

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 732**

51 Int. Cl.:

A61K 33/08 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2014 E 14157507 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2805724**

54 Título: **Productos que contienen óxido de magnesio hidrato y usos de los mismos**

30 Prioridad:

23.05.2013 US 201361826736 P

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

10.01.2019

73 Titular/es:

**NAVEH PHARMA (1996) LTD. (100.0%)
POB 8139 19 Yad Harutzim Street
42505 Natanya, IL**

72 Inventor/es:

PRIMOR, NITSAN

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 695 732 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

Productos que contienen óxido de magnesio hidrato y usos de los mismos

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N.º US 61/826.736, presentada el 23 de mayo de 2013.

10 CAMPO Y ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo de los productos complementarios, y más particularmente, pero no exclusivamente, al uso de productos que contienen magnesio (Mg), como complementos de magnesio con biodisponibilidad aumentada en seres humanos.

15

El magnesio es un elemento natural ampliamente difundido en organismos vivos, especialmente en los mamíferos, en los que la mayor concentración se produce en los huesos. La participación de los iones de magnesio en el cuerpo humano se ha establecido en la mayoría de las reacciones de carbohidratos, lípidos, ácidos nucleicos y en el metabolismo de las proteínas.

20

El magnesio es el cuarto catión más abundante en el cuerpo humano y desempeña un papel fisiológico esencial en muchas de sus funciones. Este papel se logra a través de dos propiedades importantes del magnesio; la capacidad de formar quelatos con importantes ligandos aniónicos intracelulares, especialmente ATP, y su capacidad para competir con el calcio por los sitios de unión en proteínas y membranas. Al competir con el calcio por los sitios de unión a la membrana y al estimular el secuestro de calcio por el retículo sarcoplásmico, el magnesio ayuda a mantener una concentración de iones de calcio libre intracelular baja en reposo que es importante en muchas funciones celulares. Las propiedades eléctricas de las membranas y sus características de permeabilidad también se ven afectadas por el magnesio.

25

30 El magnesio, que es un componente normal del plasma sanguíneo y un antagonista del calcio, participa en el mecanismo de contracción muscular y es vital para la acción de varias enzimas. El balance de magnesio en el organismo está estrechamente controlado por la acción dinámica de la absorción intestinal, el intercambio con el hueso y la excreción renal.

35 Se estima que el magnesio se distribuye en el cuerpo de la siguiente manera: 53% en el hueso, 27% en el músculo, 19% en el tejido blando, 0,5% en los eritrocitos y 0,3% en el suero. Del magnesio sérico, el 33% está unido a proteínas, el 12% forma complejos con los aniones, y el 55% se encuentra en forma ionizada libre. Las reservas totales de magnesio en el cuerpo forman un promedio de 24 gramos (2000 mEquiv.) de magnesio elemental, y una concentración sérica normal está en el intervalo de 1,7-2,5 mg/dl (1,4-2,1 mEquiv./l).

40

El Mg se transporta a los diferentes compartimentos corporales en el plasma sanguíneo, ya sea como Mg ionizado libre, unido a complejos relativamente pequeños (ultrafiltrables) (por ejemplo, citrato) o unido a proteínas (albúmina, globulina), que no son ultrafiltrables. La concentración de Mg en suero se mantiene relativamente constante. Sin embargo, se ha demostrado que no hay una correlación aparente entre el suero y los niveles de magnesio en los tejidos, con excepción del hueso y el líquido intersticial, y por lo tanto, las mediciones de magnesio en suero no reflejan con precisión la cantidad de magnesio presente en el cuerpo.

45

La excreción de magnesio es la principal vía para regular los niveles de Mg en la sangre. Aproximadamente el 70-80% del Mg plasmático (Mg ultrafiltrable) se filtra en el riñón. De este magnesio ultrafiltrable, el 20-25% es reabsorbido por el tubo proximal, el 50-60% en el asa de Henle, y el 5% en los segmentos terminales, mientras que el resto (5-20%) se excreta en la orina. El magnesio se excreta del tracto gastrointestinal a una velocidad de aproximadamente 2 mEquiv./día. Una pérdida significativa adicional de magnesio puede ser causada por fármacos tales como la anfotericina B, cisplatino, digoxina, pentamidina, gentamicina y diuréticos de asa a través de la pérdida renal de magnesio en el túbulo renal.

50

55 El requerimiento diario de magnesio para los seres humanos varía de 5 a 10 mg/por kg de peso corporal, y normalmente se suministra a través de los alimentos, en particular las verduras. Sin embargo, a medida que el contenido de magnesio en los alimentos en el mundo occidental se reduce constantemente, la deficiencia de magnesio, o hipomagnesemia, se ha convertido en una afección prevalente. Mientras que la ingesta diaria promedio

de magnesio a principios del siglo 20 era de 410 mg, hoy en día es de solo 200-300 mg. Esto se atribuye a la naturaleza procesada de la dieta contemporánea (Seelig y Rosanoff, 2003).

El consumo diario recomendado actual para el magnesio es de 420 mg/día para los hombres y 320 mg/día para las mujeres mayores de 31 años, con 300 mg/día adicionales durante el embarazo o el crecimiento físico. Las encuestas muestran que un gran número de adultos en Estados Unidos no consume las cantidades diarias recomendadas de magnesio. Las encuestas dietéticas muestran que la ingesta promedio en muchos países occidentales es menor que el CDR (Saris et al., 2000). En un estudio poblacional de israelíes de 30 años de edad, aproximadamente el 60% tenía deficiencia de magnesio (Shechter, 2010; Seelig, 1964; Centers for Disease Control and Prevention, 1994).

La homeostasis del magnesio es esencial para muchos procesos intracelulares y depende del equilibrio de la absorción intestinal y la excreción renal. La hipomagnesemia puede surgir de diversos trastornos. Una deficiencia de magnesio, o hipomagnesemia, es común en pacientes hospitalizados, especialmente en ancianos con enfermedad coronaria (CAD) y/o con insuficiencia cardíaca crónica. La hipomagnesemia a menudo se asocia con un aumento de la incidencia de diabetes mellitus, síndrome metabólico, tasa de mortalidad por enfermedad coronaria (CAD) y todas las causas.

La hipomagnesemia también se asocia con una excitabilidad muscular anormal, así como a convulsiones, a trastornos psiquiátricos y anomalías de calcio y/o potasio.

El contenido disminuido de magnesio en el suero sanguíneo contribuye al desarrollo de hipercalcemia, espasmo de las arteriolas y la aparición de convulsiones musculares y trastornos tróficos y, por lo tanto, desempeña un papel esencial en la patogenia de los cambios del flujo sanguíneo y los trastornos tróficos.

La deficiencia de magnesio puede ocurrir en bebés desde el nacimiento, cuando la madre ya tenía agotadas de sus propias reservas de magnesio, o cuando el bebé recibe un suministro deficiente de magnesio y/o experimenta altas pérdidas de magnesio por parte de su organismo. Cuando se encuentra en una persona adolescente, adulta o anciana, una deficiencia de magnesio también puede atribuirse a condiciones generalmente estresantes, intoxicación crónica o enfermedad, a la malabsorción, al abuso de alcohol o drogas, así como a patologías hormonales que causan pérdidas de magnesio durante largos periodos de tiempo. Una deficiencia de magnesio en referencia a un suministro deficiente también puede deberse, por ejemplo, al crecimiento, embarazo, lactancia materna, anorexia, vómitos, sobrecarga de calcio, de vitamina D, de fósforo, de productos alcalinizantes, o una ingesta excesiva de fibra alimentaria, dietas hipocalóricas, alcoholismo, etc. Una deficiencia de magnesio en referencia a defectos en el metabolismo del magnesio puede deberse, por ejemplo, a estrés o neurosis, trastornos nerviosos o trastornos endocrino-metabólicos.

Además de las afecciones o trastornos causados por la deficiencia de magnesio, se ha demostrado que los complementos de magnesio tienen un efecto terapéutico en muchas otras afecciones o trastornos, incluyendo, por ejemplo, estreñimiento, preeclampsia, calambres en las piernas, parálisis cerebral, depresión, asma, enfermedades cardiovasculares, cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, hipertensión, hipertensión inducida por el embarazo, ictus, enfermedades cerebrovasculares, osteoporosis, abstinencia del alcohol, parto prematuro, fatiga, cálculos renales, piedras en el riñón, cefalea, migraña, mal de altura, síndrome premenstrual, fibromialgia, debilidad muscular, resistencia a la insulina, broncoespasmos, hiperlipidemia, prolapso de la válvula mitral, encefalopatía neonatal y diabetes mellitus.

Se ha demostrado que la complementación con magnesio mejora el metabolismo del miocardio, inhibe la acumulación de calcio y la muerte celular del miocardio; mejora el tono vascular, la resistencia vascular periférica y la poscarga y el gasto cardíaco, reduce las arritmias cardíacas y mejora el metabolismo lipídico.

Una deficiencia o exceso de magnesio en un organismo no se puede cuantificar como un valor absoluto, ya que el nivel de magnesio en la sangre no está relacionado con la presencia del mismo en los sitios de depósito, como se ha analizado anteriormente en el presente documento. En términos generales, los medios para detectar el contenido corporal de magnesio incluyen la detección de niveles sanguíneos de magnesio, en el plasma del paciente o en el suero (cuyas anomalías generalmente indican un trastorno en el metabolismo del magnesio y son, normalmente, el punto de partida para un conjunto de pruebas específicas adicionales); la detección de los niveles de magnesio en la orina (lo que da una medida de la eliminación del magnesio a través de la orina, y normalmente se asocia con la ingesta de proteínas, siendo la relación de Mg/urea en la orina bastante constante); la detección de niveles de magnesio en el fluido espinal; la detección de magnesio eritrocítico (que muestra la cantidad de Mg contenida en la

médula ósea cuando se produce eritropoyesis y permite, por lo tanto, una exploración medular indirecta en relación con el magnesio); la detección de magnesio linfocítico; resonancia magnética nuclear con ^{25}Mg (que evidencia cualquier modificación en la distribución subcelular de magnesio y en las diferentes estructuras físico-químicas); y, la detección de contenidos de magnesio en los huesos, músculos o cualquier otro tejido u órgano de interés del paciente.

En vista del reconocimiento generalizado de la participación del magnesio en una diversidad de trastornos y afecciones, y del aumento de la necesidad de la complementación con magnesio, los productos que contienen magnesio se han convertido en un estándar de cuidado altamente recomendado.

En todo el presente documento, en el contexto de productos que contienen magnesio, complementos de magnesio, formulaciones de magnesio y/o terapia con magnesio, el término "magnesio" se refiere a iones Mg^{+2} , ya sea en forma de iones libres en una sal o en una forma de un complejo.

Los productos actualmente disponibles que contienen Mg que están dirigidos a la complementación con magnesio están formulados principalmente para administración intravenosa u oral. Una vía de administración oral es más conveniente, y generalmente la más segura y menos costosa, mientras que la administración intravenosa debe ser realizada por un trabajador de la salud, y además ha generado cierta preocupación en cuanto a la posible elevación de los niveles séricos de magnesio al intervalo tóxico. Sin embargo, la disminución de la absorción asociada con la administración oral representa un obstáculo importante en la administración (The Merck Manual Home Health Handbook, 2009, Capítulo 10).

Cuando se administró por vía oral, se demostró que el magnesio se absorbía principalmente en el intestino delgado en el íleon y el yeyuno, y se ha demostrado que el grado de absorción depende de la cantidad de magnesio ya presente en la dieta y la cantidad de magnesio administrada. Como lo indican los estudios de ^{28}Mg radiactivo, la absorción comienza aproximadamente 1 hora después de la ingesta oral, se estabiliza después de 2-5 horas, y después desciende. Después de 6 horas, la absorción de Mg está completa aproximadamente al 80%.

Los estudios han demostrado que las sales inorgánicas de magnesio pueden tener una biodisponibilidad equivalente a las sales orgánicas de magnesio, dependiendo de la preparación (Firoz y Graber, 2001). Además, se ha demostrado que las sales de magnesio se convierten en cloruro de magnesio en el estómago (Seelig, 1989). El magnesio no absorbido (no captado por las células), debido a las altas cargas orales o la absorción ineficiente, puede causar varios efectos secundarios, incluyendo diarrea, acidez estomacal, náuseas y malestar estomacal.

Los productos actualmente disponibles que contienen magnesio para administración oral incluyen, por ejemplo, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, citrato de magnesio, lactato de magnesio, gluconato de magnesio, cloruro de magnesio, aspartato de magnesio, caprilato de magnesio, pidulato de magnesio y sulfato de magnesio. El magnesio administrado por vía intravenosa incluye, por ejemplo, sulfato de magnesio. Debe apreciarse que la administración oral de sales ácidas de magnesio, que generan ácidos relativamente fuertes en el estómago (por ejemplo, cloruro de magnesio y sulfato de magnesio) está limitada por la cantidad tolerable que se puede tomar, ya que puede causar acidez no tolerable en el estómago.

Para que el producto que contiene Mg sea terapéuticamente eficaz, debería ser capaz de liberar una forma de magnesio ionizado que pueda absorberse en las células para realizar sus funciones esenciales. Como se ha señalado anteriormente en el presente documento, el nivel de magnesio sérico no se correlaciona necesariamente con los niveles de magnesio celular y, por lo tanto, la identificación de una complementación con Mg eficaz debe determinarse por su captación celular. Dado que el magnesio no tiene un tejido diana específico, su biodisponibilidad no se puede evaluar directamente. Por lo tanto, otros parámetros tales como la retención, la absorción y la excreción urinaria se utilizan como una medida de la biodisponibilidad oral de magnesio. La administración intravenosa de magnesio se considera biodisponible al 100%.

Se han realizado varios estudios independientes para evaluar la absorción de diferentes formas de complementos de magnesio administrados por vía oral. Sin embargo, en la técnica se encuentran datos contradictorios con respecto a las tasas de absorción de magnesio en función de la formulación de complemento.

Las cápsulas de óxido de magnesio se absorbieron mejor que los comprimidos de magnesio-L-aspartato HCL según se midió por la excreción urinaria de magnesio, mientras que los niveles de magnesio en plasma se mantuvieron sin cambios (Muhlbauer et al., 1991). La preparación de óxido de magnesio mejoró el magnesio sérico en aquellos con niveles séricos basales bajos, pero no en aquellos con niveles séricos normales/altos, en un estudio de la absorción

- de magnesio en sujetos que recibieron dietas enriquecidas con magnesio seguidas de óxido de magnesio o fosfato de magnesio más óxido (Altura et al., 1994). La superioridad de la absorción de óxido de magnesio sobre el glicerofosfato de magnesio se observó en pacientes con malabsorción inducida por el intestino delgado acortado (Ross et al., 2001). Otro estudio mostró que el MgO fue significativamente menos absorbido que una cantidad comparable de citrato de Mg, según se midió por la excreción urinaria cuatro horas después de la carga (Lindberg et al., 1990). En otro estudio, el MgO mostró un aumento de la excreción urinaria en comparación con una cantidad comparable de MgCl₂, lactato de Mg y aspartato de Mg (Firoz y Graber, 2001). Sin embargo, en otros estudios (Schuette et al., 1993 y Schuette et al., 1994) no se observaron diferencias significativas entre las ingestas de MgO en comparación con el diglicinato de Mg.
- 10 Aún otro estudio comparó la administración de MgAc en cápsulas de gelatina con respecto a cloruro de magnesio en cápsulas con recubrimiento entérico. La menor absorción de las cápsulas con recubrimiento entérico se atribuyó a la exposición de 3-5 horas necesaria para liberar completamente el contenido de la cápsula, lo que redujo el área de absorción del intestino delgado a la que se expone el Mg (Fine et al., 1991).
- 15 Un estudio sobre ganado informó que el tamaño de partícula del MgO afecta a su absorción, un fenómeno que podría explicar los resultados conflictivos sobre la absorción de MgO (Xin et al., 1989).
- Se han ideado varios medios para superar la absorción deficiente de MgO. Se hicieron esfuerzos para utilizar pequeñas partículas de MgO, sin embargo, se ven obstaculizados por la tendencia de las partículas de óxido de magnesio a aglomerarse fuertemente. Los aglomerados resultantes requieren una alta fuerza de cizallamiento para la repulverización en el momento de la incorporación en preparaciones absorbibles y, por lo tanto, afectan adversamente a otros ingredientes en cualquier preparación planificada.
- 20 El presente inventor descubrió que una forma especial de óxido de magnesio es útil para superar, no solo los problemas de aglomeración, sino que también proporciona una biodisponibilidad potenciada del magnesio.
- El óxido de magnesio, también conocido como la periclasa mineral, puede formarse por calcinación a altas temperaturas del carbonato de magnesio (Liu et al, 1997), por descomposición térmica del cloruro de magnesio (Jost et al. 1997), o por deshidratación de hidróxido de magnesio.
- 30 La deshidratación del hidróxido de magnesio (también denominado en la técnica como brucita) para formar óxido de magnesio y agua se ha estudiado ampliamente en la técnica (Meyer y Yang, 1962; Barnes y Ernst, 1963; Aranovich y Newton, 1996; L'vov et al., 1998).
- 35 Se ha demostrado que esta reacción se produce en condiciones definidas de presión-temperatura (véase, por ejemplo, Schramke et al., 1982; y la correspondiente Figura 1 de la Técnica Anterior, que se analiza adicionalmente más adelante en el presente documento).
- 40 Schramke et al. (1982) usaron un método para medir los cambios de volumen de las muestras encapsuladas durante la experimentación del equilibrio de brucita-periclasa, para evitar problemas de enfriamiento. Los resultados concuerdan con los datos obtenidos a partir de técnicas termoquímicas, como se refleja en la Figura 1 de la Técnica anterior. En particular, la curva para la deshidratación de brucita y la curva para la hidratación de periclasa no muestran los mismos valores.
- 45 Meyer y Yang (1962) informaron que la curva de deshidratación obtenida por enfriamiento de temperatura, y la curva de hidratación obtenida por enfriamiento de presión están separadas aproximadamente 40 °C a presiones elevadas. Propusieron que la diferencia entre las 2 curvas se debe a la formación de una fase intermedia, correspondiente a una periclasa distorsionada que se rehidrata rápidamente durante el enfriamiento.
- 50 Barnes y Ernst (1963) investigaron el equilibrio de la brucita periclasa a presiones de hasta 2 kbar utilizando recipientes a presión hidrotermales de sellado en frío con agua como medio de presión. En su estudio, desarrollaron dos procedimientos para evitar confundir los efectos de una reacción inversa durante el enfriamiento.
- 55 Johnson y Walker (1993) determinaron con precisión el equilibrio de deshidratación de brucita de 1 a 15 GPa. El enfoque adoptado fue una combinación de análisis térmico diferencial (DTA) y experimentos de enfriamiento. Los experimentos de enfriamiento se interpretan de manera más fiable que en otros estudios porque los gradientes térmicos causan la migración difusiva de periclasa y H₂O a diferentes regiones de la carga experimental. Esta separación facilita el enfriamiento de la periclasa en experimentos fuera del campo de estabilidad de la brucita. En

los experimentos de enfriamiento, las muestras se llevaron a la presión y temperatura deseadas, se mantuvieron allí durante 30 minutos y luego se enfriaron apagando la alimentación del horno. La Figura 2 de la Técnica anterior presenta un diagrama de fases determinado experimentalmente para la deshidratación de brucita determinada mediante análisis térmico diferencial (círculos), y técnicas de enfriamiento (cuadrados), y además presenta una interfaz en la que el hidróxido de magnesio y el óxido de magnesio eran estables (cuadrados de color blanco), y temperaturas en las que tanto la brucita como la periclusa se mantuvieron estables (cuadrados semisombreados).

Los experimentos y datos adicionales de Yamaoka et al., 1970; Irving et al., 1977; Kanzaki, 1991; y Leinenweber et al., 1991, han demostrado resultados similares (véanse, Johnson y Walker, 1993).

Ball y Taylor (1961) han estudiado el proceso de deshidratación de brucita con respecto a periclusa utilizando mediciones de rayos X, y encontraron que este proceso involucra una formación de intermediario de tipo espinela, que dio reflexiones "extra", y se obtuvo cuando se calentó un cristal de brucita puro en aire a 800 °C durante 45 minutos. Ball y Taylor han sugerido que durante la formación de periclusa, se desarrollan regiones donante y aceptora en el cristal de brucita, y que la reacción se produce no por la pérdida de iones hidroxilo, sino por la ganancia de cationes y la pérdida de protones. Los cationes formados migran a las regiones donantes, y sus iones hidroxilo proporcionan todo el oxígeno para el agua que se forma, como se muestra en la Figura 3 de la Técnica anterior. Ball y Taylor han asumido que el intermedio de tipo espinela formado tiene una fórmula molecular de $Mg_3O_4H_2$, que corresponde a una molécula de agua a la que 3 moléculas de MgO se someten a complejación para formar un tipo de hidrato.

Ahdjoudj y Minot (1998) describen cálculos Hartree-Fock periódicos *ab initio* de moléculas de agua en MgO y enseñan que la molécula de agua no se disocia en MgO y se adsorbe en paralelo a la superficie, con la interacción principal en lo que se refiere al Mg de superficie y el par de electrones p-orbital del agua.

Se han propuesto en la técnica medios para proporcionar magnesio al cuerpo humano como un complemento. A pesar de la capacidad de los complementos de magnesio existentes para aumentar los niveles de magnesio en cierta medida, existe una necesidad considerable de una composición mejorada que contenga magnesio, capaz de mejorar la captación de magnesio en los seres humanos. La presente invención satisface estas necesidades debido a la biodisponibilidad mejorada de una forma de hidrato específica de óxido de magnesio, y también proporciona beneficios para la salud.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención, en algunas formas de realización de la misma, se refiere al campo de los productos complementarios, y más particularmente, a los productos que contienen magnesio (Mg), para su uso como complementos de magnesio para proporcionar una biodisponibilidad mejorada de magnesio en los seres humanos. En particular, la presente invención se refiere a una composición de acuerdo con las reivindicaciones que incluye una forma de hidrato de óxido de magnesio, representada como $MgO \cdot (H_2O)_n$, a una concentración que varía del 10-95% en peso (% en peso), donde n es cualquier valor de 0,1 a 2. El inventor descubrió que una forma especial de óxido de magnesio es útil para superar, no solo los problemas de aglomeración, sino también para proporcionar una mejor biodisponibilidad del magnesio.

De acuerdo con las formas de realización preferidas de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir la deficiencia de magnesio en seres humanos y no humanos, comprendiendo el método administrar por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones que comprende una cantidad eficaz de una forma de hidrato especial de óxido de magnesio, que se representa en el presente documento como óxido de magnesio hidrato $MgO \cdot (H_2O)_n$, extraído del Mar Muerto (Israel).

La presente descripción también se refiere al uso de un óxido de magnesio hidrato de la forma $MgO \cdot (H_2O)_n$, donde n = 0,1 a 2, en la fabricación de un complemento de magnesio.

De acuerdo con algunas formas de realización de la descripción, la composición de tipo óxido de magnesio se selecciona del grupo que consiste en MgO, $Mg(OH)_2$ y $MgO \cdot (H_2O)_n$, en la que n es cualquier valor de 0,1 a 2.

De acuerdo con otras formas de realización de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de magnesio elemental que varía de 50 mg/día a 2000 mg/día.

Según algunas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica es una composición de forma de dosificación unitaria para administración oral y se formula en forma de sobres, píldoras, pastillas, cápsulas, comprimidos, gomas de mascar y cualquier otra composición masticable, núcleos de grageas o unidades discretas (por ejemplo, envasadas por separado) de polvo, gránulos o suspensiones o soluciones en agua o medios no acuosos.

Además, en la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones, caracterizada por que es capaz de generar iones de magnesio libres de al menos el 50% de su contenido de magnesio en condiciones fisiológicas de un estómago humano durante un periodo de tiempo que es equivalente a un tiempo de retención de la composición en un estómago humano.

En otras formas de realización, la invención proporciona una composición de tipo óxido de magnesio para su uso en la complementación de magnesio a un sujeto de acuerdo con las reivindicaciones. Dicho uso consiste en administrar por vía oral al sujeto al menos una dosificación unitaria que proporcione una cantidad eficiente de una composición de tipo óxido de magnesio suficiente para mejorar la biodisponibilidad del magnesio $[Mg^{2+}]$.

También se describe un método para determinar una concentración de magnesio para producir un efecto fisiológico. En algunas formas de realización, la concentración de magnesio se mide después del ayuno en fluidos biológicos seleccionados de sangre, suero y plasma. En formas de realización relacionadas, la concentración de magnesio intracelular $[Mg^{2+}]$, se mide en células epiteliales sublinguales a través de la dispersión de rayos X.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Algunas formas de realización de la invención se describen en el presente documento, a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos. Con referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se subraya que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y con fines de análisis ilustrativo de las formas de realización de la invención. A este respecto, la descripción tomada con los dibujos hace evidente para los expertos en la técnica cómo se pueden poner en práctica las formas de realización de la invención. Los dibujos son ilustrativos y no están necesariamente a escala.

En los dibujos:

La Figura 1 (Técnica anterior, tomada de Schramke et al. (1982; anteriormente)) presenta un diagrama de fases determinado experimentalmente para la deshidratación de brucita, en el que las figuras de color negro representan la transición de brucita a periclase, y las figuras de color blanco representan la transición de periclase a brucita, y en el que los círculos representan datos determinados por Schramke et al. (1982; anteriormente, indicado como "este estudio"), los triángulos representan datos determinados por Barnes y Ernst (1963; anteriormente), y los cuadrados representan datos determinados por Irving et al. (1977; anteriormente). El área sombreada representa la extrapolación de los criterios de valoración del soporte de 8,1 kbar de este estudio. La línea continua es la curva de equilibrio extrapolada desde el punto de partida a 8,0 kbar y 800 °C.

La Figura 2 (Técnica anterior tomada de Johnson y Walker, 1993 (anteriormente)) presenta un diagrama de fases determinado experimentalmente para la deshidratación de brucita en el que los círculos representan datos determinados por análisis térmico diferencial, los cuadrados representan datos determinados usando técnicas de enfriamiento, los cuadrados de color blanco indican una interfaz en la que el hidróxido de magnesio y el óxido de magnesio eran estables, los cuadrados semipunteados representan temperaturas a las que tanto la brucita como la periclase eran estables, y los signos de más son un límite de fase teórico calculado utilizando dinámica molecular.

La Figura 3 (Técnica anterior tomada de Ball y Taylor (1961; anteriormente)) presenta una representación esquemática de las regiones donante y aceptora, que muestra la migración de iones en direcciones opuestas y la expulsión de agua de la región donante, durante la transformación de brucita en periclase.

La Figura 4 presenta una imagen óptica de un cristal de una composición que contiene magnesio de acuerdo con algunas formas de realización de la presente invención.

Las Figuras 5A-C presentan imágenes de un ensayo de disolución que prueba la disolución de diversas muestras que contienen magnesio. La Figura 5A muestra la configuración experimental, con una muestra que contiene $MgO/MgO \cdot (H_2O)_n$ en el centro del matraz. Las Figuras 5B y 5C muestran las muestras que contienen citrato de magnesio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Antes de explicar al menos una forma de realización de la invención en detalle, debe entenderse que la invención no está necesariamente limitada en su aplicación a los detalles expuestos en la siguiente descripción o ilustrados por los Ejemplos. La invención es capaz de diversas alternativas a las formas de realización o de ponerse en práctica o realizarse de diversas maneras.

5

En una búsqueda de una fuente de magnesio eficaz que pueda usarse de manera eficiente por vía oral como un complemento que contiene magnesio, se descubrió que las sales de óxido de magnesio, por ejemplo, del Mar Muerto (Israel), presentan efectos farmacológicos mejorados, particularmente en términos de captación celular (absorción intracelular) y, por lo tanto, presentan un rendimiento superior, en comparación con otros complementos que contienen Mg actualmente disponibles.

10

Más particularmente, se descubrió que los productos que contienen sales únicas de óxido de magnesio del Mar Muerto presentan una disolución mejorada y, en consecuencia, una generación mejorada de iones Mg^{2+} , en condiciones ácidas. En paralelo, se descubrió que la administración oral de productos que contienen estas sales de óxido de magnesio específicas da como resultado niveles elevados de magnesio [Mg^{2+}]; intracelular, que no se observaron cuando se usaron otros productos que contenían magnesio.

15

A lo largo de todo el presente documento, la expresión "producto que contiene Mg" incluye cualquier composición, formulación, forma de dosificación unitaria, y similares, que comprende una forma de magnesio que es capaz de liberar iones Mg^{+2} .

20

En el ámbito más amplio de la invención, los productos que contienen magnesio descritos en el presente documento comprenden una forma de óxido de magnesio hidrato, preferiblemente del Mar Muerto. Sin quedar ligado a la teoría, el inventor formuló la hipótesis t, con referencia a las sales de magnesio del Mar Muerto, de que las condiciones climáticas extremas de esta región tienen un impacto en la formación de tal forma única y específica de óxido de magnesio que presenta patrones de polvo de rayos X característicos de una forma de hidrato de MgO (véase, Ball y Taylor, 1961, anteriormente). Esta forma de hidrato de óxido de magnesio es un polvo fino, ligeramente de color gris. De acuerdo con las formas de realización preferidas, este óxido de magnesio hidrato se toma, tal cual, del Mar Muerto y se usa en una forma no procesada. Si bien tal compuesto hidrato puede fabricarse de forma sintética para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, es mucho más costoso prepararlo de esta manera.

25

30

De acuerdo con los estudios analizados en la sección de Antecedentes anteriormente en el presente documento y resumida en las Figuras 1 y 2, los expertos en la técnica pueden obtener una forma de hidrato de óxido de magnesio. Las Figuras 1 y 2 demuestran que la transición brucita \leftrightarrow periclasa implica tres fases posibles: óxido de magnesio (MgO; periclasa), agua, e hidróxido de magnesio ($Mg(OH)_2$; brucita). La curva expresa las condiciones en las que el hidróxido de magnesio libera la molécula de agua (H_2O) y, por lo tanto, representa el punto donde se puede formar una forma de hidrato de óxido de magnesio monohidrato (antes de la formación de fases separadas de MgO y agua).

35

40

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de algunas formas de realización de la presente invención, se proporciona una composición de acuerdo con las reivindicaciones que comprende:

45

MgO, a una concentración que varía del 0 al 99 por ciento en peso (% en peso);
 $Mg(OH)_2$, a una concentración que varía del 0 al 99 % en peso; y
 $MgO \cdot (H_2O)_n$, a una concentración que varía del 1 al 100 % en peso, en la que n es cualquier valor de 0,1 a 2.

Por lo tanto, la composición descrita comprende una forma de hidrato de óxido de magnesio, que se representa en el presente documento como $MgO \cdot (H_2O)_n$. Las frases "forma de hidrato de óxido de magnesio" y "un óxido de magnesio hidrato", y cualquier otra desviación de estas frases, se usan en el presente documento de manera intercambiable con respecto a $MgO \cdot (H_2O)_n$.

50

$MgO \cdot (H_2O)_n$ incluye una forma de óxido de magnesio que está en un complejo con una molécula o moléculas de agua, en la relación estequiométrica indicada ($MgO:H_2O = 1:n$).

55

Sin quedar limitado por ninguna teoría particular en cuanto a la naturaleza específica de esta complejación, se supone que una o más moléculas de agua se adsorben a la superficie de una o más moléculas de óxido de magnesio a través de fuerzas electrostáticas.

Por lo tanto, por ejemplo, cuando n equivale a 1, $MgO \cdot (H_2O)_n$ es una forma de monohidrato de óxido de magnesio, lo que significa que una molécula de MgO está en complejo con una molécula de agua y, cuando se toma como un cristal, significa que cada molécula de MgO en el cristal interactúa con una molécula de agua.

5

Cuando n equivale a 2, $MgO \cdot (H_2O)_n$ es una forma de dihidrato de óxido de magnesio, lo que significa que una molécula de MgO está en complejo con dos moléculas de agua y, cuando se toma como un cristal, significa que cada molécula de MgO en el cristal interactúa con dos moléculas de agua.

10 Cuando n equivale, por ejemplo, a 1,5, $MgO \cdot (H_2O)_n$ es una forma de hidrato de óxido de magnesio, en la que 2 moléculas de MgO están en complejo con 3 moléculas de agua y, cuando se toma como un cristal, significa que las moléculas de MgO y agua en la estructura cristalina están dispuestas en una estructura compuesta por grupos de 2 moléculas de MgO y 3 moléculas de agua.

15 Cuando n es menor de uno, $MgO \cdot (H_2O)_n$ es una forma de hidrato de óxido de magnesio en la que varias moléculas de MgO están en complejo con una molécula de agua y, cuando se toma como un cristal, significa que las moléculas de MgO y de agua en la estructura cristalina están dispuestas en una estructura compuesta por grupos de varias moléculas de MgO y un número inferior respectivo de moléculas de agua.

20 Como ejemplos no limitantes, cuando n es 0,66, significa que 2 moléculas de agua están en complejo con 3 moléculas de MgO y cuando n es 0,33, significa que una molécula de agua está en complejo con 3 moléculas de MgO .

En algunas formas de realización, n varía de 0,3 a 1, y puede ser, por ejemplo, 0,3, 0,33, 0,4, 0,5, 0,66, 0,75, 0,8 o 1.

25 Sin embargo, también se contemplan valores de n de 1,2, 1,33, 1,5, 1,66, 1,75, 1,8, 2.

A lo largo de todo el presente documento, MgO también se denomina en el presente documento de manera intercambiable como óxido de magnesio o periclasa, y se refiere a una forma no hidratada de óxido de magnesio, a menos que se indique otra cosa.

30

A lo largo de todo el presente documento, $Mg(OH)_2$ también se denomina en el presente documento de manera intercambiable como hidróxido de magnesio, dihidróxido de magnesio y brucita.

La composición descrita en el presente documento comprende al menos el 10 por ciento en peso (% en peso) de $MgO \cdot (H_2O)_n$.

35

La composición comprende $MgO \cdot (H_2O)_n$ a una concentración en el intervalo de al menos el 10 % en peso a al menos el 95 % en peso de un peso total de la composición.

40 La composición comprende una mezcla de $MgO \cdot (H_2O)_n$, en cualquiera de las concentraciones descritas en el presente documento, y uno o ambos de MgO y $Mg(OH)_2$.

En algunas formas de realización, la composición comprende del 10 al 90 % en peso de uno o ambos de MgO y $Mg(OH)_2$, y el resto es $MgO \cdot (H_2O)_n$.

45

En algunas formas de realización, la composición comprende del 20-80 % en peso de uno o ambos de MgO y $Mg(OH)_2$, y el resto es $MgO \cdot (H_2O)_n$.

En algunas formas de realización, la composición comprende del 30-70 % en peso de uno o ambos de MgO y $Mg(OH)_2$, y el resto es $MgO \cdot (H_2O)_n$.

50

En algunas formas de realización, la composición comprende del 40-60 % en peso de uno o ambos de MgO y $Mg(OH)_2$, y el resto es $MgO \cdot (H_2O)_n$.

55 En algunas formas de realización, la composición comprende el 50 % en peso de uno o ambos de MgO y $Mg(OH)_2$, y el 50 % en peso $MgO \cdot (H_2O)_n$.

En algunas formas de realización, la composición está en forma de polvo, que comprende una pluralidad de partículas.

En algunas formas de realización, las partículas tienen un tamaño promedio que es de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1,5 mm.

- 5 En algunas formas de realización, al menos el 50%, o al menos el 60%, o al menos el 70%, de las partículas tienen un tamaño de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,6 mm (malla 30-60).

- 10 En algunas formas de realización, la composición está caracterizada por un área superficial de aproximadamente 30 m²/gramo a aproximadamente 40 m²/gramo, o de aproximadamente 32 m²/gramo a aproximadamente 38 m²/gramo, o de aproximadamente 34 m²/gramo a aproximadamente 36 m²/gramo, o puede ser igual a aproximadamente 35 m²/gramo. En algunas formas de realización, el área superficial se determina mediante mediciones BET.

- 15 En algunas formas de realización, la composición es un polvo de flujo libre, caracterizado por una densidad aparente inferior a 1 gramo/ml (por ejemplo, de 0,90 gramos/ml).

En formas de realización particulares de la invención, la composición puede comprender además al menos un ingrediente adicional seleccionado del grupo que consiste en (a) vitaminas solubles en agua, y (b) vitaminas solubles en grasa.

- 20 De acuerdo con un aspecto de algunas formas de realización, la composición comprende una cantidad terapéutica de vitamina B₆.

En otras formas de realización de la presente invención, la composición comprende cantidades terapéuticas de vitamina E y vitamina D.

- 25 Se pueden usar diversos procesos conocidos por los expertos en la técnica para preparar la composición como se describe en el presente documento. Los procesos ejemplares se describen en el Ejemplo 1 en la sección de Ejemplos a continuación.

- 30 La composición como se describe en el presente documento, está caracterizada por características farmacológicas mejoradas y, por lo tanto, puede formularse ventajosamente en una composición farmacéutica.

De acuerdo con un aspecto de algunas formas de realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la composición como se describe en el presente documento.

- 35 Como se usa en el presente documento, una "composición farmacéutica" o "medicamento" se refiere a una preparación de uno o más de los compuestos o composiciones que comprenden dos o más compuestos como se describe en el presente documento, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables y adecuados.

- 40 El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto o una composición que comprende dos o más compuestos, como se describe en el presente documento, a un sujeto.

- 45 El término "principio activo" se refiere a un compuesto, o una composición que comprende dos o más compuestos, como se describe en el presente documento, que es responsable de un efecto biológico.

Los términos "vehículo fisiológicamente aceptable" y "vehículo farmacéuticamente aceptable" que se pueden usar indistintamente, se refieren a un vehículo o un diluyente que no causa una irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades de la composición administrada.

- 50 En el presente documento, el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un principio activo. Los ejemplos de excipientes, sin limitación, incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

- 55 Las técnicas para la formulación y administración de principios activos se conocen bien en la técnica. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional, opcionalmente, pero no necesariamente, usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los compuestos o composiciones en

preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. La dosificación puede variar según la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. El médico individual puede elegir la formulación exacta, la vía de administración y la dosificación en función del estado del paciente (véase, por ejemplo, Fingl y Woodbury, 1975).

5

La composición farmacéutica está formulada para administración oral.

Las composiciones para administración oral incluyen polvos o gránulos, cápsulas o comprimidos, suspensiones o soluciones en agua o medios no acuosos, sobres, píldoras, pastillas. Pueden ser deseables espesantes, diluyentes, 10 saporíferos, auxiliares de dispersión, emulsionantes o aglutinantes.

La cantidad de una composición que se va a administrar dependerá, por supuesto, del sujeto que se trate, la gravedad de la afección, la forma de administración, el criterio del médico que prescribe, etc.

15 La composición farmacéutica puede comprender además agentes farmacéuticamente activos o inactivos adicionales. Dichos agentes pueden ser, por ejemplo, vitaminas, hormonas, conservantes, factores de crecimiento, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se formula como una forma de dosificación unitaria 20 para administración oral.

Como se usa en el presente documento y en la técnica, la frase "forma de dosificación" describe una forma física final de un principio activo para el consumo por parte de un sujeto. La frase "forma de dosificación unitaria" describe unidades físicamente discretas, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo, en el 25 presente documento la composición descrita, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente, excipiente, agentes activos o no activos adicionales o una combinación de los mismos, como se describe en el presente documento.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica descrita en el presente documento se formula, por 30 ejemplo, en forma de sobres, píldoras, pastillas, cápsulas, comprimidos, gomas de mascar y cualquier otra composición masticable, núcleos de grageas o unidades discretas (por ejemplo, envasadas por separado) de polvo, gránulos o suspensiones o soluciones en agua o medios no acuosos.

Las preparaciones farmacológicas para su uso oral se pueden hacer moliendo la composición como se describe en 35 el presente documento, opcionalmente mientras se usa un excipiente sólido, y procesando la composición o mezcla de gránulos, después de añadir los auxiliares adecuados si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

Los núcleos de grageas están dotados de recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar 40 soluciones concentradas de azúcar que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, dióxido de silicio, dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de las grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis activas.

45 Las composiciones farmacéuticas, que se pueden usar por vía oral, incluyen cápsulas de ajuste a presión fabricadas de HPMC o gelatina, así como cápsulas blandas y selladas fabricadas de HPMC o gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los principios activos mezclados con una carga, tal como la lactosa o dióxido de silicio, aglutinantes tales como almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, el principio activo puede disolverse o 50 suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Opcionalmente, las formulaciones para administración oral incluyen además un recubrimiento protector, destinado a proteger o ralentizar la degradación enzimática de la preparación en el tracto GI.

55 Las formas de dosificación unitaria de la composición de acuerdo con las presentes formas de realización pueden presentarse, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador, tal como un kit aprobado por la FDA (la U.S. Food and Drug Administration), que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen la composición como se describe en el presente documento. El envase o dispositivo dispensador puede, por ejemplo, comprender una lámina de metal o plástico, tal como, pero sin limitación, un envase blíster. El envase o dispositivo

dispensador puede estar acompañado de instrucciones para administración. El envase también puede ir acompañado de un aviso asociado con el recipiente en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma de las composiciones para administración humana. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para fármacos con receta o un prospecto de producto aprobado.

Las formas de dosificación unitaria que comprenden la composición como se describe en el presente documento pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para su uso como complemento de magnesio, como se describe con más detalle en el presente documento a continuación.

De acuerdo con algunas formas de realización, la forma de dosificación unitaria se identifica (por ejemplo, en las instrucciones de administración mencionadas anteriormente) para su uso una o dos veces al día, opcionalmente una vez al día.

De acuerdo con algunas formas de realización, la forma de dosificación unitaria se identifica (por ejemplo, en las instrucciones de administración mencionadas anteriormente) para su uso de tal manera que una dosis diaria consista en una o dos unidades de la forma de dosificación unitaria, y opcionalmente una unidad de la forma de dosificación unitaria.

De acuerdo con algunas formas de realización, la forma de dosificación unitaria se identifica (por ejemplo, en las instrucciones de administración mencionadas anteriormente) para su uso antes de acostarse.

En algunas formas de realización, la forma de dosificación unitaria comprende una cantidad de la composición como se describe en el presente documento que es equivalente a una cantidad de magnesio elemental de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 300 a 800 mg, o de aproximadamente 400 a 600 mg, o es de aproximadamente 520 mg. Se contempla cualquier valor intermedio dentro de los intervalos indicados.

En el presente documento, el término "equivalente a una cantidad de magnesio elemental" se refiere a la cantidad de material (en peso) a la que contribuye el elemento de magnesio solo, excluyendo cualquier otro elemento en la composición.

En una forma de realización particular, la forma de dosificación unitaria comprende vitamina B₆ en una cantidad de 2 a 30 mg, más preferiblemente de 5 a 10 mg, y mucho más preferiblemente de 10 mg.

Una forma de dosificación unitaria de la composición de acuerdo con las presentes formas de realización particulares comprende además vitamina D₃ en una cantidad de 400 a 4000 UI, en otras palabras, de 10 a 100 µg, más preferiblemente de 400 a 1000 UI (10-25 µg).

En una forma de realización particular adicional, la forma de dosificación unitaria comprende vitamina E en una cantidad de 10 a 200 mg, más preferiblemente de 20 a 100 mg, y mucho más preferiblemente 50 mg.

Opcionalmente, una forma de dosificación unitaria está diseñada para facilitar la división de una forma de dosificación unitaria en dos formas de dosificación de media unidad. Por ejemplo, una píldora, comprimido o pastilla pueden ranurarse para que se rompan fácilmente por la mitad.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica descrita en el presente documento, o las formas de dosificación unitaria descritas en el presente documento, se envasan en material de envasado y se identifican para su uso como complementos de magnesio, y/o en el tratamiento de un sujeto que necesita un complemento de magnesio.

Una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica libera un principio o agente activo en el estómago (desde donde el agente puede absorberse después de pasar a los intestinos) hasta el final del tiempo de retención gástrica, siempre que la forma de dosificación sea capaz de liberar continuamente un agente activo durante tal periodo de tiempo.

Sin embargo, debe apreciarse que el tiempo durante el cual el agente activo se absorbe en el cuerpo puede ser más

largo que el tiempo de retención gástrica, ya que la absorción del agente en el cuerpo puede continuar durante un periodo de tiempo significativo cuando la forma de dosificación (o la porción restante de la forma de dosificación) está en los intestinos. La duración del periodo de tiempo durante el cual se produce la absorción después de que la forma de dosificación haya salido del estómago dependerá de diversos factores, tal como la longitud de la "ventana de absorción" y la velocidad a la que el contenido intestinal pasa a través de los intestinos.

Cuando se administra por vía oral una composición farmacéutica de acuerdo con las presentes formas de realización, ésta libera iones de magnesio libres en el estómago.

10 Por "iones de magnesio libres" se entiende iones Mg^{2+} que no están en complejo o unidos de otra manera a otro resto (como en el caso de, por ejemplo, citrato de magnesio o MgO).

Se supone que, en condiciones de un estómago humano, los iones de magnesio libres se generan por conversión de la sal de magnesio administrada en una sal de cloruro de magnesio, que se disuelve completamente en el entorno acuoso y, por lo tanto, genera los iones de magnesio libres.

En algunas formas de realización, la forma de dosificación unitaria de la composición farmacéutica como se describe en el presente documento está caracterizada por que es capaz de generar iones de magnesio libres en condiciones fisiológicas de un estómago humano, en una cantidad que es al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, o al menos el 90%, e incluso el 100% de su contenido de magnesio.

En algunas formas de realización, la generación de iones de magnesio en el estómago se efectúa durante un periodo de tiempo que es equivalente a un tiempo de retención de la composición farmacéutica en un estómago humano.

En algunas formas de realización, dicho periodo de tiempo varía de 30 minutos (0,5 horas) a 6 horas.

Se ha demostrado la capacidad de una composición farmacéutica ejemplar de acuerdo con algunas formas de realización de la presente invención para disolverse en una solución acuosa ácida y generar de este modo iones de magnesio libres (véase el Ejemplo 2 en la sección de Ejemplos a continuación).

En algunas formas de realización, una forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento está caracterizada por que genera iones de magnesio libres en una cantidad que es al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70% o al menos el 80% de su contenido de magnesio, cuando se disuelve en una solución acuosa ácida durante 45 minutos a temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, la solución acuosa ácida es una solución 0,1 N de HCl que es equivalente a la acidez de un estómago.

Algunas formas de realización de la presente invención se basan, por lo tanto, en los hallazgos de que las composiciones que comprenden óxido de magnesio y/o una forma de hidrato de óxido de magnesio como se describe en el presente documento y/o hidróxido de magnesio, incluyendo las composiciones farmacéuticas que contienen o consisten en dichas composiciones, se caracterizan por una alta velocidad de disolución y el nivel en una solución acuosa, en la que se liberan iones de magnesio libres. Sin quedar ligado a ninguna teoría particular, se sugiere que la alta velocidad de disolución y el nivel de tales composiciones se atribuye al alto nivel de captación celular de magnesio, que puede representarse como el valor $[Mg^{2+}]_i$, que es resultado de la administración por vía oral de composiciones que contienen una sal de tipo óxido de magnesio como se describe en el presente documento.

De acuerdo con un aspecto de algunas formas de realización de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica para administración oral, que comprende una sal de tipo óxido de magnesio, que incluye MgO y/o $Mg(OH)_2$ y $MgO \cdot (H_2O)_n$, en la que n es cualquier valor de 0,1 a 2, como se describe en el presente documento.

En algunas formas de realización, una composición de este tipo está caracterizada por que es capaz de generar iones de magnesio libres de al menos el 50% de su contenido de magnesio en condiciones fisiológicas de un estómago humano, como se describe en el presente documento.

En algunas formas de realización, una composición de este tipo está caracterizada por que puede genera iones de

magnesio libres de al menos el 50% de su contenido de magnesio cuando se disuelve en una solución acuosa ácida, como se describe en el presente documento, durante 45 minutos a temperatura ambiente.

En algunas de estas formas de realización, la sal de tipo óxido de magnesio comprende una mezcla de MgO y $MgO \cdot (H_2O)_n$, como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, comprende una mezcla de MgO y $Mg(OH)_2$. En algunas formas de realización, comprende una mezcla de MgO , $Mg(OH)_2$ y $MgO \cdot (H_2O)_n$.

Preferiblemente, la composición tiene un área de superficie BET que varía de $30 \text{ m}^2/\text{gramo}$ a $40 \text{ m}^2/\text{gramo}$.

10

En algunas de estas formas de realización, una o más de las formas de dosificación unitaria de la composición farmacéutica se envasan en un material de envasado y se identifican para su uso como un complemento de magnesio y/o en el tratamiento de un sujeto que necesita complementos de magnesio.

15 Además, de acuerdo con las formas de realización de la presente invención, se proporciona un uso de una composición como se describe en el presente documento en la fabricación de un complemento de magnesio, que puede usarse opcionalmente como un medicamento para tratar a un sujeto que necesita un complemento de magnesio.

20 Además, de acuerdo con las formas de realización de la presente invención, se proporciona una composición o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que se identifica para su uso como un complemento de magnesio, y/o se identifica para su uso en el tratamiento de un sujeto que necesita un complemento de magnesio.

25 Además, de acuerdo con algunas formas de realización de la presente invención, se proporciona un complemento de magnesio que comprende cualquiera de las composiciones y composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento.

Además, de acuerdo con algunas formas de realización de la presente invención, se proporciona un método para tratar a un sujeto que necesita un complemento de magnesio, que se realiza administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

30 En algunas formas de realización, el método se realiza administrando por vía oral la composición o la composición farmacéutica.

En algunas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es tal que es equivalente a entre 50 y 2000 mg de magnesio elemental al día.

40 La cantidad terapéuticamente eficaces y el régimen dependen de la edad, el peso y el estado de salud del sujeto.

Por ejemplo, los sujetos generalmente sanos típicamente requieren una cantidad terapéuticamente eficaz de magnesio elemental que varía de 5 mg/kg de peso corporal/día a 10 mg/kg de peso corporal/día. Tal cantidad es responsable de mantener un nivel deseado de magnesio y/o de prevenir la deficiencia de magnesio o la hipomagnesemia.

Esta cantidad puede elevarse en sujetos generalmente sanos que experimentan grandes esfuerzos físicos, por ejemplo, por el ejercicio deportivo.

50 Esta cantidad puede elevarse en sujetos generalmente sanos que están bajo medicación, como se detalla en el presente documento.

Esta cantidad puede elevarse adicionalmente en sujetos generalmente sanos que fueron diagnosticados con deficiencia de magnesio, como se detalla en el presente documento.

55

Esta cantidad puede elevarse en sujetos que padecen una afección causada por deficiencia de magnesio, que causa deficiencia de magnesio y/o que puede tratarse por un nivel elevado de magnesio, como se detalla en el presente documento.

En algunas formas de realización, la administración se realiza una vez al día, sin embargo, puede efectuarse desde una vez hasta 4 veces al día.

Por "deficiencia de magnesio", se hace referencia al nivel de magnesio en suero, al nivel de magnesio celular y/o al nivel de magnesio óseo.

En cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento, la complementación con magnesio se refiere a mantener un nivel de magnesio deseado y/o prevenir la deficiencia de magnesio o la hipomagnesemia.

10 En cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento, tratar a un sujeto que necesita complementos de magnesio se refiere al tratamiento de sujetos que experimentan grandes esfuerzos físicos, como se describe en el presente documento, que toman medicamentos que generalmente causan deficiencia de magnesio, a los que se ha diagnosticado que padecen deficiencia de magnesio, y/o padecen una afección que está causada por la deficiencia de magnesio, que causa deficiencia de magnesio y/o que se puede tratar con un nivel elevado de magnesio, como se detalla en el presente documento.

Los sujetos ejemplares que pueden beneficiarse de un complemento de magnesio son aquellos que padecen una cualquiera o más de hipomagnesemia, enfermedad coronaria (CAD), insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus, síndrome metabólico, un excitabilidad muscular anormal, un trastorno convulsivo, un trastorno psiquiátrico, una anomalía de calcio y/o potasio, una intoxicación crónica, alcoholismo, abuso de drogas, desgaste renal, estrés, neurosis, un trastorno nervioso, un trastorno endocrino-metabólico, desnutrición, estreñimiento, preeclampsia, calambres en las piernas, parálisis cerebral, depresión, asma, una enfermedad cardiovascular, una cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, hipertensión, hipertensión inducida por el embarazo, ictus, enfermedad cerebrovascular, osteoporosis, abstinencia del alcohol, parto prematuro, fatiga, cálculos renales, piedras en el riñón, dolor de cabeza, migraña, mal de altura, síndrome premenstrual, fibromialgia, debilidad muscular, resistencia a la insulina, broncoespasmos, hiperlipidemia, prolapso de la válvula mitral y encefalopatía neonatal.

Los sujetos ejemplares que pueden beneficiarse del complemento de magnesio son seres humanos de cualquier edad o condición, incluidos fetos, bebés, adolescentes, adultos, ancianos, madres en periodo de lactancia y/o embarazadas, y pacientes sanos y/o enfermos.

Se espera que, durante la vigencia de una patente en desarrollo a partir de esta solicitud, se identifiquen muchas afecciones adicionales relevantes que están asociadas con la deficiencia de magnesio o que se pueden tratar con complementos de magnesio.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a $\pm 10\%$.

Los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "que tiene" y sus conjugados significan "incluyendo, pero sin limitación".

El término "que consiste en" significa "incluido y limitado a".

El término "que consiste esencialmente en" significa que la composición, el método o la estructura pueden incluir ingredientes, etapas y/o partes adicionales, pero solo si los ingredientes, etapas y/o partes adicionales no alteran materialmente las características básicas y novedosas de la composición, método o estructura reivindicada.

Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por ejemplo, el término "un compuesto" o "al menos un compuesto" puede incluir una pluralidad de compuestos, incluyendo mezclas de los mismos.

A lo largo de esta solicitud, varias formas de realización de esta invención pueden presentarse en un formato de intervalo. Debe entenderse que la descripción en formato de intervalo es meramente por conveniencia y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible en el alcance de la invención. Por consiguiente, debe considerarse que la descripción de un intervalo ha descrito específicamente todos los subintervalos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, se debe considerar que la descripción de un intervalo, tal como de 1 a 6, ha descrito específicamente subintervalos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., así como números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

Siempre que se indique un intervalo numérico en el presente documento, se pretende que incluya cualquier número citado (en fracción o entero) dentro del intervalo indicado. Las frases "que varía/varía entre" un primer número indicado y un segundo número indicado y "que varía/varía de" un primer número indicado "a" un segundo número indicado se usan en el presente documento de manera intercambiable y se pretende que incluyan el primer y 5 segundo números indicados y todos los números fraccionales y enteros entre los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "método" se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para realizar una tarea dada incluyendo, pero sin limitación, las maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos o desarrollados fácilmente a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos 10 conocidos por los expertos en la técnica química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" incluye anular, inhibir sustancialmente, ralentizar o invertir el avance de una afección, mejorar sustancialmente los síntomas clínicos o estéticos de una afección o prevenir sustancialmente la aparición de síntomas clínicos o estéticos de una afección.

15 Se aprecia que ciertas características de la invención, que se describen, por claridad, en el contexto de formas de realización separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única forma de realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que, por brevedad, se describen en el contexto de una única forma de realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada o 20 según sea adecuado en cualquier otra forma de realización descrita de la invención. Ciertas características descritas en el contexto de diversas formas de realización no deben considerarse características esenciales de estas formas de realización, a menos que la forma de realización sea inoperante sin esos elementos.

Diversas formas de realización y aspectos de la presente invención como se han definido anteriormente en el 25 presente documento y como se reivindica en la sección de reivindicaciones a continuación, encuentran apoyo experimental en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

30 Se hace referencia ahora a los siguientes ejemplos, que, junto con las descripciones anteriores, ilustran algunas formas de realización de la invención.

EJEMPLO 1

35 **Formulación que contiene $MgO \cdot (H_2O)_n$**

Caracterización:

Un polvo granular homogéneo y estable que contiene $MgO \cdot (H_2O)_n$ como producto complementario de MgO de alta 40 pureza, extraído del Mar Muerto, y $Mg(OH)_2$ obtenido de ICL Industrial Products (Beer-Sheva Israel), con especificaciones típicas de punto de fusión, tamaño de partícula, y analíticas, se utiliza para formular un producto que contiene magnesio como se describe en el presente documento.

Un ejemplo de tal polvo que contiene magnesio presenta las siguientes características:

45 Pureza de aproximadamente el 96,4 %;
 Pérdida en la ignición de aproximadamente el 31,0%;
 Densidad aparente de aproximadamente 0,90 gramos/ml;
 Cantidad residual de impurezas diferentes de magnesio de aproximadamente el 0,7%;
 50 Área superficial BET de aproximadamente 35 m²/gramo; y
 Una distribución de tamaño de partícula, según lo determinado por el Método de Difracción Láser, y que se expresa según la norma ASTM E 11-70 (1995), como se indica a continuación:
 ASTM +30 de malla (0,595 mm) - 8,0- 20,0%
 ASTM -30 +60 de malla (0,595-0,250 mm) - 60,0- 70,0%
 55 ASTM -60 +100 de malla (0,250-0,149 mm) - 5,0-25,0%
 ASTM -100 de malla (0,149 mm) - 1,0 - 8,0%
 Como se muestra en el presente documento, las partículas varían en tamaño pero presentan un d_{70} (tamaño de partícula promedio del 70% de los gránulos) de malla 30-60.

La Figura 4 presenta una fotografía representativa de una partícula que contiene magnesio granular, que muestra que tiene un color blanco gris.

Formulación:

- 5 Una forma de dosificación unitaria oral que contiene óxido de magnesio hidrato de la presente invención se prepara compactando un polvo como se describe en el presente documento, mezclado opcionalmente con principios activos adicionales y no activos, en comprimidos.
- 10 En un procedimiento ejemplar, los comprimidos se prepararon mediante compactación directa (tamaño de lote de 200 kg) usando una máquina de comprimidos Riva Piccola de 8 estaciones formateada con troqueles redondos de 11 mm estándar, hasta un peso de comprimido objetivo de 1000 mg \pm 3 %.
- Por lo tanto, una composición granular que contiene $Mg \cdot (H_2O)_n$, opcionalmente mezclado con $Mg(OH)_2$ y/o MgO
 15 (900 mg), celulosa microcristalina (200 mg), copovidona (50 mg) y crospovidona (0,0 - 20 mg) se mezcló en un mezclador de bajo cizallamiento durante cinco minutos. Después, se añadieron dióxido de silicio coloidal (5 mg) y opcionalmente estearato de magnesio (5 mg) y la mezcla resultante se mezcló durante dos minutos más. La mezcla final se pasó a través de un tamiz de 0,8 mm y el polvo obtenido se compactó en comprimidos usando la prensa Piccola, como se describe en el presente documento, a una fuerza aplicada de 20-22 kN.
- 20 Los comprimidos recubiertos se preparan aplicando un recubrimiento entérico, usando polímeros aceptables como Eudragit L-30 D-55, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de celulosa y Acryl-EZE®, para lograr una ganancia del 5% en peso del recubrimiento.
- 25 En un proceso ejemplar, los comprimidos se recubrieron con película usando una máquina de recubrimiento con ventilación lateral O'Hara LabCoat IIX equipada con una bandeja de recubrimiento de 15" y una boquilla de rociado de dos fluidos Schlick ABC. Las condiciones generales del proceso utilizadas fueron las siguientes:
- 30 Carga de comprimido (kg) 2,0;
 Contenido de sólidos en la suspensión de recubrimiento 12,5% p/p;
 Ganancia de peso objetivo 3% p/p;
 Temperatura del aire de entrada 60 °C;
 Velocidad de giro 15 rpm;
 Volumen de aire de entrada 255 m³·h⁻¹;
 35 Presión de aire de atomización 1,3 bar;
 Presión de aire del patrón 2,3 bar;
 Velocidad de pulverización 15 g·min⁻¹.
- Como alternativa, se formula una composición granular, que contiene $Mg \cdot (H_2O)_n$, opcionalmente mezclada con
 40 $Mg(OH)_2$ y/o MgO (900 mg), en cápsulas de HPMC o gelatina (por ejemplo, N.º 00), usando dióxido de silicio como excipiente, en una cantidad de hasta 5 mg por 1 gramo de composición (por 1 cápsula). Opcionalmente, una composición está formulada para contener al menos 50 mg de vitamina E, al menos 10 mg de vitamina B₆ y preferiblemente 400 UI de vitamina D₃.

45 EJEMPLO 2

Pruebas de disolución

- 50 La solubilidad de las cápsulas que contienen magnesio se probó en un ensayo realizado de acuerdo con las especificaciones de la USP. En este ensayo, se analizó la solubilidad de una diversidad de muestras que contenían magnesio en función de la sal/complejo de magnesio utilizado y el tipo de formulación.

- Se calentó un matraz de fondo redondo que contenía 100 ml de ácido clorhídrico 0,1 N (HCl), que es equivalente a la acidez estomacal, a 37 °C. Una muestra que contenía magnesio analizada se colocó dentro del matraz y se agitó
 55 a 75 rpm con un agitador mecánico. Después de 45 minutos, se midió la cantidad de magnesio disuelto por titulación con hidróxido de sodio (0,2 mol·dm⁻³).

Los resultados se presentan en la Tabla 1 a continuación y muestran que las cápsulas que contienen óxido de magnesio y/o un hidrato del mismo presentaron la solubilidad más alta de todos los tipos analizados, tanto en porcentaje, como el porcentaje de magnesio (en relación con la cantidad del magnesio elemental en la cápsula) y en una escala absoluta (de la cantidad de magnesio disuelto).

Tabla 1

Cantidad de magnesio que se disolvió (mg)	Porcentaje de magnesio disuelto según lo medido por el ensayo	Cantidad de magnesio elemental por unidad (mg)	Fuente de magnesio	Tipo de encapsulación	Nombre de la empresa
323	87%	370	MgO en polvo y/o una forma de hidrato del mismo	Cápsula, 625 mg	Naveh Pharma
158	63%	250	Citrato de magnesio	Cápsula	Solgar XXX
44	45%	98,6	Citrato de magnesio	Comprimido masticable	Diasporal

Las imágenes ópticas de las soluciones analizadas se muestran en las Figuras 5A-C. La Figura 5A muestra la configuración experimental; se puede ver una muestra de magnesio en el matraz central. La solución transparente es indicativa de la disolución completa. La Figura 5B muestra un primer plano de las cápsulas de Solgar, que contienen citrato de magnesio. La Figura 5C muestra un primer plano de los comprimidos masticables de Diasporal, que contienen citrato de magnesio.

Los ejemplos expuestos anteriormente se dan para proporcionar a los expertos en la técnica la divulgación y descripción de cómo fabricar y usar diversas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento, y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Una composición y/o un método descrito en el presente documento puede ser útil para los fines descritos en el presente documento, tales como mantener y/o mejorar en los seres humanos las afecciones de salud relacionadas con la deficiencia de magnesio.

El alcance de la invención debe interpretarse de acuerdo con la sustancia definida en las siguientes reivindicaciones.

REFERENCIAS

- Ahdjoudj J., Minot C. Adsorption of H₂O on metal oxides: a periodic ab-initio investigation. *Surface Science*. 1998; 402-404 (1-3):104-109
- Altura B.T., Wilimzig C., Trnovec T., Nyulassy S., Altura B.M. Comparative effects of a Mg-enriched diet and different orally administered magnesium oxide preparations on ionized Mg, Mg metabolism and electrolytes in serum of human volunteers. *J Am Coll Nutr*. 1994; 13:447-454
- Aranovich, L.Y., Newton, R.C. (1996) H₂O activity in concentrated NaCl solutions at high pressure and temperatures measure by the brucite-periclase equilibrium. *Contributions to Mineralogy and Petrology*. 1996; 125:200-212
- Ball M.C., Taylor H.F.W. The dehydration of brucite. *Mineral. Mag*. 1961; 32:754-766
- Barnes H.L., Ernst W.G. Ideality and ionization in hydrothermal fluids. The system MgO-H₂O-NaOH. *American Journal of Science*. 1963; 261:129-150
- Centers for Disease Control and Prevention. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 1994:1-28
- Coudray C., Rambeau M., Feillet-Coudray C, Gueux E, Tressol J.C., Mazur A., Rayssiguier Y. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. *Magnes Res*. 2005; 18(4):215-23
- Fine K.D., Santa Ana C.A., Porter J.L., Fordtran J.S. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest*. 1991; 88(2):396-402
- Fingl E., Woodbury D.M. General Principles, in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., ed. L.S. Goodman and A. Gilman. Chap.1: 1-46, 1975
- Firoz M., Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes Res*. 2001; 14: 257-62
- Irving E., Emslie R.F., Park J.K. Paleomagnetism of the Harp Lake Complex and associated rocks. *Canadian Journal of Earth Sciences*. 1977; 14(6):1187-1201
- Jost H., Braun M., Carius Ch. The role of reactivity in syntheses and the properties of magnesium oxide. *Solid State Ionics*. 1997; 101-103(1):221-228
- Johnson M.C., Walker D. Brucite [Mg(OH)₂] dehydration and the molar volume of H₂O to 15 GPa. *American Mineralogist*. 1993; 78:271-284

- Kanzaki M. Dehydration of brucite (Mg(OH)₂) at high pressures detected by differential thermal analysis. *Geophysical Research Letters*. 1991; 18(12):2189-2192
- Leinenweber K., Utsumi W., Tsuchida Y., Yagi T., Kurita K. Unquenchable High-Pressure Perovskite Polymorphs of MnSnO₃ and FeTiO₃. *Physics and Chemistry of Minerals*. 1991; 18:244-250
- 5 Lindberg J.S., Zobitz M.M., Poindexter J.R., Pak C.Y. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *Journal of the American College of Nutrition*. 1990; 9:48-55
- Liu X.H., Zhang X.G., Wang X.Y., Lou N.Q. Solvation of magnesium oxide clusters with water in direct laser vaporization. *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes*. 1997; 171(1-3):L7-L11
- 10 L'vov B.V et al. Mechanism of thermal decomposition of magnesium hydroxide. *Thermochimica Acta* 1998; 315(2): 135-143
- Meyer, J.W and Yang, I. Some observations in the system MgO-H₂O. *American Journal of Science*. 1962; 260:707-717
- Muhlbauer B., Schwenk M., Coram W. M., Antonin K. H., Etienne P., Bieck P. R., Douglas F. L. Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: bioavailability in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 15 40:437-438
- Ross J.R., Dargan P.I., Jones A.L., Kostrzewski A. A case of hypomagnesaemia due to malabsorption, unresponsive to oral administration of magnesium glycerophosphate, but responsive to oral magnesium oxide supplementation. *Gut*. 2001; 48(6):857-8
- 20 Saris N.E, Mervaala E., Karppanen H., Khawaja J.A., Lewenstam A. Review Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*. 2000; 294(1-2):1-26
- Schramke J.A., Kerrick D.M., Blencoe J.G. Experimental determination of the brucite = periclase + water equilibrium with a new volumetric technique. *American Mineralogist*. 1982; 67:269-276
- Schuette S.A., Janghorbani M., Young V.R., Weaver C.M. Dysprosium as a nonabsorbable marker for studies of mineral absorption with stable isotope tracers in human subjects. *J Am Coll Nutr*. 1993; 12(3):307-15
- 25 Schuette S.A., Lashner B.A., Janghorbani M. Bioavailability of Magnesium Diglycinate vs Magnesium Oxide in Patients with Ileal Resection. *J Parenter Enteral Nutr*. 1994; 18:430-435
- Seelig M.S. The requirement of magnesium by the normal adult. *Am J Clin Nutr*. 1964; 6:342-390
- Seelig M.S. Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: Pathogenesis, prevalence and manifestations-Magnesium and chloride loss in refractory potassium repletion. *The American Journal of Cardiology*. 1989; 63:G4-G21
- 30 Seelig M.S., Rosanoff A. *The magnesium factor*. Avery, New York, 2003. Avery Publishers, Aug 2003
- Shechter M., Bairey Merz C.N., Stuehlinger H.G., Slany J., Pachinger O., Rabinowitz B. Effects of oral magnesium therapy on exercise tolerance, exercise-induced chest pain, and quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003; 91:517-521
- 35 Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res*. 2010; 23: 60-72
- Shinobu Yamaoka, Osamu Fukunaga, Shiroku Saito. Phase Equilibrium in the System MgO-H₂O at High Temperatures and Very High Pressures. *Journal of the American Ceramic Society*. 1970; 53(4):179-181
- 40 "The Merck Manual Home Health Handbook," Merck & Co. Inc. 3rd edition, 2009, Chapter 10
- Xin Z., Tucker W.B., Hemken R.W. Effect of Reactivity Rate and Particle Size of Magnesium Oxide on Magnesium Availability, Acid-Base Balance, Mineral Metabolism, and Milking Performance of Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*. 1989; 72(2):462-470
- 45 Yamaoka S., Fukunaga O., Saito, S. Phase equilibrium in the system MgO-H₂O at high temperatures and very high pressures. *Journal of the American Ceramic Society*. 1970; 53:179-181

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y la prevención de la deficiencia de magnesio en un ser humano, comprendiendo la composición farmacéutica una composición que contiene una forma de hidrato de óxido de magnesio, indicada como $MgO \cdot (H_2O)_n$, donde n es cualquier valor de 0,1 a 2, a una concentración en el intervalo de al menos el 10% en peso a al menos el 95% en peso del peso total de la composición, en mezcla con uno o ambos de $Mg(OH)_2$ y/o MgO , estando dicha composición farmacéutica formulada para administración oral.
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- a. Óxido de magnesio hidrato $MgO(H_2O)_n$, en la que n es cualquier valor de 0,1 a 2, y MgO a una concentración que varía del 0 al 99% en peso; o
- 15 b. Óxido de magnesio hidrato $MgO(H_2O)_n$, en la que n es cualquier valor de 0,1 a 2, y $Mg(OH)_2$, a una concentración que varía del 0 al 99% en peso; o
- c. Óxido de magnesio hidrato $MgO(H_2O)_n$, en la que n es cualquier valor de 0,1 a 2, y $Mg(OH)_2$ a una concentración que varía del 0 al 99% en peso, y MgO , a una concentración que varía del 0 al 99% en peso.
- 20 3. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que n varía de 0,3 a 1.
4. La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que una concentración de dicho $MgO \cdot (H_2O)_n$ se selecciona del grupo que incluye: al menos el 10% en peso, al menos el
- 25 20% en peso, al menos el 30% en peso, al menos el 40% en peso, al menos el 50% en peso, al menos el 60% en peso, al menos el 70% en peso o al menos el 80% en peso de un peso total de la composición.
5. La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que tiene un área de superficie BET que varía de 30 m²/gramo a 40 m²/gramo.
- 30 6. La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además al menos un agente activo adicional y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 6, en la que dicho agente adicional se
- 35 selecciona del grupo que incluye Vitamina D, Vitamina B₆ y Vitamina E.
8. La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que se formula como una forma de dosificación unitaria para administración oral, en la que una cantidad de magnesio elemental en dicha forma de dosificación unitaria varía de 50 mg a 2000 mg.
- 40 9. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 8, que está caracterizada por que genera iones de magnesio libres de al menos el 50% de dicha composición cuando se disuelve en una solución acuosa ácida durante 45 minutos a temperatura ambiente.
- 45 10. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 1, en la que los seres humanos que necesitan complementos de magnesio tienen una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en hipomagnesemia, enfermedad coronaria (CAD), insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus, síndrome metabólico, un excitabilidad muscular anormal, un trastorno convulsivo, un trastorno psiquiátrico, una anomalía de calcio y/o potasio, una intoxicación crónica, alcoholismo, abuso de drogas, desgaste renal, estrés, neurosis, un
- 50 trastorno nervioso, un trastorno endocrino-metabólico, desnutrición, estreñimiento, preeclampsia, calambres en las piernas, parálisis cerebral, depresión, asma, una enfermedad cardiovascular, una cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, hipertensión, hipertensión inducida por el embarazo, ictus, enfermedad cerebrovascular, osteoporosis, abstinencia del alcohol, parto prematuro, fatiga, cálculos renales, piedras en el riñón, dolor de cabeza, migraña, mal de altura, síndrome premenstrual, fibromialgia, debilidad muscular, resistencia a la insulina, broncoespasmos,
- 55 hiperlipidemia, prolapso de la válvula mitral y encefalopatía neonatal.
11. Una forma de dosificación unitaria de la composición farmacéutica para administración oral para su uso en la prevención de la deficiencia de magnesio en seres humanos, comprendiendo la composición una sal de magnesio seleccionada del grupo que consiste en óxido de magnesio hidrato $MgO \cdot (H_2O)_n$, en la que n es cualquier

valor de 0,1 a 2, MgO y Mg(OH)₂, estando la composición caracterizada porque es capaz de generar iones de magnesio libres de al menos el 50% de su contenido de magnesio en condiciones fisiológicas de un estómago humano.

- 5 12. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 11, en la que dicha sal de magnesio está en una cantidad equivalente a una cantidad de magnesio elemental que varía de 50 mg a 2000 mg.
13. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 11, en la que la sal de magnesio se selecciona del grupo que consiste en óxido de magnesio hidrato MgO·(H₂O)_n, en la que n es cualquier valor de 0,1 a 10 2, MgO y Mg(OH)₂ y la composición está caracterizada por que es capaz de generar iones de magnesio libres de al menos el 80% de su contenido de magnesio cuando se disuelve en una solución acuosa ácida durante 45 minutos a temperatura ambiente.
14. Un complemento de magnesio para su uso en el tratamiento y la prevención de la deficiencia de 15 magnesio en un ser humano, en el que el complemento comprende una composición formulada para administración oral que contiene una forma de óxido de magnesio hidrato, indicada como MgO·(H₂O)_n, donde n es cualquier valor de 0,1 a 2, a una concentración en el intervalo de al menos el 10% en peso a al menos el 95% en peso del peso total de la composición, en mezcla con uno o ambos de Mg(OH)₂ y MgO.
- 20 15. El complemento de magnesio para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, que se formula como una forma de dosificación unitaria para administración oral, en el que una cantidad de magnesio elemental en dicha forma de dosificación unitaria varía de 50 mg a 2000 mg.

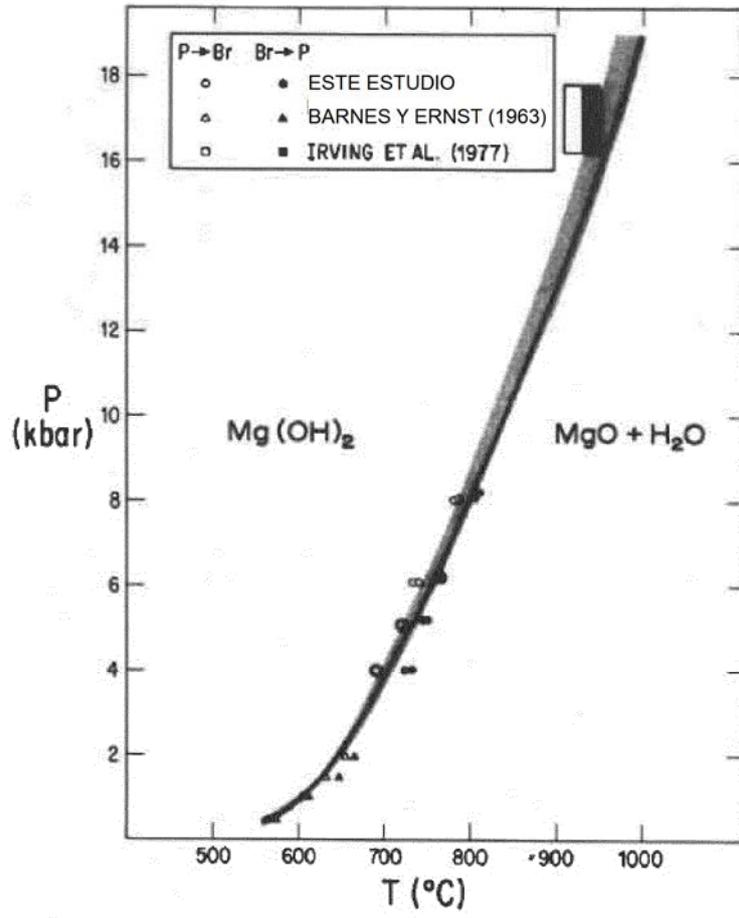


FIG. 1

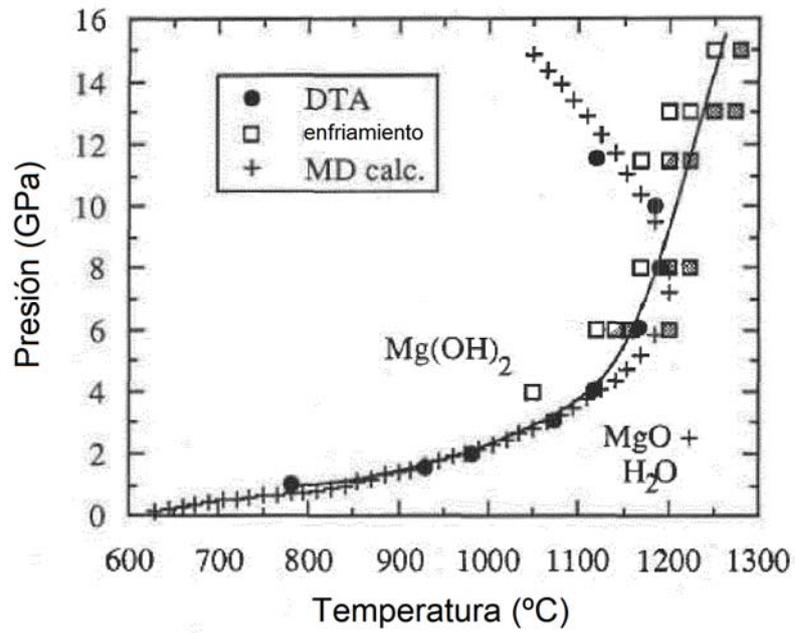


FIG. 2

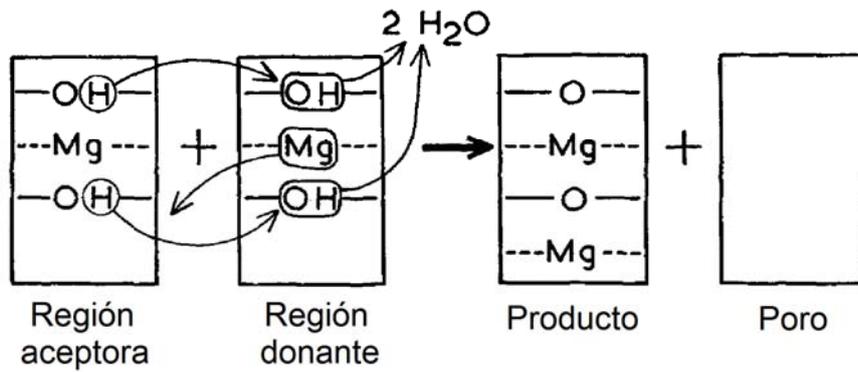


FIG. 3

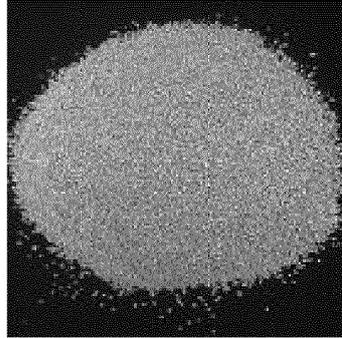


FIG. 4

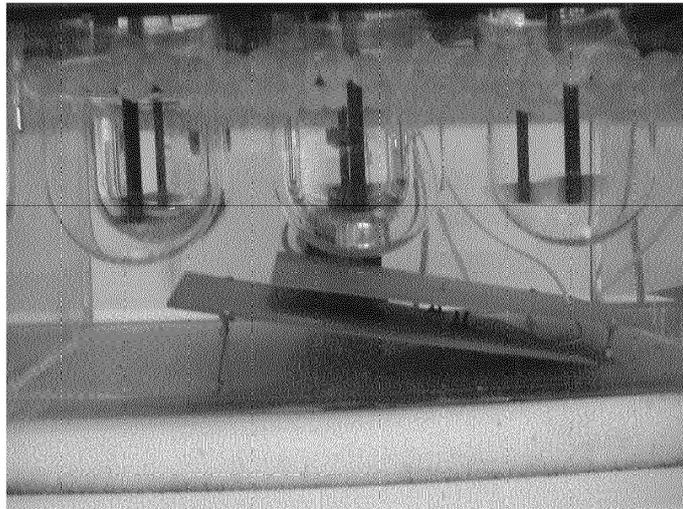


FIG. 5A

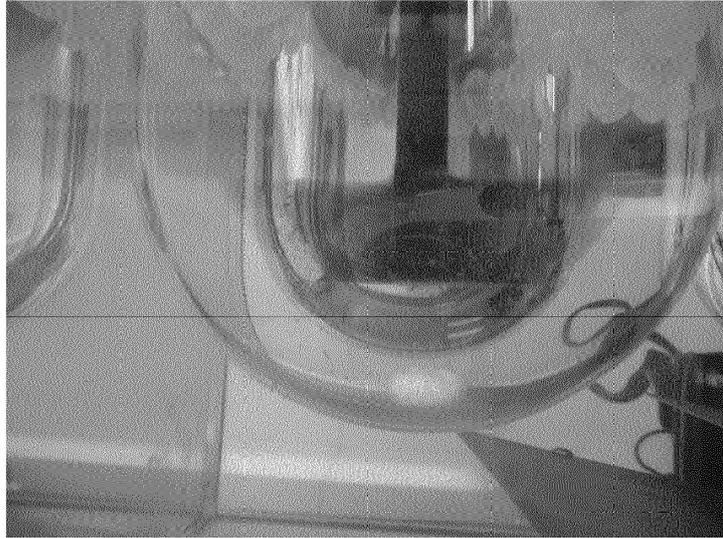


FIG. 5B



FIG. 5C