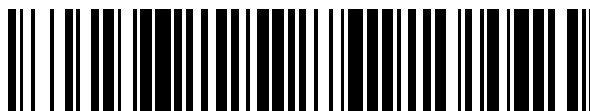


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 108**

51 Int. Cl.:

A61K 31/6615 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2007 PCT/ES2007/070102**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2007 WO07138147**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2007 E 07765887 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 2022501**

54 Título: **Utilización de fitato como agente inhibidor de la disolución de cristales de sales cálcicas para la prevención y tratamiento de la osteoporosis**

30 Prioridad:

01.06.2006 ES 200601519

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

13.03.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)
Campus Universitario, Ctra. Valldemossa, Km 7,5
07122 Palma de Mallorca, Illes Balears, ES**

72 Inventor/es:

**GRASES FREIXEDAS, FELIX;
SANCHIS CORTES, PILAR;
COSTA-BAUZÁ, ANTONIA;
PERELLÓ BESTARD, JOAN;
PRIETO ALMIRALL, RAFAEL MARÁ;
ISERN AMENGUAL, BERNAT y
GARCÍA GONZÁLEZ, RAMÓN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 748 108 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

Utilización de fitato como agente inhibidor de la disolución de cristales de sales cálcicas para la prevención y tratamiento de la osteoporosis

Campo técnico

La presente invención se refiere a la utilización de fitato (myo-inositol hexafosfato) como agente inhibidor de la disolución de cristales de sales cálcicas, particularmente de fosfato cálcico.

En particular, en el campo médico, la presente invención se refiere a la utilización de fitato en la prevención de la osteoporosis.

La presente invención también se refiere a diferentes composiciones que contienen fitato destinadas a la inhibición de dicha disolución de cristales de sales cálcicas.

Estado de la técnica

Desde la década de los 60, cuando se habló por primera vez de los inhibidores de la cristalización, muchas sustancias han sido catalogadas como inhibidoras, debido a su capacidad para evitar o disminuir la formación de cristales. Sin embargo, existe una carencia de sustancias que permitan evitar la disolución de cristales ya formados, especialmente si nos referimos a sistemas vivos.

La disolución de sales ya formadas es de especial relevancia en ciertas afectaciones como la osteoporosis. La osteoporosis es una disminución de la masa ósea y de su resistencia mecánica que ocasiona susceptibilidad para las fracturas. Es la principal causa de fracturas óseas en mujeres después de la menopausia y ancianos en general. La osteoporosis no tiene un comienzo bien definido y, hasta hace poco, el primer signo visible de la enfermedad acostumbraba a ser una fractura de la cadera, la muñeca o de los cuerpos vertebrales que originaban dolor o deformidad. La menopausia es la principal causa de osteoporosis en las mujeres, debido a disminución de los niveles de estrógenos. La osteoporosis afecta a una de cada cinco mujeres de más de 45 años y a cuatro de cada diez de más de 75.

El mejor tratamiento para la osteoporosis es la prevención. Una ingesta adecuada de calcio y el ejercicio físico durante la adolescencia y la juventud, pueden incrementar la densidad de masa ósea, lo cual redundará en una reducción de la pérdida de masa ósea y en un menor riesgo de fractura en años posteriores. El consumo adecuado de calcio y de vitaminas durante la madurez es esencial para la salud del hueso. El tratamiento hormonal sustitutivo requiere un estricto control ginecológico y una cuidadosa selección de pacientes. En las mujeres post-menopáusicas con baja masa ósea u osteoporosis establecida y que tengan contraindicación para el tratamiento hormonal sustitutivo, los bifosfonatos (alendronato o etidronato) y la calcitonina son medicamentos efectivos para prevenir la pérdida de hueso.

El fitato o myo-inositol hexafosfato es una molécula cuyas propiedades como inhibidor de la cristalización de sales cálcicas son bien conocidas (Grases F, Kroupa M, Costa-Bauzá A. Studies on calcium oxalate monohydrate crystallization. Influence of inhibitors. Urol Res 1994; 22: 39-43; Grases F, Costa-Bauzá A. Potentiometric study of the nucleation of calcium oxalate in presence of several additives. Clin Chem Enzym Comms 1991; 3: 319-328; Grases F, Ramis M, Costa-Bauzá A. Effects of phytate and pyrophosphate on brushite and hydroxyapatite crystallization. Comparison with the action of other polyphosphates. Urol Res 2000; 28: 136-140). Al tratarse de una molécula con seis grupos fosfato, presenta una elevada afinidad por iones metálicos divalentes y trivalentes, entre ellos el calcio. Precisamente, esta afinidad por el calcio conduce a sus propiedades inhibitorias de la cristalización de sales cálcicas, debido a su elevada capacidad para adsorberse sobre la superficie de núcleos en formación o cristales en crecimiento. Esta capacidad le otorga al fitato propiedades preventivas del desarrollo de calcificaciones patológicas, como la litiasis renal (Conte A, Pizá P, García-Raja A, Grases F, Costa-Bauzá A, Prieto RM. Urinary lithogen risk test: usefulness in the evaluation of renal lithiasis treatment using crystallization inhibitors (citrate and phytate). Arch Esp Urol 1999; 52: 305-310) o las calcificaciones cardiovasculares (Grases F, Sanchis P, Perelló J, Isern B, Prieto RM, Fernández-Palomeque C, Fiol M, Bonnin O, Torres JJ. Phytate (myo-inositol hexakisphosphate) inhibits cardiovascular calcifications in rats. Front Biosci 2006; 11: 136-142).

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que esta elevada capacidad de adsorción del fitato sobre sales cálcicas podía ser utilizada para evitar la disolución de sales cálcicas una vez ya precipitadas, introduciendo una nueva propiedad al fitato que repercute directamente en ciertas afectaciones como la osteoporosis, pudiendo ser utilizado para tratar dicha enfermedad.

El documento más próximo a la invención en el estado de la técnica es la patente china CN1295862. En su resumen, se describe un método para curar la osteoporosis basado en la reacción entre cáscara de huevo y ácido acético, formándose acetato cálcico que se usa como suplemente de calcio al paciente. Paralelamente, se utilizan lisozima y una proteína de ácido fítico (no el fitato directamente, sino un compuesto distinto) para regular la absorción del calcio, que es el agente utilizado para actuar contra la osteoporosis.

En las Patentes US 5057507, US 5015634 y WO9109601 se describen isómeros de inositol trifosfato para la preparación de medicamentos destinados a tratar alteraciones óseas. Kaufman et al, (1986-01-01), páginas 303-320, describe que el ácido fítico podría usarse de manera similar a los difosfonatos en el tratamiento de enfermedades de hueso que afecta su rotación. Tal y como se indica en la descripción de la invención, el compuesto de la presente invención, debido a su estructura, presenta un mayor potencial inhibidor de cristales de sales cálcicas y consecuentemente proporcionaría medicamentos más eficaces para el tratamiento de alteraciones óseas, como la osteoporosis.

Objeto de la invención

La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

El objeto de la presente invención es encontrar nuevas aplicaciones del myo-inositol hexafosfato (de aquí en adelante referido como fitato) relacionadas con las propiedades descritas en el estado de la técnica.

El objetivo de la presente invención es una composición que comprende fitato que trata y/o previene la osteoporosis.

Se ha encontrado que la composición que comprende fitato presenta una actividad inhibidora de la disolución de cristales de sales cálcicas, como el fosfato cálcico, hecho que permite utilizar dicha composición en el tratamiento de la osteoporosis.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un gráfico que representa la cantidad de calcio disuelto al tratar durante un período de 24 horas hidroxiapatita previamente tratada con diferentes concentraciones de fitato a pH 7,4.

La figura 2 es un gráfico que representa la cantidad de calcio disuelto al tratar durante un período de 24 horas hidroxiapatita en presencia de diferentes concentraciones de fitato a pH 5.

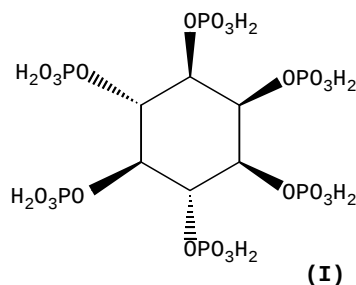
Descripción de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de fitato (myo-inositol hexafosfato) o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de ambos para su uso en la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis, caracterizado en que es administrado vía oral.

La presente invención también se refiere a la utilización de fitato para la fabricación de un agente inhibidor de la disolución de cristales de sales cálcicas, en particular fosfato cálcico.

La presente invención también se refiere a la fabricación de una composición, tal como un alimento funcional, complemento dietético, complemento vitamínico, complemento nutricional, complemento alimenticio o producto fitoterapéutico, que comprende fitato, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis, caracterizado en que es administrado vía oral.

En la presente invención, por "fitato" o "myo-inositol hexafosfato" se entiende la molécula que corresponde a la fórmula:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, de potasio, de calcio, de magnesio o cálcico-magnésica.

El fitato es el inositol fosfato más abundante de la naturaleza, estando en concentraciones elevadas en cereales, legumbres, frutos secos y semillas en general, en forma de una sal insoluble conocida como fitina (sal mixta de calcio y magnesio). De hecho, el fitato representa el mayor aporte de fósforo para la semilla durante la germinación llegando a representar entre el 50 y 80 % del fósforo total. La presencia de fitato en fluidos biológicos (sangre, orina, saliva, fluido intersticial) de mamíferos se ha demostrado claramente. La mayor parte del fitato extracelular (en tejidos, órganos y fluidos biológicos) procede de su aporte exógeno (principalmente dietético aunque también puede aplicarse tópicamente u mediante otras vías de administración) y no es consecuencia de una síntesis endógena. Los niveles fisiológicos necesarios para que esta molécula pueda ejercer su actividad biológica dependen de su administración exógena, ya sea oral, tópica o vía inyección y en forma de alimento funcional, complemento vitamínico o fármaco.

En la presente invención por "inhibidor de la disolución" se entiende una sustancia que es capaz de evitar o disminuir la redisolución de sales ya formadas.

Dicha composición es administrada por vía oral, pues la actividad biológica del fitato como inhibidor de la disolución depende de su aporte exógeno.

Es bien conocido por expertos en la materia, que los inhibidores de la cristalización, en este caso el fitato, ejercen su acción debido a su capacidad para adsorberse sobre la superficie del cristal o núcleo cristalino en formación. La elevada carga eléctrica negativa del fitato y la disposición espacial de sus grupos fosfato (el fitato es el único inositol polifosfato identificado en las células eucariotas que posee los grupos fosfato en las posiciones 1, 2, 3 ecuatorial-axial-ecuatorial) le confieren una capacidad para adsorberse en la superficie cristalina muy superior a la de otros compuestos, y en particular, a la de otros inositol fosfato con un menor grupo de fosfatos, tal como el inositol trifosfato descrito en las patentes americanas US5057507 y US5015634.

El hecho aparentemente contradictorio, según el cual el fitato es uno de los inhibidores de la cristalización de sales cálcicas (tanto en lo relativo a la nucleación como a crecimiento cristalino) y que a su vez actúa de manera eficaz impidiendo la disolución de las mismas, puede explicarse con claridad si se considera el mecanismo de formación y destrucción de un cristal. Así, como ya se ha indicado anteriormente, la acción del fitato como inhibidor de la cristalización debe atribuirse a su capacidad para adsorberse sobre la superficie del cristal o núcleo cristalino en formación, impidiendo la llegada de nuevas unidades de materia, evitando de esta forma que el cristal siga creciendo o que el núcleo alcance su tamaño crítico. A su vez, la adsorción del inhibidor sobre puntos críticos de la superficie del cristal contribuye a su estabilización, impidiendo que la materia del cristal pase a la disolución, evitando de esta manera el proceso de destrucción (disolución) del cristal. El inhibidor actúa por tanto en los dos sentidos, impidiendo el proceso de formación, pero también estabilizando el sólido ya formado, evitando tanto su crecimiento posterior como su disolución.

El fitato puede ser el único principio activo de la composición utilizada; no obstante, también pueden estar presentes otros principios farmacéuticamente activos o bien presentarse en forma de alimentos funcionales, complementos dietéticos, alimenticios, vitamínicos, nutricionales o productos fitoterapéuticos, pues como se ha comentado, la biodisponibilidad de fitato depende de su aporte exógeno.

En la fabricación de un medicamento el fitato puede usarse junto con un aditivo común farmacéuticamente aceptable, un excipiente y un vehículo.

Ejemplos de realización de la presente invención**Ejemplo 1**

- 5 Se prepararon tres suspensiones homogéneas de fosfato cálcico cristalizado en forma de hidroxiapatita en tampón TRIS a pH = 7,4. Dichas suspensiones se mantuvieron en agitación durante 8 horas en presencia de 1, 3 y 12 uM de fitato, respectivamente. Posteriormente se filtraron las suspensiones y se determinó el fitato adsorbido sobre los cristales de hidroxiapatita por diferencia entre el fitato inicial y final en la disolución a pH = 7,4. Los resultados obtenidos indican que un 62, 66 y 56% del fitato presente en la disolución quedó fijado en la estructura del fosfato cálcico (hidroxiapatita), por lo que se demuestra que el fitato se adsorbe de forma importante sobre las sales cálcicas pudiendo ejercer ciertas acciones relacionadas con esta propiedad.

Ejemplo 2

- 15 Se preparó una suspensión homogénea de fosfato cálcico cristalizado en forma de hidroxiapatita en tampón TRIS a pH = 7,4. Dicha suspensión se mantuvo en agitación durante 8 horas. Posteriormente, se filtraron los cristales obtenidos y se secaron hasta peso constante. Posteriormente, estos cristales se resuspendieron a pH = 5 (en tampón acetato), y se determinó la cinética de disolución de la sal durante 24 horas, manteniendo en todo momento en sistema en agitación. La cinética se siguió determinando por espectroscopia de emisión atómica (utilizando un plasma acoplado inductivamente) la cantidad de calcio y fósforo disuelto.

Dicha experiencia se repitió utilizando en la etapa a pH = 7,4 concentraciones de 1, 6 y 12 uM de fitato, con el objetivo de fijar dicho compuesto en la estructura de la hidroxiapatita.

- 25 Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 1. Se aprecia como el fitato fijado en la estructura del fosfato cálcico (hidroxiapatita) es capaz de inhibir la disolución de dicha sal.

Ejemplo 3

- 30 Se preparó una suspensión homogénea de fosfato cálcico cristalizado en forma de hidroxiapatita en tampón TRIS a pH = 7,4. Dicha suspensión se mantuvo en agitación durante 8 horas. Posteriormente, se filtraron los cristales obtenidos y se secaron hasta peso constante. Posteriormente, estos cristales se resuspendieron a pH = 5 (en tampón acetato), y se determinó la cinética de disolución de la sal durante 24 horas, manteniendo en todo momento en sistema en agitación. La cinética se siguió determinando por espectroscopia de emisión atómica (utilizando un plasma acoplado inductivamente) la cantidad de calcio y fósforo disuelto.

Dicha experiencia se repitió utilizando en la etapa a pH = 5 concentraciones de 12 y 24 uM de fitato, con el objetivo de estudiar el efecto inhibitorio de la disolución del fitato presente en la disolución.

- 40 Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 2. Se aprecia como el fitato añadido en la etapa de disolución de la hidroxiapatita (pH = 5) también es capaz de inhibir la disolución de dicha sal.

Ejemplo 4

- 45 Se efectuó un estudio con el objetivo de evaluar la influencia del consumo de fitato sobre el nivel de masa ósea medida por densitometría axial y periférica calcánea. Se efectuaron 433 densitometrías axiales y 1473 densitometrías periféricas calcáneas. Se evaluó el consumo de fitato en todos los sujetos mediante un cuestionario dietético. Los sujetos se clasificaron en 4 grupos (grupo 1, grupo 2, grupo 3 y grupo 4) según su nivel creciente de consumo de fitato.

- 50 Los resultados del promedio del marcador T fueron los siguientes:

Columna espinal: grupo 1 (-1.48 dt 1.255), grupo 2 (-0.876 dt 1.135)^a, grupo 3 (-0.557 dt 1.349)^a, grupo 4 (-0.428 dt 1.219)^{a,b}.

- 55 Cuello femoral: grupo 1 (-0.774 dt 1.016), grupo 2 (-0.166 dt 1.109)^a, grupo 3 (-0.02 dt 1.188)^a, grupo 4 (0.168 dt 1.132)^{a,b}.

- 60 Calcáneo: grupo 1 (-0.664 dt 1.092), grupo 2 (-0.1411 dt 1.077)^a, grupo 3 (0.3221 dt 1.167)^{a,b}, grupo 4 (0.3283 dt 1.242)^{a,b}.

^a p < 0.05 vs grupo 1; ^b p < 0.05 vs grupo 2

Estos resultados indican que el consumo de una dieta rica en fitato repercute de forma positiva en una mayor masa ósea, por lo que el fitato es un claro agente potencial para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Ejemplo 5

Composición que contiene 120 mg de fitina (fitato cálcico-magnésico) y fibra dietética como vehículo.

Al estar demostrada la influencia positiva del fitato sobre la masa ósea y al conocerse la relación entre los niveles fisiológicos de fitato y su aporte exógeno, este ejemplo de composición (que puede usarse como composición farmacéutica o complemento nutricional) permite plantear la prevención / tratamiento de la osteoporosis.

Ejemplo 6

Incorporación de cereales ricos en fitato (sal cálcico-magnésica) a un yogurt.

Al estar demostrada la influencia positiva del fitato sobre la masa ósea y al conocerse la relación entre los niveles fisiológicos de fitato y su aporte exógeno, este ejemplo de alimento funcional permite plantear la prevención / tratamiento de la osteoporosis.

Ejemplo 7

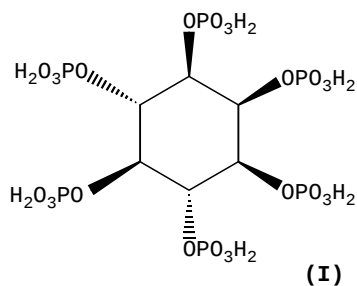
Composición tipo gel para uso tópico

Agua	90%
Propilenglicol	6%
PNC 400	2%
Fitato sódico	2%

Al estar demostrada la influencia positiva del fitato sobre la masa ósea y al conocerse la relación entre los niveles fisiológicos de fitato y su aporte exógeno, este ejemplo de composición tópica permite plantear la prevención / tratamiento de la osteoporosis.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato de fórmula:



- 5 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o mezclas de ambos, para su uso en la prevención y/o tratamiento de osteoporosis, caracterizado en que es administrado por vía oral.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, donde el myo-inositol hexafosfato está en la forma de su sal de sodio, de potasio, de calcio, de magnesio o cálcico-magnésica.
3. Complementos dietéticos, alimenticios, vitamínicos, nutricionales, alimentos funcionales o productos fitoterapéuticos que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis, caracterizado en que son administrado por vía oral.
4. Alimento funcional que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, para su uso en la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis, caracterizado en que es administrado por vía oral.
5. Complemento dietético que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, para su uso en la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis, caracterizado en que es administrado por vía oral.
6. Complemento nutricional que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, para su uso en la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis, caracterizado en que es administrado por vía oral.

Fig 1.

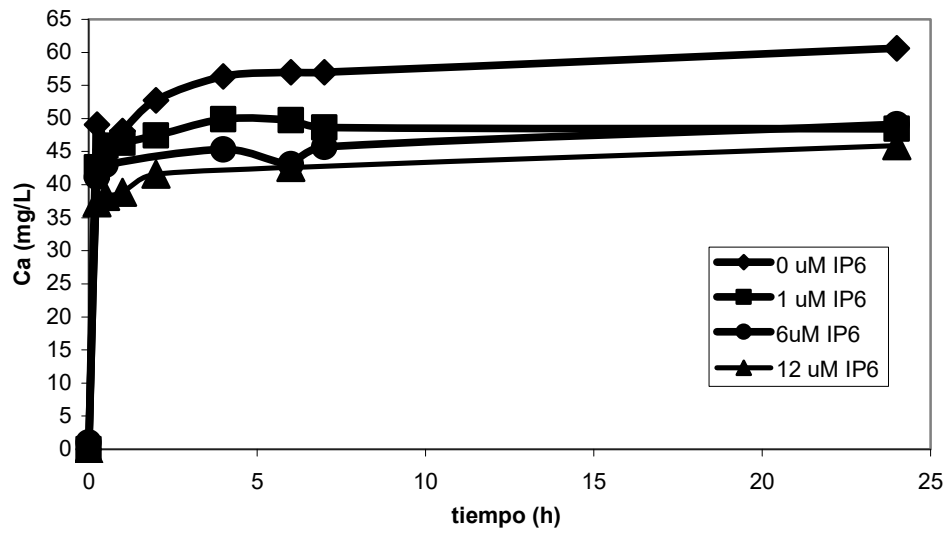


Fig 2.

