

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 737**

51 Int. Cl.:

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/08 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2014 E 14192251 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2870968**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias con clinoptilolita**

30 Prioridad:

08.11.2013 EP 13192094

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

23.04.2018

73 Titular/es:

**GLOCK HEALTH, SCIENCE AND RESEARCH
GMBH (100.0%)
Hausfeldstraße 17
2232 Deutsch Wagram, AT**

72 Inventor/es:

GLOCK, GASTON

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

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

ES 2 664 737 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

Tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias con clinoptilolita

La invención se refiere al tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias (EII), también denominadas IBD por sus siglas en inglés, que incluyen colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, según el preámbulo de la reivindicación 1.

5 A partir del documento WO 2010/061355 se conoce "para el tratamiento de diversos estados patológicos humanos" administrar clinoptilolita por vía oral. Para ello se utiliza una clinoptilolita especialmente pretratada, que se denomina "clinoptilolita potenciada". Entre las enfermedades a tratar mencionadas en la descripción se menciona también el síndrome de intestino irritable (SII), también denominado IBS por sus siglas en inglés, una enfermedad completamente diferente de las EII:

10 El SII es un diagnóstico por exclusión, que no se establece directamente por análisis específicos, sino que surge *de manera indirecta* por la exclusión sistemática de otras causas de enfermedad. Casi representa una intersección negativa de todos los posibles diagnósticos, y constituye una enfermedad "banal", de pronóstico benigno y alta prevalencia, que no supone riesgo vital ni acorta la vida.

15 Sin embargo, las siglas EII se refieren a dos cuadros morbosos graves, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, que, si no se tratan, pueden discurrir de manera potencialmente letal e, incluso con un tratamiento adecuado, pueden reducir la esperanza de vida. El diagnóstico implica generalmente rectosigmoidoscopia, colonoscopia y/o gastroscopia y con frecuencia se confirma mediante exámenes histológicos.

20 El estudio clínico referente al SII expuesto en el documento WO (en el que se excluye explícitamente la presencia de EII basándose en una rectosigmoidoscopia) no permite prever o incluso esperar eficacia de ningún tipo en las EII, dado que se trata de cuadros morbosos completamente diferentes desde el punto de vista médico, que en el estado de la técnica también se tratan de modo muy distinto:

el SII con linaclotida,

las EII con AAS, glucocorticoides locales tales como budesonida, anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anti-FNT tales como adalimumab e infliximab, o contra $\alpha 4$ - $\beta 7$ -integrina tales como vedolizumab).

25 Los tratamientos habituales contra las EII se llevan a cabo, como se ha indicado, con derivados del ácido 5-aminosalicílico, con glucocorticoides administrados de manera sistémica o local, y con inmunosupresores tales como la azatioprina. Sin embargo, estos medicamentos conducen a una serie de efectos secundarios graves y desagradables, por lo que su aplicación puede efectuarse solo de manera limitada.

30 Existe, por lo tanto, la necesidad de una sustancia o agente, o respectivamente un medicamento o una cura, que combata eficazmente tales enfermedades sin hacer sufrir efectos secundarios al paciente, o al menos hacerlo de manera reducida.

Es misión de la invención proporcionar tal medicamento o agente o respectivamente tal cura o tratamiento.

35 Esto se logra mediante las características especificadas en la parte caracterizante de la reivindicación 1. Dicho de otro modo, para tratar enfermedades intestinales inflamatorias, también denominadas EII, se administra, preferiblemente por vía oral, una clinoptilolita que, preferiblemente, está libre de metales pesados, por ejemplo por medio del procedimiento del solicitante según el documento EP 2 040 837, correspondiente al documento US 8,173,101, y presenta un tamaño de partícula entre 0,2 y 1 μm . Para jurisdicciones en las cuales esto sea posible o se requiera, la invención consiste en que se utiliza clinoptilolita, que preferiblemente está libre de metales pesados y presenta un tamaño de partícula entre 0,2 y 1 μm , para preparar un medicamento para tratar la enfermedad o

40 enfermedades antes mencionadas.

Clinoptilolita es el nombre colectivo de un grupo de minerales del grupo de las zeolitas, dentro de la clase mineral de los "tectosilicatos". El grupo mineral cristaliza monocómicamente y consta, en forma de una serie de cristales mixtos, de todas las variaciones de las siguientes unidades fundamentales idealizadas:

• clinoptilolita-Ca: $\text{Ca}_3(\text{Si}_{30}\text{Al}_6)\text{O}_{72}\cdot 20\text{H}_2\text{O}$

45 • clinoptilolita-K: $\text{K}_6(\text{Si}_{30}\text{Al}_6)\text{O}_{72}\cdot 20\text{H}_2\text{O}$

• clinoptilolita-Na: $\text{Na}_6(\text{Si}_{30}\text{Al}_6)\text{O}_{72}\cdot 20\text{H}_2\text{O}$

Por lo tanto, químicamente se trata de aluminosilicatos "hidratados", con cationes calcio, potasio o sodio incorporados en el retículo cristalino.

50 Debido a su hábito monoclinico, las clinoptilolitas desarrollan principalmente cristales tabulares, pero también se presentan en forma de agregados minerales masivos. En forma pura, los cristales de clinoptilolita son incoloros y transparentes. No obstante, por refracción luminosa múltiple a causa de defectos reticulares o configuración

policristalina, también pueden presentarse con color blanco o adoptar un color de blanco amarillento a blanco rojizo por inclusiones extrañas, decreciendo en consecuencia su transparencia.

5 Las clinoptilolitas, que existen en cantidades considerables (o dignas de ser explotadas), son principalmente minerales de origen sedimentario y se generan a partir de depósitos de procedencia volcánica, tales como tobas y vidrios volcánicos. Además, la clinoptilolita también puede estar incluida en cavidades de otras rocas ígneas tales como andesita, basalto o riolita. Los minerales acompañantes de la clinoptilolita son otras zeolitas, halita, cuarzo, calcita, ópalo, montmorillonita, hectorita, gaylussita, thenardita y seladonita. Se encuentran yacimientos económicamente productivos, por ejemplo, en Cornualles/Inglaterra; Vogelsberg, Francia/Alemania; Estiria/Austria; Andalucía/España; islas Jónicas/Grecia; costa este de Turquía; Honshu/Japón; Nueva Zelanda sur; 10 Chubut/Argentina; Dakota del Sur, Wyoming, y también en la costa oeste de los Estados Unidos y Nueva Escocia, Quebec, Columbia Británica/Canadá.

15 La clinoptilolita se emplea en aplicaciones farmacéuticas, y se conoce no solo a partir de la publicación antes mencionada (véase Colella, C: A critical reconsideration of biomedical and veterinary applications of natural zeolites (Una reconsideración crítica de aplicaciones biomédicas y veterinarias de zeolitas naturales) (2011) Clay Minerals 46:295-309).

A continuación se explica con más detalle la invención haciendo referencia a los dibujos. En estos,

la Figura 1 muestra la variación en el peso corporal durante los días 0-10,
la Figura 2 muestra la consistencia de las heces durante los días 0-10,
las Figuras 3 y 4 muestran la longitud del colon en cada uno de los grupos,
20 la Figura 5 muestra imágenes histológicas,
la Figura 6 muestra las alteraciones del colon,
la Figura 7 muestra la afectación general,
las Figuras 8 a 10 muestran en cada caso el resultado de diversos estudios de biología molecular y
la Figura 11 muestra la actividad de MPO.

25 La eficacia y la inocuidad de la sustancia según la invención se ponen de manifiesto a partir de los estudios y experimentos relacionados a continuación.

30 En cinco grupos de 12 ratones cada uno (en el grupo testigo solamente 3 ratones) se efectuó la rutina experimental frecuentemente utilizada en conexión con el tratamiento de las EII, en la que se indujo EII mediante la administración de sulfato de dextrano y sodio (DSS, por sus siglas en inglés). En este caso, se administró DSS durante cinco días en el agua de bebida (excepto para el grupo testigo) y después se administró la sustancia de prueba respectiva por vía oral. En el décimo día, se dio muerte a los ratones mediante CO₂ y se extrajo el colon para su examen. Los grupos eran los siguientes:

Grupo 1: grupo testigo, no recibió DSS, solamente 3 ratones, contrariamente a 12 ratones en cada uno de los otros grupos.

35 Grupo 2: recibió exclusivamente DSS.

Grupo 3 (GHC1): recibió DSS como se ha descrito más arriba y, a partir del sexto día, clinoptilolita libre de metales pesados, que se había molido a un tamaño de partícula medio de 3,5 µm, por lo que no era conforme a la invención.

Grupo 4 (GHC2): recibió a partir del sexto día la sustancia según la invención.

40 Grupo 5 (5ASA): recibió a partir del sexto día sulfasalazina, un derivado de mesalazina, también denominada 5-ASA.

En resumen, los resultados son los siguientes: El historial de pesos se muestra en la Figura 1. En esta Figura,

"Variación de peso (g)" representa la variación de peso en gramos;

"Testigo" representa el grupo testigo;

45 "DSS 1.5" representa el Grupo 2;

"DSS1.5 + GHC1" representa el Grupo 3;

"DSS1.5 + GHC2" representa el Grupo 4 (según la invención);

"DSS1.5 + 5ASA" representa el Grupo 5.

A la vista del historial, está claro que el grupo testigo no tratado con DSS presentaba un peso claramente mayor, especialmente en el sexto día, que todos los grupos tratados con DSS.

5 Resulta llamativo que el tratamiento con la clinoptilolita que no es según la invención (GHC 1, Grupo 3) parece dificultar el aumento de peso después de la administración en la fase de curación, en lugar de favorecerlo, mientras que esto no ocurre con la sustancia según la invención (GHC 2, Grupo 3). La sustancia según la invención se comporta solo ligeramente peor que el grupo testigo con 5-ASA.

10 Otra característica relacionada con la eficacia del agente administrado es la consistencia de las heces, mostrada en la Figura 2. Aquí,

"Calificación de las heces" representa la consistencia de las heces;

"Testigo" representa el grupo testigo;

"DSS 1.5" representa el Grupo 2;

"DSS1.5 + GHC1" representa el Grupo 3;

15 "DSS1.5 + GHC2" representa el Grupo 4 (según la invención);

"DSS1.5 + 5ASA" representa el Grupo 5.

20 Como era de esperar, nada cambia en el grupo testigo; los grupos tratados con clinoptilolita (con independencia del tamaño de partícula) y los tratados con 5-ASA volvieron a estar completamente dentro del margen normal en el décimo día. La consistencia de las heces se ve alterada por las características materiales (polvo fino) de las dos sustancias de prueba, de manera que la calificación, incluso después de 10 días, no es 0 sino aprox. 1. Sin embargo, el historial muestra claramente que la consistencia de las heces mejoró significativamente desde el día 6 (calificación > 2.0) hasta el día 10 (calificación 1,0). La sustancia según la invención puede fijar agua y, por lo tanto, puede suceder que la deposición sea en conjunto más blanda. Sin embargo, un valor de 1 indica un cambio relativamente pequeño, por lo que no se puede hablar realmente de una persistencia de los síntomas de la enfermedad.

25

En la Tabla I siguiente se expone la presencia de sangre en las heces. Aquí,

"Testigo" representa el grupo testigo;

"DSS 1.5" representa el Grupo 2;

"DSS1.5 + GHC1" representa el Grupo 3;

30 "DSS1.5 + GHC2" representa el Grupo 4 (según la invención);

"DSS1.5 + 5ASA" representa el Grupo 5.

Como era de esperar, solo en el grupo tratado con DSS era detectable (+) sangre en las heces desde el sexto hasta el décimo día. Los dos grupos (3 y 4) tratados con clinoptilolita mostraron sangre en las heces entre el sexto y el octavo día, y el grupo tratado con 5-ASA solamente el sexto día.

35

Tabla I:

Grupo de ratones	Sangre en las heces					
	Días					
	0	2	4	6	8	10
Testigo	-	-	-	-	-	-
DSS 1.5	-	-	-	+	+	+
DSS 1.5 + GHC 1	-	-	-	+	+	-
DSS 1.5 + GHC 2	-	-	-	+	+	-
DSS + 5ASA	-	-	-	+	-	-

+ Sangre en las heces

- Ausencia de sangre en las heces

5 Las alteraciones en la longitud del colon, determinadas después de la muerte de los animales, se pueden observar cualitativamente en las cinco imágenes de la Figura 3. Las fotografías no muestran diferencias significativas entre los grupos. En la Figura 4 se muestra una evaluación cuantitativa de la longitud del colon para cada grupo (en cada caso promediada). Aquí, en ambos casos,

"Testigo" representa el grupo testigo;

"Longitud del colon (cm)" representa la longitud del colon en centímetros;

10 "DSS 1.5" representa el Grupo 2;

"DSS1.5 + GHC1" representa el Grupo 3;

"DSS1.5 + GHC2" representa el Grupo 4 (según la invención);

"DSS1.5 + 5ASA" representa el Grupo 5.

15 Un acortamiento creciente del intestino indica el grado creciente de inflamación. En la Figura 4 se puede discernir una tendencia (estadísticamente no significativa) de la sustancia según la invención para favorecer un colon más largo, en comparación con todos los demás grupos.

La Figura 5 muestra un análisis histológico, concretamente una imagen representativa de la tinción con hematoxilina-eosina dentro de cada grupo experimental. Aquí,

20 "Testigo" representa el grupo testigo;

"DSS 1.5" representa el Grupo 2;

"DSS1.5 + GHC1" representa el Grupo 3;

"DSS1.5 + GHC2" representa el Grupo 4 (según la invención);

"DSS1.5 + 5ASA" representa el Grupo 5.

25 Las imágenes muestran un epitelio intestinal no dañado en el grupo testigo (Grupo 1). Por el contrario, en el Grupo 2 (testigo negativo con DSS) se observa una inflamación generalizada. Mediante el tratamiento con clinoptilolita (con independencia del tamaño de partícula) se pudo acelerar parcialmente la curación del epitelio intestinal (Grupos 3 y 4). El grupo testigo positivo (Grupo 5) muestra una curación claramente mejorada del epitelio intestinal con solo escasos signos de lesión epitelial e infiltración de células inmunitarias.

La Figura 6 muestra la "calificación de la lesión del colon", una determinación del daño intestinal basada en análisis histo(pato)lógicos. La "calificación de la lesión del colon" depende de (a) la destrucción del epitelio (escala de 0 a 3) (b) la dilatación de las criptas (escala de 0 a 3) (c) la ausencia de células caliciformes (escala de 0 a 3) (d) la infiltración de células inmunitarias (escala de 0 a 3) (e) la distribución de las células inflamatorias (escala de 0 a 3) y, aquí,

"Testigo" representa el grupo testigo;

"DSS 1.5" representa el Grupo 2;

"DSS1.5 + GHC1" representa el Grupo 3;

"DSS1.5 + GHC2" representa el Grupo 4 (según la invención);

10 "DSS1.5 + 5ASA" representa el Grupo 5.

Calificación de la lesión del colon para determinar el daño intestinal mediante análisis histo(pato)lógicos;

*** representa una diferencia extremadamente significativa con respecto al grupo testigo ("Testigo");

representa la diferencia extremadamente significativa con respecto al grupo DDS1.5 (Grupo 2).

15 De nuevo, se puede observar la buena cercanía de los ratones tratados con 5-ASA (Grupo 5) y con GHC2 según la invención (Grupo 4), respecto al grupo testigo. Sin embargo, el grupo tratado con clinoptilolita normal (GHC1, Grupo 3), no se diferencia estadísticamente del grupo sin tratamiento (DSS 1.5, Grupo 1).

20 La Figura 7 muestra la "calificación total", que representa una medida del estado inflamatorio global de los animales. La "calificación total" (también denominada índice de actividad de la enfermedad, véase Cooper SA, Murthy SN Shah RS, Sedergran DJ "Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis" (Estudio clínicopatológico de sulfato de dextrano y sodio en colitis murina experimental) Lab Invest 1993;69:238-249) se deriva de los resultados de las Figuras 2 a 5 y los contenidos de la Tabla I. La escala de la Fig. 6 es, por lo tanto, relativa y no tiene una unidad fija. Aquí,

"Calificación total" representa el estado inflamatorio global;

"Testigo" representa el grupo testigo;

25 "DSS 1.5" representa el Grupo 2;

"DSS1.5 + GHC1" representa el Grupo 3;

"DSS1.5 + GHC2" representa el Grupo 4 (según la invención);

"DSS1.5 + 5ASA" representa el Grupo 5.

30 De esta Figura, en la que se indica con un valor creciente (de 0 a 12) el daño creciente, se desprende que, aparte del grupo testigo con 5-ASA, las menores alteraciones (resumidas en la "calificación total" = suma de los parámetros de heces, longitud del colon y calificación de la lesión del colon) en comparación con el grupo testigo sin daño intestinal ("Testigo") se encontraron exclusivamente en el Grupo 4, que recibió la sustancia de la invención. El Grupo 3, que recibió clinoptilolita normal, no presenta ninguna mejoría de este tipo en comparación con el grupo sin tratamiento (DSS 1.5).

35 Para objetivar y cuantificar los efectos obtenidos sobre la base de los exámenes histológicos, se llevaron a cabo análisis adicionales de marcadores bioquímicos de inflamación (TNF- α /IL-6/IL-1 β -ARNm por medio de RT-PCR, actividad de MPO) a partir de homogeneizados tisulares de las secciones pertinentes del intestino. En la Figura 8 se muestran los resultados para IL-1 β . Aquí,

"2exp $\Delta\Delta$ ct" representa el incremento en la expresión de un gen particular (1 = 1x, 2 = 2x, etc.);

40 "Testigo" representa el grupo testigo;

"DSS 1.5" representa el Grupo 2;

"DSS1.5 + GHC1" representa el Grupo 3;

"DSS1.5 + GHC2" representa el Grupo 4 (según la invención);

"DSS1.5 + 5ASA" representa el Grupo 5;

45 * representa una diferencia significativa con el grupo testigo ("Testigo");

representa una diferencia significativa con el grupo DDS1.5 (Grupo 2).

En la Figura 8 se muestra la neosíntesis de IL-1 β . IL-1 β es una citocina proinflamatoria cuya reducción tiene un efecto antiinflamatorio. Nuevamente se observa un mejor efecto en el grupo experimental con administración de la sustancia según la invención (GHC 2) que en el tratamiento con clinoptilolita normal (GHC 1).

5 Se estudiaron dos citocinas proinflamatorias adicionales y los resultados se muestran en la Figura 9 (IL-6) y la Figura 10 (TNF- α). En ellas,

"2exp $\Delta\Delta$ ct" representa el incremento en la expresión de un gen particular (1 = 1x, 2 = 2x, etc.);

"Testigo" representa el grupo testigo;

"DSS 1.5" representa el Grupo 2;

10 "DSS1.5 + GHC1" representa el Grupo 3;

"DSS1.5 + GHC2" representa el Grupo 4 (según la invención);

"DSS1.5 + 5ASA" representa el Grupo 5;

** representa una diferencia muy significativa con respecto al grupo testigo ("Testigo");

representa una diferencia significativa con respecto al grupo DDS1.5 (Grupo 2);

15 ## representa una diferencia muy significativa con respecto al grupo DDS1.5 (Grupo 2);

En el caso de IL-6 (Figura 9), de nuevo solamente la sustancia según la invención (Grupo 4) muestra un efecto más intenso que el tratamiento con clinoptilolita normal (GHC 1), y es incluso mejor que el testigo con el tratamiento estándar con 5-ASA.

20 La Figura 10 muestra los resultados para TNF- α , y en este caso no se puede detectar para la sustancia según la invención ninguna diferencia estadísticamente significativa con respecto al testigo sin tratamiento (+). Dado que el tratamiento con 5-ASA tampoco muestra ningún efecto positivo sobre TNF- α , se debe cuestionar el valor informativo de este parámetro para evaluar el progreso de la curación.

Por último, también se midió la actividad de MPO en el tejido intestinal, y los resultados están representados en la Figura 11. Aquí,

25 "Testigo" representa el grupo testigo;

"DSS 1.5" representa el Grupo 2;

"DSS1.5 + GHC1" representa el Grupo 3;

"DSS1.5 + GHC2" representa el Grupo 4 (según la invención);

"DSS1.5 + 5ASA" representa el Grupo 5;

30 "Actividad específica de MPO [unidades por ml por mg prot.]" representa la actividad específica de MPO [unidades por ml, normalizadas con respecto al contenido de proteína];

*** representa una diferencia extremadamente significativa con respecto al grupo testigo ("Testigo");

representa una diferencia muy significativa con respecto al grupo DDS1.5 (Grupo 2);

representa una diferencia extremadamente significativa con respecto al grupo DDS1.5 (grupo 2).

35 La actividad de MPO es una determinación usual en los estudios CED (Kim JJ, Shajib MS, Manocha MM, Khan WI, "Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD" (Investigación de la inflamación intestinal en el modelo de EII inducido por DSS) J Vis Exp. 1 de febrero de 2012;(60)), y establece la inflamación del intestino mediante la cuantificación de la mieloperoxidasa producida por neutrófilos infiltrados. Los resultados (Figura 11) muestran un efecto de la sustancia según la invención, y también en el caso del tratamiento con clinoptilolita normal (Grupo 3). Claramente, la influencia sobre este parámetro se basa en otro mecanismo de acción, que el efecto de la sustancia según la invención no puede reproducir de manera correspondiente.

40 Los experimentos muestran también que los animales toleran bien clinoptilolita, tanto la que tiene el tamaño de grano del Grupo 3 como la que es conforme a la invención, más finamente dividida (Grupo 4), y su administración no conlleva ningún problema. No se produjo ningún caso de muerte por la administración de cualquiera de las dos sustancias de prueba ni otros signos de toxicidad.

45

La administración de la clinoptilolita según la invención se efectúa preferiblemente por vía oral, sola o con sustancias excipientes o cargas habituales en medicina (lactosa, glucosa, sacarosa, almidón, sulfato de calcio o celulosa microcristalina).

5 Se entiende por "clinoptilolita con un tamaño de partícula entre 0,2 y 1 μm " que está presente en una cantidad eficaz clinoptilolita de este tamaño de partícula. No se cuenta, ni se considera, clinoptilolita con tamaño de partícula más pequeño, que inevitablemente ya está contenida o está presente debido al proceso de molienda y a pesar de un cuidadoso tamizado, ni tampoco la clinoptilolita que tenga un tamaño de partícula mayor, en caso de estar presente. La clinoptilolita utilizada según la invención se obtiene por molienda y tamizado. La procedencia de la clinoptilolita no tiene una influencia apreciable.

10 De la comparación de los resultados del Grupo 3 (que no es según la invención) con los resultados del Grupo 4 (según la invención) se desprende claramente que el tamaño de partícula de la clinoptilolita tiene una influencia significativa sobre su eficacia. La distribución del tamaño de partícula dentro de los límites no tiene una influencia significativa sobre la eficacia.

15 Este tamaño de grano se determina, por ejemplo, por sedimentación o mediante análisis la dispersión de luz láser, o por procesamiento digital de la imagen, como es suficientemente conocido en el estado de la técnica.

El médico responsable ajusta el período de administración de manera individual al paciente, dependiendo de la curva de remisión del médico. Lo mismo rige también para la dosis a administrar, que preferiblemente se mueve en el intervalo entre 1 y 500 mg/kg, preferiblemente entre 5 y 100 mg/kg de peso corporal.

20 Cuando se administra por vía oral, la clinoptilolita según la invención se mezcla eventualmente con materiales excipientes y/o agentes diluyentes farmacéuticamente aceptables. Son estos, por ejemplo: lactosa, glucosa, sacarosa, almidón, sulfato de calcio, celulosa microcristalina y muchas otras sustancias conocidas y utilizadas en el estado de la técnica.

Matemáticas generales para el análisis:

25 En la estadística analítica se entiende por significancia la probabilidad de que una característica o un rasgo de una muestra esté en concordancia con la población total. Esta probabilidad se calcula por medio del valor p. El valor p indica en qué porcentaje de todos los casos el resultado final real de la población total se sitúa fuera del intervalo calculado. Según los resultados del valor p, se les puede considerar e interpretar adicionalmente de la manera siguiente:

30 "Extremadamente significativo", $p \leq 0,001$, menos del 0,1% de todos los casos del resultado global real están fuera del intervalo considerado.

"Muy significativo", $p \leq 0,01$, menos del 1% de todos los casos del resultado global real están fuera del intervalo considerado.

"Significativo", $p \leq 0,05$, menos del 5% de todos los casos del resultado global real están fuera del intervalo considerado.

35

REIVINDICACIONES

1. Clinoptilolita que tiene un tamaño de partícula entre 0,2 y 1 μm , para uso en el tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias, también denominadas EII, en animales mamíferos y seres humanos.

2. Clinoptilolita para el uso según la reivindicación 1, caracterizada por que está libre de metales pesados.

5 3. Clinoptilolita para el uso según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que se administra por vía oral, eventualmente con materiales excipientes y/o agentes diluyentes farmacéuticamente aceptables.

4. Clinoptilolita para el uso según la reivindicación 3, caracterizada por que la dosis a administrar está en el intervalo entre 1 y 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 5 y 100 mg/kg, del animal mamífero a tratar o de la persona a tratar.

10

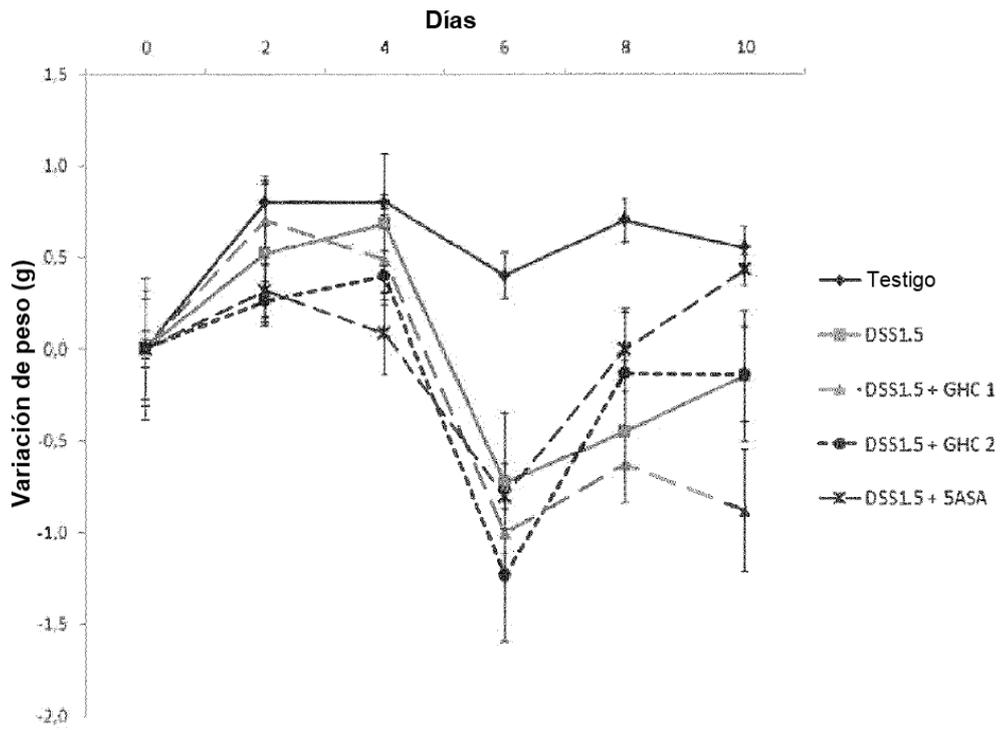


Fig. 1

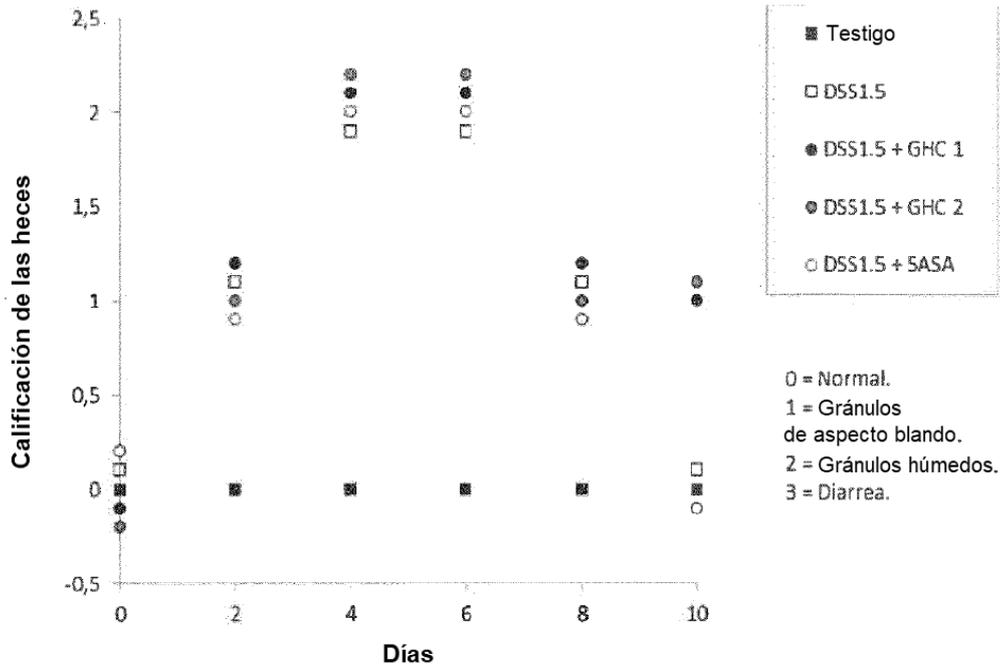


Fig. 2

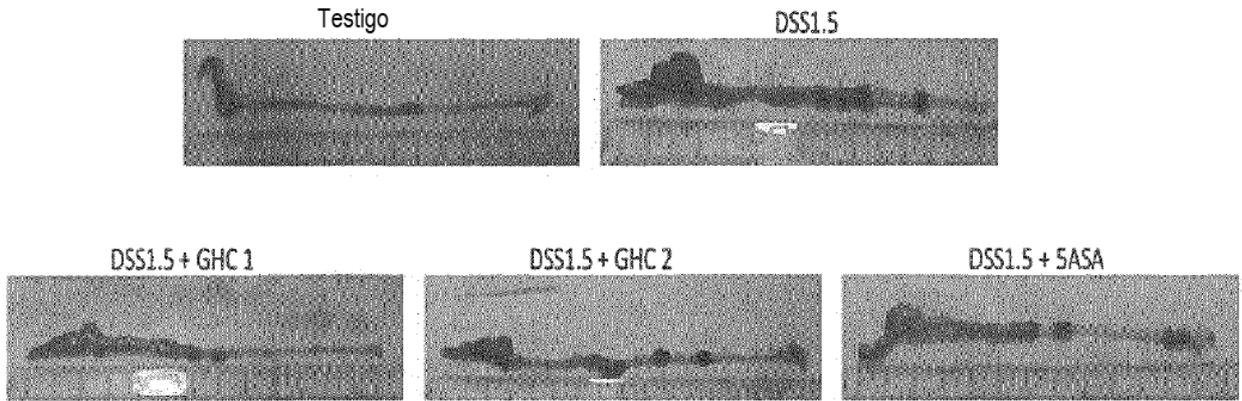


Fig. 3

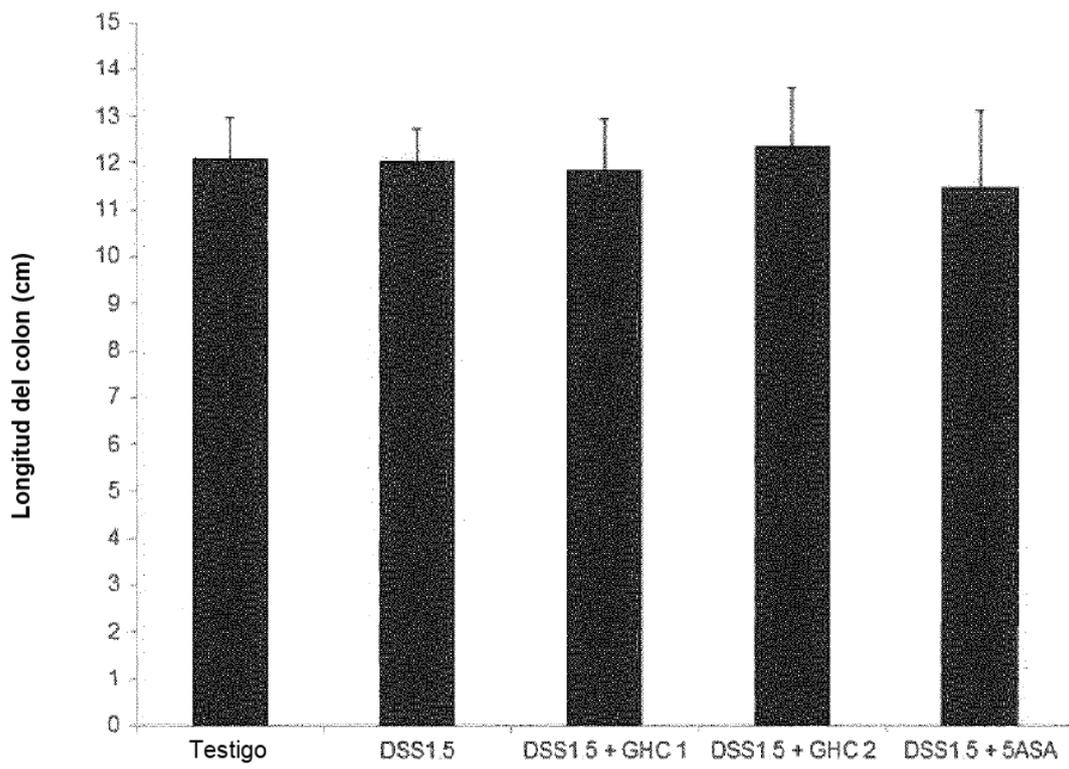
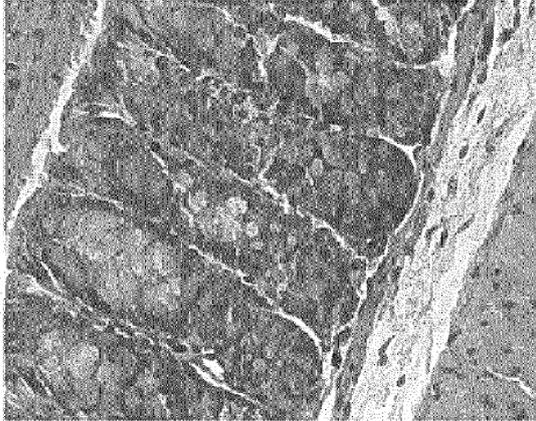
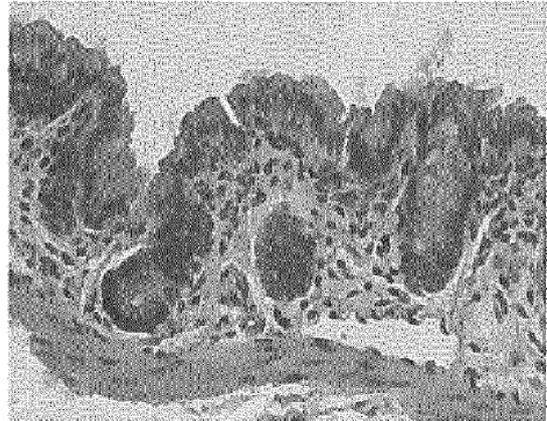


Fig. 4

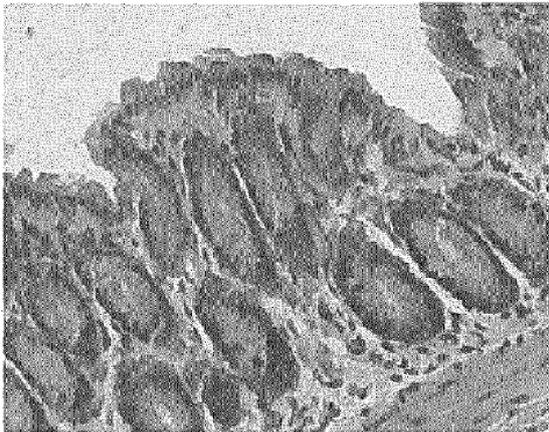
Testigo



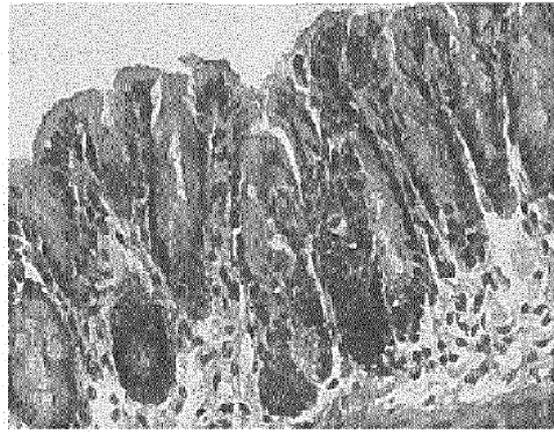
DSS 1.5



DSS1.5 + GHC 1



DSS1.5 + GHC 2



DSS1.5 + 5ASA

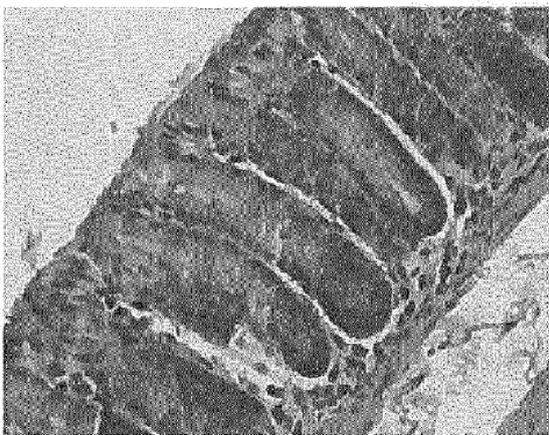


Fig. 5

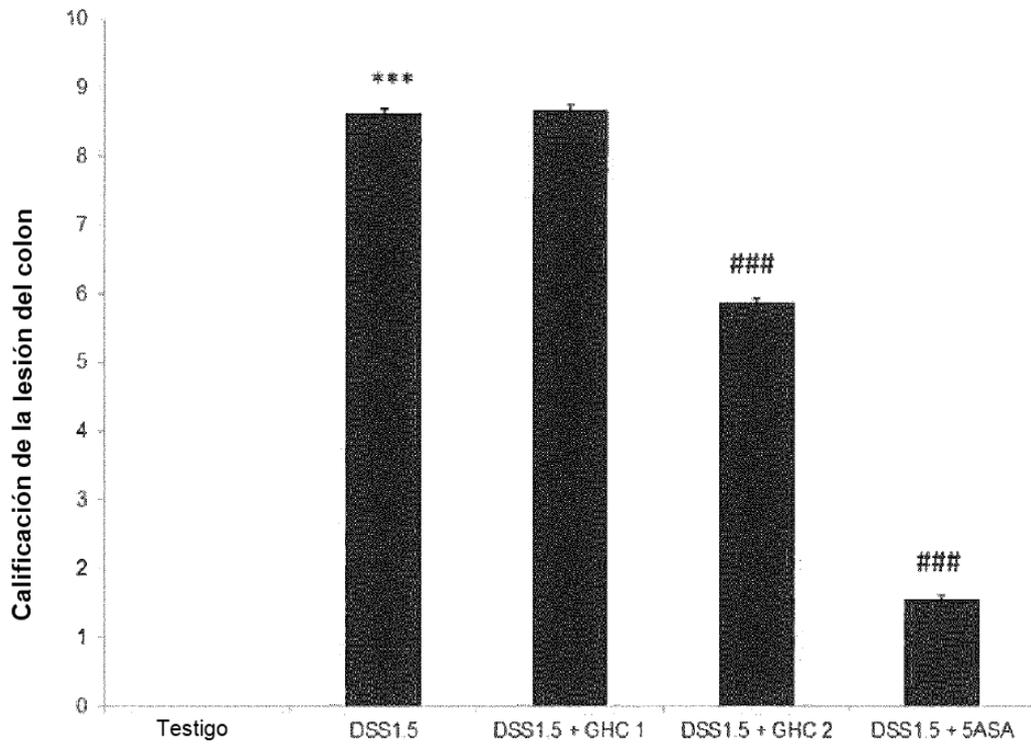


Fig. 6

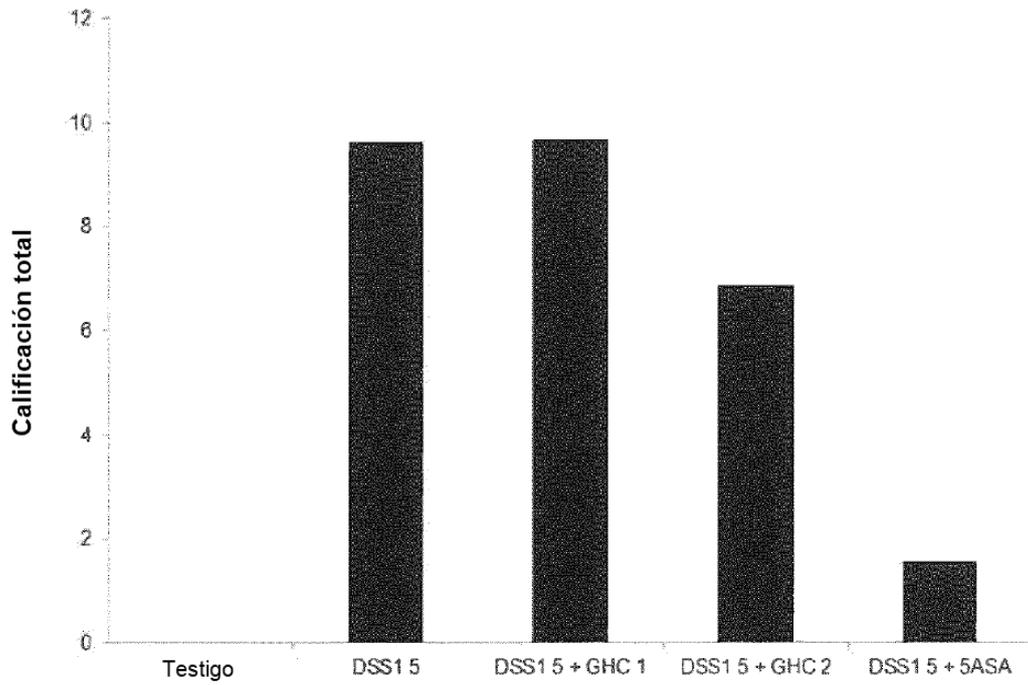


Fig. 7

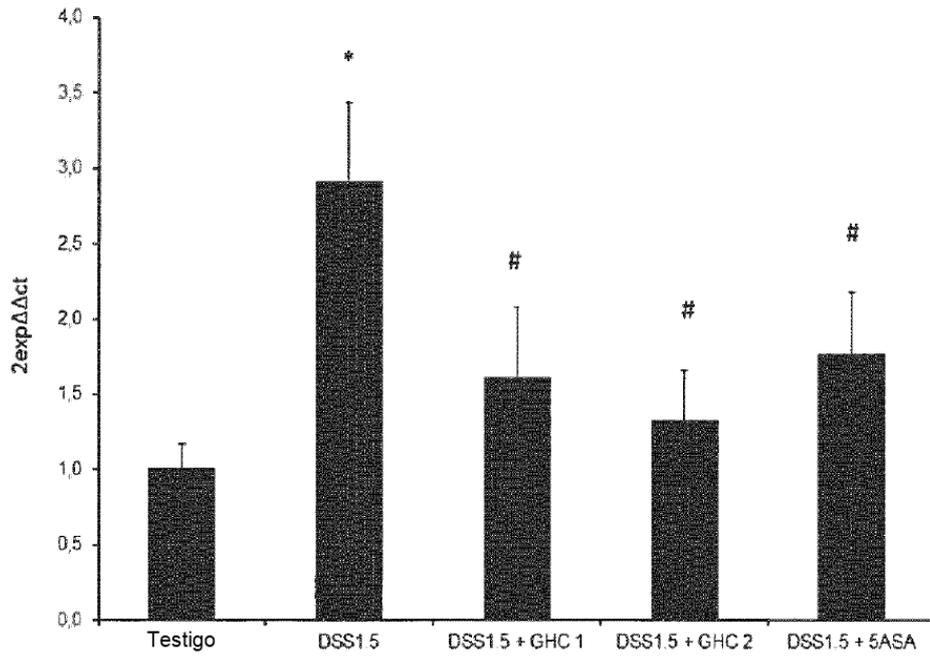


Fig. 8

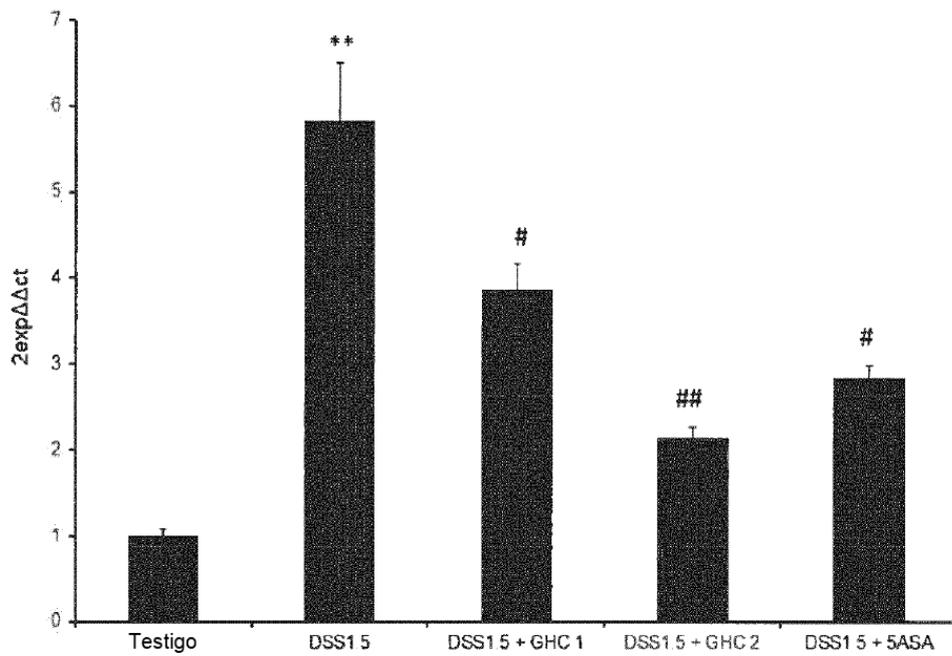


Fig. 9

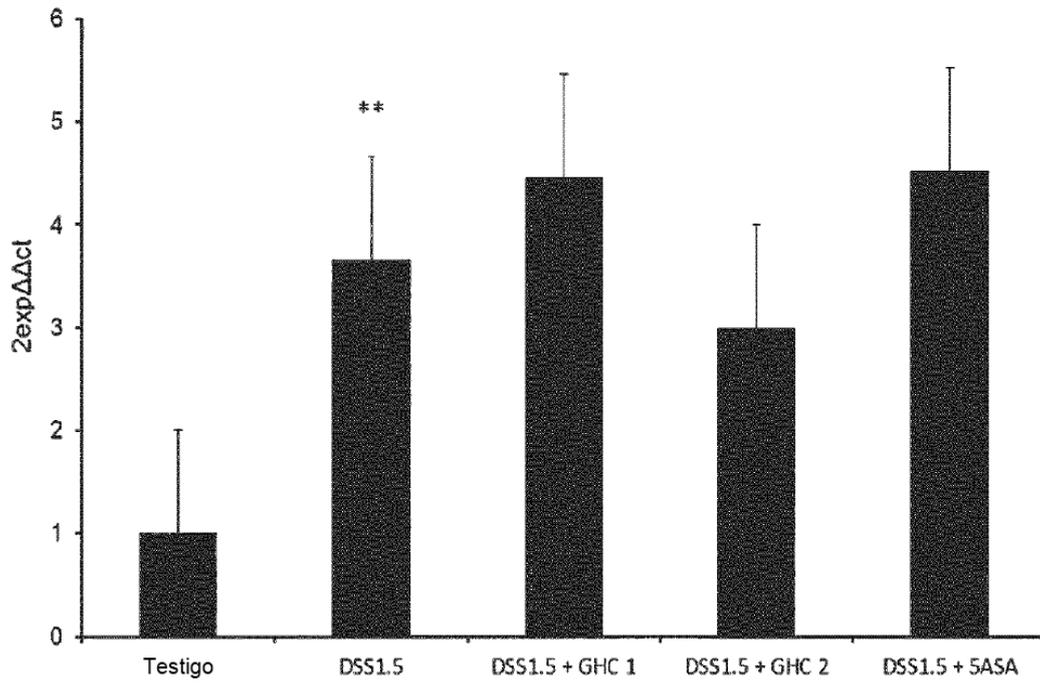


Fig. 10

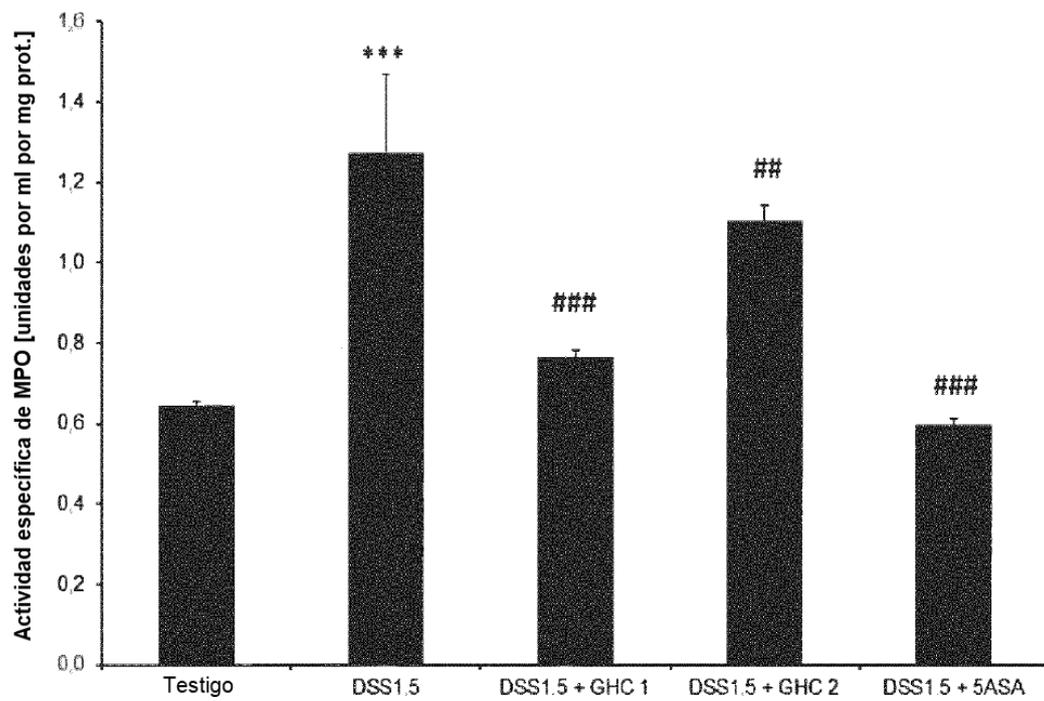


Fig. 11