanina (p. ej., L-teanina) y alanina (p. ej., L-alanina). Los ácidos grasos de ejemplo incluyen ácidos grasos omega-3 (p. ej., ácido linolénico), ácidos grasos omega-6 (p. ej., ácido linoleico), y ácidos grasos omega-9 (p. ej., ácido oleico). Las proteínas de ejemplo incluyen proteínas vegetales, tales como proteínas de soja y proteínas de semillas de chía. Las fibras de ejemplo incluyen fibras vegetales, tales como fibras de soja y fibras de semillas de chía. Estos ingredientes se pueden añadir en la composición descrita antes, sea en una forma pura o como un componente en una mezcla (p. ej., un extracto de una planta o un animal).

10 Cuando la composición descrita antes está en forma de polvo, se puede usar de forma conveniente para preparar bebida, pasta, jalea, cápsulas o comprimidos. La lactosa y el almidón de maíz se usan habitualmente como diluyentes para cápsulas y como vehículos para comprimidos. Los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio están típicamente incluidos en los comprimidos.

15 La composición usada en el método de esta invención puede ser un complemento dietético o una formulación farmacéutica. Como un complemento dietético, se pueden incluir nutrientes adicionales, tales como minerales o aminoácidos. La composición también puede ser parte de un alimento. Como se usa en la presente memoria, el término "alimento" se refiere de forma amplia a cualquier clase de materiales líquidos y sólidos/semisólidos que se usan para alimentar seres humanos y animales, para mantener el crecimiento normal o acelerado, o para mantener la energía y estado de alerta. Los ejemplos de alimentos humanos incluyen, pero no se limitan a bebidas basadas en té, zumo, café, leche, jalea, galletas, cereales, chocolates, barritas tentempiés, extractos de hierbas, producto lácteos (p. ej., helado y yogurt), producto de soja (p. ej., tofu) y productos de arroz.

20 Alternativamente, la composición puede ser una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, un vehículo que es compatible con el principio activo de la composición, y preferiblemente, capaz de estabilizar el ingrediente activo y no es perjudicial para el sujeto que se va a tratar.

25 En el método de esta invención, se suministra una cantidad eficaz de la composición a un sujeto por una vía de administración convencional para mejorar su función renal. El término "administración" cubre el suministro oral o parenteral a un sujeto de una composición de la invención en cualquier forma adecuada, p. ej., alimento, bebida, comprimido, cápsula, suspensión y solución. El término "parenteral" se refiere a inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intraperitoneal e intracraneal, así como diferentes técnicas de infusión.

30 Las composiciones descritas antes se pueden cribar previamente según su eficacia en el tratamiento de las afecciones descritas antes, mediante ensayos in vitro y después confirmados por experimentos con animales y ensayos clínicos. Otros ensayos analíticos y biológicos adecuados son evidentes para el experto en la técnica. Por ejemplo, la biodisponibilidad de la quercetina se puede medir llevando a cabo estudios farmacocinéticos y evaluar por el área bajo la curva en una curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo.

35 Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica, basándose en la descripción anterior, puede usar la presente invención en su extensión completa. Por lo tanto la siguiente realización específica debe considerarse como simplemente ilustrativa, y no limitante del resto de la descripción de ninguna forma.

Ejemplo: aumento de la tasa de filtración glomerular con un comprimido masticable blando que contiene quercetina, vitamina C, vitamina B3 y ácido fólico

40 501 sujetos se asignaron aleatoriamente a tres grupos, es decir, grupo 1 (n=165), grupo 2 (n=170), y grupo 3 (n=166). A los sujetos del grupo 1, grupo 2 y grupo 3 se les administró por vía oral cada día durante 12 semanas, un placebo, comprimidos masticables blandos (dos comprimidos masticables cada vez, dos veces al día) que proporcionaban 500 mg de quercetina, 500 mg de vitamina C, 20 mg de vitamina B3, y 400 mcg de ácido fólico, y comprimidos masticables blandos que proporcionaban 1000 mg de quercetina, 1000 mg de vitamina C, 40 mg de vitamina B3, y 800 mcg de ácido fólico. Se examinaron las tasas de filtración glomerular del riñón (GFR) de estos sujetos antes y después de tratamiento.

45 Las GFR de los sujetos en el grupo 2 y grupo 3 aumentaron significativamente con respecto a la de los sujetos en el grupo 1. Más específicamente, mientras que la GFR del grupo 1 aumento a un nivel de 2,61 ml/min después de tratamiento, las GFR de los grupos 2 y 3 aumentaron a niveles de 5,34 ml/min y 5,21 ml/min, respectivamente, después de tratamiento (p = 0,009). Estos resultados indican que la quercetina, vitamina C, vitamina B3 y ácido fólico, en combinación mejoran la función renal.

Otras realizaciones

55 Todas las características descritas en esta memoria descriptiva se pueden combinar en cualquier combinación. Cada característica descrita en esta memoria descriptiva se puede sustituir por una característica alternativa que sirva para lo mismo, sea equivalente o tenga propósito similar. Por lo tanto, salvo que se exponga expresamente de otra forma, cada característica descrita es solo un ejemplo de una serie genérica de equivalentes o características similares.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que contiene quercetina, vitamina C y vitamina B3, para usar para mejora la función renal en un sujeto.
- 5 2. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde tiene una relación en peso de 1:0,2-2,5:0,02-1 entre la quercetina, vitamina C y vitamina B3.
3. La composición para usar según la reivindicación 2, en donde la relación en peso es 1:0,5-1:0,02-0,2.
4. La composición para usar según la reivindicación 3, en donde la relación en peso es 1:1:0,04.
- 10 5. La composición para usar según la reivindicación 1, en una cantidad que proporciona 500 mg - 2000 mg de quercetina al día, preferiblemente 500 mg de quercetina al día o todavía preferiblemente 1000 mg, 1500 mg o 2000 mg de quercetina al día.
6. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la composición además contiene ácido fólico.
7. La composición para usar según la reivindicación 6, que tiene una relación en peso de 1:0,2-2,5:0,02-1:0,2-2 (mg/mg/mg/mcg) entre la quercetina, vitamina C, vitamina B3 y ácido fólico.
- 15 8. La composición para usar según la reivindicación 7, en donde la relación en peso es 1:0,5-1:0,02-0,2:0,5-1 (mg/mg/mg/mcg) entre la quercetina, vitamina C, vitamina B3 y ácido fólico.
9. La composición para usar según la reivindicación 8, en donde la relación en peso es 1:1:0,04:0,8 (mg/mg/mg/mcg).
- 20 10. La composición para usar según la reivindicación 9, en una cantidad que proporciona 500-2000 mg de quercetina, 500-2000 mg de vitamina C, 20-60 mg de vitamina B3 y 400-800 mcg de ácido fólico al día, preferiblemente 500 mg de quercetina, 500 mg de vitamina C, 20 mg de vitamina B3 y 400 mcg de ácido fólico al día, o preferiblemente 1000 mg de quercetina, 1000 mg de vitamina C, 40 mg de vitamina B3, y 800 mcg de ácido fólico.
11. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde está en forma seca.
12. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde está en forma líquida.
- 25 13. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde es un alimento, que es preferiblemente té, zumo, leche, café, un refresco, jalea, helado, yogurt, cereales, chocolate, una galleta o una barrita tentempié.
14. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde es un complemento dietético o una formulación farmacéutica.
- 30 15. La composición para usar según la reivindicación 14, en donde está en forma de un comprimido, una cápsula, un comprimido masticable blando o un gel.