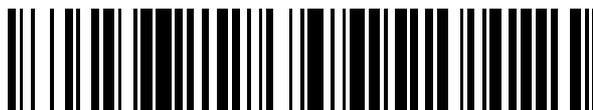


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 830**

51 Int. Cl.:

A23L 2/52 (2006.01)
A61K 33/08 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/10 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A23K 20/24 (2006.01)
A23L 33/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2013 PCT/US2013/057927**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14039477**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2013 E 13835639 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 2892367**

54 Título: **Suplemento de calcio y magnesio rico en citrato y sus usos**

30 Prioridad:

04.09.2012 US 201261696662 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2020

73 Titular/es:

**THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY
OF TEXAS SYSTEM (100.0%)
201 West 7th Street
Austin, TX 78701 , US**

72 Inventor/es:

**PAK, CHARLES, Y.C.;
SAKHAEE, KHASHAYAR y
MOE, ORSON, W.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 770 830 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

Suplemento de calcio y magnesio rico en citrato y sus usos.

5 Antecedentes

I. Campo de la invención

10 Se describe una composición para una preparación soluble de calcio y magnesio, que comprende una preparación efervescente de calcio y magnesio con ácido cítrico adicional en una relación definida. Además de hacer que el producto sea rápidamente soluble, la composición rica en citrato asegura un aumento adecuado del citrato en suero para atenuar el aumento de la concentración de calcio ionizado para ayudar a prevenir ataques cardíacos. La composición también proporciona calcio y magnesio solubles para prevenir fracturas relacionadas con la osteoporosis y niveles bajos de magnesio en la sangre por el uso de inhibidores de la bomba de protones (PPI).

15

II. Descripción de la técnica relacionada

Los suplementos de calcio se usan ampliamente para complementar la dieta para cumplir con la cantidad diaria recomendada y como una terapia concomitante con fármacos más específicos contra la osteoporosis. Se ha creído tradicionalmente que un suplemento de calcio debe ser soluble y biodisponible para prevenir efectivamente la osteoporosis.

20

25 Sin embargo, recientemente se ha planteado la preocupación de que los suplementos de calcio podrían aumentar el riesgo de enfermedades cardíacas y ataques cardíacos al producir un aumento marginal en el calcio sérico (hipercalcemia). Por lo tanto, cuanto más biodisponible sea un suplemento de calcio, más probable será que cause esta complicación. Varios estudios epidemiológicos revelaron un mayor riesgo de ataques cardíacos entre los sujetos que toman suplementos de calcio (Bolland, 2011; Reid, 2011; Li, 2012).

25

30 De manera similar, el magnesio es un componente dietético importante, promocionado para una variedad de usos, tal como evitar la deficiencia de magnesio, aliviar los calambres en las piernas y controlar el estreñimiento. El magnesio también se promociona por tener un efecto beneficioso sobre el músculo y el corazón (Kircelli, 2012). Sin embargo, las preparaciones disponibles que contienen calcio y magnesio son formulaciones de comprimidos o emulsiones con solubilidad inadecuada o mala en agua.

30

35 Las sales comunes de calcio y magnesio requieren que el ácido gástrico se disuelva completamente (Pak, 1989). Cuando la secreción de ácido gástrico está bloqueada por los inhibidores de la bomba de protones (PPI), la alteración resultante en la solubilidad y la capacidad de absorción de las sales de calcio y magnesio puede aumentar el riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis (Roux, 2009) y la hipomagnesemia (Kuipers, 2009) que pueden causar debilidad muscular, letargo, ritmo cardíaco anormal, náuseas y vómitos.

35

40

45 En los suplementos de calcio convencionales, la cantidad y la forma de calcio que se proporciona para evitar la pérdida ósea pueden aumentar de manera inapropiada el calcio sérico que podría contribuir a los ataques cardíacos. Además, muchos suplementos convencionales de calcio y magnesio son poco solubles durante la secreción reducida de ácido gástrico del uso de PPI, lo que conduce a una absorción ineficiente de estas sustancias. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de suplementos que proporcionen calcio y magnesio adecuados en cantidades y formas que sean efectivas para lograr los beneficios (prevención de pérdida ósea durante los suplementos de calcio; prevención de fracturas relacionadas con la osteoporosis e hipomagnesemia durante el uso de PPI) sin efectos adversos (ataques al corazón por suplementos de calcio).

45

50 El documento US2002/122847 se refiere a composiciones de bebidas que comprenden calcio y magnesio. El documento US4814177 se refiere a composiciones de citrato de calcio para la administración de suplementos dietéticos de calcio, que tienen una relación molar de citrato de calcio de aproximadamente 1,5. Ninguno de los documentos US2002/122847 y US4814177 describe o sugiere cualquier composición que comprenda calcio, citrato de magnesio con al menos 10 meq de exceso de citrato y al menos 20 meq de citrato total, en donde la relación molar Ca/citrato es de 0,4 a 0,7, como en la presente invención. Ninguno de los documentos US2002/122847 y US4814177 describe o sugiere que una composición que tiene tal relación presenta solubilidad lenta y no es efervescente.

50

55

Resumen de la invención

60 El problema actual en la administración de suplementos con calcio es acomodar dos influencias opuestas. Para evitar la pérdida ósea, la biodisponibilidad de calcio debe ser óptima para suprimir la función paratiroidea. Sin embargo, la absorción óptima de calcio podría aumentar el calcio sérico que podría provocar ataques cardíacos. En algunos aspectos de la presente invención, este problema se supera con una nueva composición que no solo asegura una solubilidad eficiente y una biodisponibilidad óptima del calcio, sino que también eleva el citrato sérico y el magnesio para reducir el riesgo cardiovascular. Además, esta composición proporciona calcio y magnesio solubles que es ideal para la prevención de fracturas relacionadas con la osteoporosis y la hipomagnesemia por PPI.

65

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una composición que comprende una mezcla que comprende exceso de calcio, magnesio y citrato, con citrato total alto. En algunas modalidades, el calcio es carbonato de calcio, hidróxido de calcio, citrato de calcio u óxido de calcio. En algunas modalidades, el calcio es carbonato de calcio. En algunas modalidades, el magnesio es citrato de magnesio o hidróxido de magnesio. En algunas modalidades, el magnesio es citrato de magnesio. En algunas modalidades, el citrato es ácido cítrico.

La presente invención proporciona una composición que comprende una mezcla que comprende de 250 mg de calcio a 600 mg de calcio, de 70 mg de magnesio a 175 mg de magnesio, al menos 10 meq (miliequivalentes) de exceso de citrato, y al menos 20 meq de citrato soluble total, en donde la relación molar Ca/citrato es de 0,4 a 0,7, y en donde la fuente de magnesio es citrato de magnesio que tiene la fórmula $C_{12}H_{10}O_{14}Mg_3$. En algunas modalidades, la composición comprende 400 mg de calcio, 122 mg de magnesio, 20 meq de exceso de citrato y 50 meq (16,7 milimoles o mmol) de citrato soluble total, en donde la relación molar Ca/citrato es aproximadamente 0,6. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en 400 mg (20 meq) de calcio, 122 mg de magnesio (10 meq), 20 meq de exceso de citrato y 50 meq de citrato soluble total, en donde la relación molar Ca/citrato es 0,6 (400 mg de calcio = 10 mmol; 50 meq de citrato = 16,7 mmol; relación molar Ca/citrato = 10/16,6 = 0,6).

La composición puede estar en cualquier forma apropiada. En algunas modalidades, la mezcla está en forma de un comprimido. En algunas modalidades, la mezcla está en forma de un polvo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la composición para usar en la prevención o el tratamiento de osteoporosis, osteomalacia o bajo nivel de calcio en sangre en un animal que necesita dicho tratamiento que comprende obtener una dosis de cualquiera de las composiciones descritas y administrar la dosis al animal, en donde la osteoporosis, osteomalacia, raquitismo o bajo nivel de calcio en la sangre se trata en el animal. En algunas modalidades, el mamífero es un humano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la composición para su uso en la prevención de fracturas por fragilidad y deficiencia de magnesio en un animal que necesita dicho tratamiento que comprende obtener una dosis de cualquiera de las composiciones descritas y administrar la dosis al animal, en donde las fracturas relacionadas con la osteoporosis e hipomagnesemia se tratan en el animal. En algunas modalidades, el animal toma inhibidores de la secreción de ácido gástrico. En algunas modalidades, el mamífero es un humano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la composición para su uso en la reducción del riesgo cardiovascular de la administración de suplementos con calcio en un animal que lo necesita, que comprende obtener una dosis de cualquiera de las composiciones descritas y administrar la dosis al animal, en donde el riesgo cardiovascular se reduce en el animal. En algunas modalidades, el mamífero es un humano. La reducción del riesgo cardiovascular puede demostrarse mediante una reducción en los síntomas indicativos de ataques cardíacos o insuficiencia cardíaca, como dolor en el pecho, dificultad para respirar, ritmo cardíaco anormal e hinchazón en las piernas. En algunas modalidades, la reducción del riesgo cardiovascular se demuestra por una menor probabilidad de sufrir ataques cardíacos o insuficiencia cardíaca. En algunas modalidades, la composición es capaz de reducir el riesgo cardiovascular al proporcionar citrato y carga de magnesio, elevar el citrato sérico y el magnesio, y retardar la formación de partículas de calciproteína (CPP) que pueden iniciar la calcificación vascular. En algunas modalidades, la rápida solubilidad de la composición proporciona una carga soluble de citrato y magnesio.

La composición puede administrarse de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, puede administrarse por vía intravenosa, intraarterial, intralesional, intranasal, intravaginal, intrarrectal, tópica, intratumoral, sistémica, intravesicular, mucosa, oral, local, *vía* inhalación *por ejemplo*, inhalación de aerosol), *vía* inyección, *vía* infusión, *vía* infusión continua *vía* perfusión localizada que baña las células objetivo directamente, *vía* un catéter *vía* un lavado, en cremas, en composiciones lipídicas (*por ejemplo*, liposomas), o por otro método o cualquier combinación de los anteriores como sería conocido por un experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990). En algunas modalidades, la administración comprende la administración oral.

En algunas modalidades, la composición se define además como una solución acuosa. En algunas modalidades, el método puede comprender además preparar la solución acuosa disolviendo la dosis que comprende la mezcla en agua. En algunas modalidades, la solución produce dióxido de carbono tras la disolución.

La composición puede administrarse (o tomarse) al paciente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más veces, o cualquier intervalo derivable de la presente, y se pueden administrar cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 horas, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días, o 1, 2, 3, 4, 5 semanas, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 años, o más, o cualquier intervalo derivable de la presente. Se contempla específicamente que la composición se puede administrar una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día o seis veces al día (o cualquier intervalo derivable de la presente) y/o según sea necesario para el paciente. Alternativamente, la composición puede administrarse cada 2, 4, 6, 8, 12 o 24 horas (o cualquier intervalo derivable de la presente) al paciente o por este. Se contempla específicamente que la composición se puede administrar diariamente a lo largo de varios años.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es seguro, no tóxico ni biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye que es aceptable tanto para uso veterinario como también para uso farmacéutico humano.

5 "Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" significa la cantidad que, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. En algunas modalidades, el sujeto se administra al menos aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg/kg o mg/kg/dosis o más o cualquier intervalo derivable de la presente.

10 El uso del término "o" en las reivindicaciones se usa para referirse a "y/o" a menos que se indique explícitamente para referirse sólo a las alternativas o las alternativas se excluyen mutuamente, aunque la descripción apoya una definición que se refiere sólo a las alternativas y "y/o."

15 A través de esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error del dispositivo o método que se emplea para determinar el valor.

20 Siguiendo la ley de patentes consolidada, las palabras "un" y "una/uno", cuando se usan junto con la palabra "que comprende" en las reivindicaciones o descripción, denotan una o más, a menos que se indique específicamente.

25 Como se usa en esta especificación y reivindicaciones, las palabras "que comprende" (y cualquier forma de que comprende, tal como, "comprender" y "comprende"), "que tiene" (y cualquier forma de que tiene, tal como "tener" y "tiene"), "que incluyen" (y cualquier forma de que incluyen, tal como "incluye" e "incluir"), o "que contiene" (y cualquier forma de que contiene, tal como "contiene" y "contener") son inclusivos o abiertos y no excluyen elementos no mencionados o etapas del método adicionales. Además, las palabras "que consisten esencialmente en" abarcan los materiales o etapas especificados y aquellos componentes adicionales que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la invención reivindicada.

30 Las descripciones de técnicas de procesamiento, componentes y equipos bien conocidos se omiten para no oscurecer innecesariamente los métodos y dispositivos actuales con detalles innecesarios. Otros objetivos, características y ventajas de la presente invención se tomarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Se debe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican modalidades específicas de la invención, se dan a modo de ilustración solamente, como varios cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención se tomarán evidentes para aquellos con experiencia en la materia a partir de esta descripción detallada.

35 Breve descripción de las figuras

40 Los dibujos siguientes forman parte de la presente descripción y se incluyen para demostrar adicionalmente determinados aspectos de la presente invención. La invención puede comprenderse mejor mediante referencias a una o más de esas figuras en combinación con la descripción detallada de las modalidades específicas presentadas en la presente descripción.

45 La Figura 1 ilustra la concentración de citrato en suero durante 6 horas después de una sola carga oral de citrato de calcio y magnesio efervescente (EffCaMgCit) (círculo abierto), leche (triángulo invertido) o placebo (círculo cerrado) en 12 mujeres sanas. La carga del EffCaMgCit contenía 400 mg (20 meq) de calcio, 122 mg (10 meq) de magnesio y 50 meq de citrato. La leche (aproximadamente 400 ml de leche orgánica al 2 %) contenía 400 mg de calcio, 40 mg (3,3 meq) de magnesio y 8,4 meq de citrato. La figura representa el cambio en el citrato en suero desde el valor inicial (tiempo cero, Δ citrato en suero) durante 6 horas después de las cargas de prueba oral.

50 La Figura 2 muestra la concentración sérica de partículas de calciproteína (CPP), anteriormente llamadas nanopartículas de fosfato de calcio (CP-NP), después de una sola carga oral del EffCaMgCit (círculo abierto), leche (triángulo invertido) o placebo (círculo cerrado) en 10 mujeres sanas (disponible hasta ahora del mismo estudio que en la Figura 1). Se presenta el cambio en la CPP en suero desde el valor inicial (Δ CPP en suero) durante 6 horas después de las cargas de prueba. El CPP se expresa como μ g de equivalente de hidroxapatita/ml.

55 La Figura 3 muestra el cambio porcentual en la concentración sérica de hormona paratiroidea (PTH) desde el valor inicial (Δ PTH sérica) durante 6 horas después de una sola carga oral del EffCaMgCit (círculo abierto), leche (triángulo invertido) o placebo (círculo cerrado) en 12 mujeres sanas (mismo estudio que en la Figura 1). Un valor negativo indica supresión de paratiroides.

60 La Figura 4 muestra la absorción intestinal de calcio de una sola carga oral del EffCaMgCit o carbonato de calcio (CaCO_3) en el 7^{mo} día de tratamiento con omeprazol (OMP) o placebo en 11 hombres o mujeres adultos. La carga del EffCaMgCit contenía 400 mg de calcio, 122 mg de magnesio y 50 meq de citrato. La carga de carbonato de Ca contenía 400 mg de calcio, pero no magnesio ni citrato. Los sujetos se sometieron a cuatro fases de estudio en un diseño cruzado aleatorio, compuesto por el EffCaMgCit después de placebo (designado como menos o - OMP), EffCaMgCit después de OMP (designado como + OMP), carbonato de calcio después de placebo (- OMP) y carbonato de calcio después de OMP (+

OMP). Durante las fases de OMP, se creó un estado de baja secreción de ácido gástrico por el tratamiento con omeprazol, un PPI de uso común. Hubo al menos dos semanas de "recuperación" entre las fases. La absorción intestinal de calcio se midió a partir del incremento acumulativo en el calcio sérico desde el valor inicial (área delta bajo la curva, o ΔAUC de calcio sérico) durante 6 horas después de las cargas de prueba mediante una técnica bien establecida (Heller, 2000).

La Figura 5 muestra la absorción intestinal de magnesio de una sola carga del EffCaMgCit o carbonato de calcio en el 7^{mo} día de tratamiento con OMP (+ OMP) o placebo (- OMP) en 11 hombres o mujeres adultos del mismo estudio que en la Figura 4. La absorción intestinal de magnesio se midió a partir del incremento acumulativo en el magnesio sérico desde el valor inicial (ΔAUC de magnesio sérico) durante 6 horas después de las cargas de prueba.

La Figura 6 muestra la supresión de paratiroides de una sola carga de EffCaMgCit o carbonato de calcio en el 7^{mo} día de tratamiento con OMP (+ OMP) o placebo (- OMP) del mismo estudio que en la Figura 4. El cambio en el área sobre la curva (ΔAOC) de la PTH en suero se definió como la disminución porcentual en la PTH en suero desde el valor inicial hasta los valores experimentales durante 6 horas después del EffCaMgCit o cargas de carbonato de calcio (Heller, 2000). Un valor negativo para ΔAOC indica una disminución en la PTH sérica o la supresión de paratiroides.

Descripción detallada de la invención

Lo descrito en la presente descripción es una nueva composición para una preparación soluble de calcio y magnesio, que comprende una preparación efervescente de calcio y magnesio con ácido cítrico adicional en una relación definida, diseñada para servir a tres propósitos. Primero, la composición única asegura una rápida solubilidad y capacidad de absorción de calcio, magnesio y citrato del intestino. Segundo, al proporcionar citrato y magnesio de absorción óptima, la composición aumenta el citrato sérico y el magnesio para ayudar a prevenir los ataques cardíacos asociados con la administración de suplementos de calcio. Tercero, la composición proporciona calcio y magnesio absorbibles incluso en un estado de secreción defectuosa de ácido gástrico para ayudar a prevenir las fracturas relacionadas con la osteoporosis y el bajo nivel de magnesio en sangre (hipomagnesemia) durante el uso de inhibidores de la bomba de protones (PPI), un medicamento de venta libre comúnmente usado.

A. Citrato de calcio y magnesio efervescente

En un aspecto, la presente descripción se refiere a un citrato de calcio y magnesio efervescente (EffCaMgCit), que es una mezcla en polvo de carbonato de calcio, citrato de magnesio y ácido cítrico en una relación bien definida. En algunas modalidades, la composición está destinada a disolverse en agua antes de la ingestión oral. Para obtener una dosis habitual, clínicamente efectiva de calcio (de 250 mg a 600 mg por dosis unitaria) y magnesio (de 70 mg a 175 mg por dosis unitaria), el EffCaMgCit contiene al menos 10 meq de exceso de citrato y al menos 20 meq de citrato soluble total por dosis unitaria, para dar una relación molar Ca/citrato igual o inferior a 0,7. Esta cantidad de citrato asegura un aumento deseado en el citrato sérico para reducir el riesgo de ataques cardíacos por la administración de suplementos de calcio. Esta relación molar además del citrato adicional asegura una solubilidad rápida y completa de la composición en agua para proporcionar citrato y magnesio solubles (útil en la prevención de ataques cardíacos), así como también calcio y magnesio (útil en la prevención de fracturas relacionadas con la osteoporosis e hipomagnesemia de PPI). En modalidades particulares, el EffCaMgCit contiene 400 mg de calcio por dosis unitaria, 122 mg de magnesio por dosis unitaria, 20 meq de exceso de citrato y 50 meq de citrato total por dosis unitaria, y relación molar Ca/citrato de 0,6.

Para fabricar el EffCaMgCit, se añade una preparación sólida en polvo de carbonato de calcio poco soluble al agua, junto con citrato de magnesio y ácido cítrico. Esta mezcla produce gas de dióxido de carbono a medida que se disuelve rápidamente; por lo tanto, el carbonato de calcio poco soluble se vuelve fácilmente soluble. El uso de una mezcla en polvo de calcio, magnesio y citrato que se disuelve rápida y completamente, permitiendo la ingestión como líquido es beneficioso. Por ejemplo, algunos pacientes prefieren tomar una preparación líquida en lugar de tragar comprimidos. La rapidez con la que se disuelven las formulaciones en polvo supera el problema de la mala solubilidad de las formulaciones de comprimidos.

El EffCaMgCit contiene ácido cítrico adicional para dar una relación molar calcio/citrato de 0,6. Los suplementos de calcio en el mercado tienen una relación molar Ca/citrato mucho más alta, con un valor infinito para el carbonato de calcio y el fosfato de calcio, y 1,5 para el citrato de calcio. Esto se ilustra en la Tabla 1. El EffCaMgCit también tiene un mayor exceso de citrato (20 meq por dosis unitaria) que las preparaciones convencionales. Estas propiedades proporcionan una solubilidad rápida y completa de la composición.

Tabla 1. Relaciones molares de Ca/Cit de preparaciones de Ca-Mg (corregido a 400 mg de Ca por dosis/porción como en el EffCaMgCit)

	Calcio	Citrato	Ca/Citrato (molar)	Exceso de citrato	Medio	Solubilidad	Efervescencia
Preparaciones líquidas							
EffCaMgCit	400 mg	50 meq		20 meq	240 ml de agua	Rápido	Sí

ES 2 770 830 T3

(Mg=122 mg)	10 mmol	16,67 mmol	0,6			Completo	
Zumo de Naranja + Ca	400 mg	35,3 meq		1 meq	274 ml de producto	Pre-solubilizado	No
(Mg=34 mg; K=15 meq)	10 mmol	11,8 mmol	0,85				
CaCit (Francia)	400 mg	24 meq		4 meq	240 ml de agua	Lento	Sí
Mg=0	10 mmol	8 mmol	1,25			Completo	
Emulsiones de pedido por correo							
Terapéutica Integrada	400 mg			0	~0,5-1 oz de producto	Emulsión	No
CaMg líquido:vainilla	10 mmol	0	Infinito			Incompleto	
(Mg = 334 mg) 11120517; LI206012.03							
Vida útil del CaMgCit Líquido,	400 mg	41,1 meq		9,3 meq	~0,5-1 oz de producto	Emulsión	No
Naranja-vainilla # 2941-C2	10 mmol	13,7 mmol	0,73			Incompleto	
(Mg=143 mg)							
Vida útil del CaMgCit Líquido	400 mg	37,8 meq		5 meq	~0,5-1 oz de producto	Emulsión	No
Arándano # 2982-C2	10 mmol	12,6 mmol	0,79			Incompleto	
15:35:16 (Mg=157 mg)							
Altramuz azul CaMg Cit líquido	400 mg	42,3 meq			~0,5-1 oz de producto	Emulsión	No
Arándano # 3472-A2	10 mmol	14,1 mmol	0,71	6,2 meq		Incompleto	
15:41:37 (Mg=196 mg)							
Solgar CaMgCit líquido	400 mg	43,1 meq	0,70	7 meq	~0,5-1 oz de producto	Emulsión	No
Fresa # 3191-B2	10 mmol	14,4 mmol				Incompleto	
08:49:37 (Mg=196 mg)							
Oasis Tropical Líquido	400 mg	39,2 meq	0,77	7,9 meq	~0,5-1 oz de producto	Emulsión	No
CaMgCit, Naranja	10 mmol	13,1 mmol				Incompleto	
(Mg=140 mg)							
17279 34002							
Preparación de comprimidos							
Citracal Regular	400 mg	20 meq		0	240 ml de agua	Lento	No

(Mg=0)	10 mmol	6,67 mmol	1,5			Discreto	
Carbonato de Ca	400 mg	0	Infinito	0	240 ml de agua	Lento	No
(Mg=0)	10 mmol					Mala	
Fosfato de Ca	400 mg	0	Infinito	0	240 ml de agua	Lento	No
(Mg=0)	10 mmol					Mala	
Acetato de Ca	400 mg	0	Infinito	0	240 ml de agua	Lento	No
(Mg=0)	10 mmol					Discreto	
Citracal + Mg	400 mg	20 meq		0	240 ml de agua	Lento	No
(Mg=64 mg)	10 mmol	6,67 mmol	1,5			Discreto	
mmol = milimoles; meq = miliequivalentes							

Además, el EffCaMgCit tiene un exceso de citrato o citrato libre de 20 meq de citrato por dosis unitaria (citrato total menos calcio total + magnesio; $50 - 20 - 10 = 20$). El citrato soluble total de una sola dosis de EffCaMgCit es de 50 meq (= 20 meq de citrato de calcio, 10 meq de citrato de magnesio y 20 meq de ácido cítrico). Dado que el EffCaMgCit se solubiliza completamente en agua antes de la ingestión, todo su contenido de citrato contribuye al citrato soluble total. Ese no es el caso con formulaciones de comprimidos de citrato de calcio que son parcialmente solubles. Además, dado que el EffCaMgCit contiene 50 meq de citrato soluble total por dosis unitaria y 20 meq de citrato libre, puede provocar un aumento en el citrato sérico comparable o superior al de 40 meq de ácido cítrico.

La composición del EffCaMgCit posee no solo una baja relación Ca/citrato sino que también contiene suficiente citrato libre y citrato libre total. Una relación molar baja de Ca/citrato por sí sola no garantiza una solubilidad eficiente o una respuesta citratémica satisfactoria (aumento del citrato sérico), a menos que esté acompañado por un exceso adecuado de citrato (ver emulsiones, Tabla 1). Por lo tanto, todas las 6 preparaciones de pedido por correo de citrato de calcio y magnesio (con un bajo exceso de citrato) permanecieron como una emulsión incluso cuando la unidad de dosis recomendada de 0,5-1 oz se diluyó a 240 ml con agua. La cantidad de citrato soluble libre y total contenido en el EffCaMgCit está diseñada para atenuar el aumento esperado de calcio ionizado sérico de la dosis unitaria de 400 mg de calcio. Cuando se va a usar una dosis unitaria más alta de calcio, la cantidad de citrato libre y citrato soluble total debe ajustarse para mantener baja la relación molar Ca/citrato.

Según las necesidades de los individuos sanos promedio, se cree que las cantidades óptimas por dosis unitaria del EffCaMgCit son: (a) calcio 400 mg, para proporcionar una biodisponibilidad óptima de calcio sin provocar hipercalcemia, (b) magnesio 122 mg, para ofrecer magnesio biodisponible sin provocar diarrea, (c) relación molar Ca/citrato de 0,6, (d) 20 meq de exceso de citrato y (e) 50 meq de citrato soluble total por dosis unitaria. Sin embargo, otras dosis pueden ser efectivas. Por ejemplo, en personas con absorción defectuosa de calcio intestinal, se puede desear una mayor cantidad de calcio. Esto requeriría cambios apropiados en el citrato libre y el citrato soluble total. Alternativamente, en pacientes con hipercalcemia de absorción que padecen cálculos renales debido a la alta absorción de calcio intestinal, se puede preferir una dosis unitaria más baja de calcio, mientras se mantiene el mismo exceso de citrato y citrato soluble total. Las personas expertas en la técnica pueden modificar las cantidades de varios componentes de la composición, dependiendo de las circunstancias, las necesidades y condiciones individuales.

30 B. Cardioprotección por EffCaMgCit

Los pacientes con administración de suplementos de calcio rara vez mantienen un aumento en la concentración de calcio sérico que se aproxima al límite superior normal (Heller, 2000). Sin embargo, es posible que se produzca una hipercalcemia marginal transitoria de forma intermitente con la frecuencia suficiente durante meses o años de administración de suplementos para dañar potencialmente las arterias coronarias (Reid, 2011). La hipercalcemia puede aumentar la saturación de fosfato de calcio sérico, causando la formación de fosfato de calcio inorgánico. El fosfato de calcio inorgánico se aglomera con fetuina para formar partículas de calcioproteína (CPP), anteriormente llamadas nanopartículas de fosfato de calcio (CP-NP) (Heiss, 2010). En la enfermedad renal crónica donde se encuentra comúnmente que el fosfato sérico alto aumenta la saturación de fosfato de calcio, se ha detectado CPP en suero y se

correlaciona con la calcificación de la arteria coronaria (Hamano, 2010). La CPP puede dañar las células endoteliales vasculares, y causar apoptosis (muerte celular), transformación osteogénica (conversión a células formadoras de hueso) y calcificación (similar a la formación de hueso) de las células del músculo liso vascular (como en las arterias coronarias) (Pasch, 2012; Sage, 2011; Ewence, 2008).

5 El EffCaMgCit confiere protección contra ataques cardíacos al proporcionar citrato soluble y magnesio que son cardioprotectores. En cuanto al papel del citrato primero, el EffCaMgCit tiene características únicas diseñadas para proteger el corazón aparte de la provisión de magnesio: una relación molar Ca/citrato de 0,6, ácido cítrico adicional (citrato menos calcio y magnesio) de 20 meq (también llamado "exceso de citrato" o "citrato libre") y 50 meq de citrato soluble total por dosis unitaria. Por lo tanto, a pesar de que el calcio se absorbe óptimamente de esta preparación, la formulación descrita proporciona de manera única una cantidad suficiente de citrato libre y total para aumentar el citrato sérico a calcio complejo. Esta acción mitiga el aumento del calcio sérico ionizado que podría dañar el corazón (Reid, 2011). Como una forma, el aumento mitigado del calcio sérico ionizado ayuda a prevenir que el suero se sature demasiado con respecto al fosfato de calcio, evitando la formación de CPP que podría iniciar la calcificación vascular (Reynolds, 2009; Hamano, 2010; Sage, 2011). Puede haber otras formas en que la entrega oral de citrato soluble podría retrasar la aparición de CPP en la sangre. En segundo lugar, a través de su acción fisicoquímica como "inhibidor" de la calcificación y la aglomeración (Kok, 1986), el citrato podría inhibir directamente la formación de CPP. En tercer lugar, un aumento en el citrato sérico podría ser cardioprotector a través de la acción antioxidante del citrato (Byer, 2005).

20 Ahora para el papel cardioprotector del magnesio, el EffCaMgCit entrega 10 meq (122 mg) de magnesio por dosis unitaria. En las células vasculares del músculo liso, se ha demostrado que el magnesio inhibe la deposición de calcio y evita la muerte celular (Kircelli, 2012), y aumenta la expresión de factores que inhiben la calcificación (Montezuno, 2010). En los seres humanos, se ha informado que el bajo nivel de magnesio sérico está asociado con una presión arterial más alta y una función vascular anormal (Cunha, 2013).

25 El magnesio también se considera un inhibidor de la precipitación/cristalización del fosfato de calcio. La formación de CPP *in vitro* se ha demostrado que es inhibido por el magnesio (Pasch, 2012). En el intestino, el magnesio podría alterar la absorción de fosfato, atenuando así el aumento del fosfato sérico que podría promover la formación de CPP y ser perjudicial para el corazón. Por lo tanto, el magnesio provisto con el EffCaMgCit confiere protección cardiovascular.

30 Los Ejemplos siguientes presentados demuestran que el EffCaMgCit aumenta el citrato sérico (Figura 1) y el complejo de citrato de calcio soluble (Tabla 5), aumenta el magnesio sérico (Figura 5) e inhibe la aparición de CPP en el suero (Figura 2).

35 C. Prevención De Fracturas Esqueléticas e Hipomagnesemia Durante la Terapia con Inhibidores de la Bomba de Protones

Se sospecha que los inhibidores de la bomba de protones (PPI) causan fracturas esqueléticas (Roux, 2009) e hipomagnesemia severa (Kuipers, 2009). Los PPI producen hipoclorhidria (reducida) o aclorhidria (ausencia de secreción de ácido gástrico). Las sales comunes de calcio y magnesio requieren ácido gástrico para su completa solubilidad (Pak, 1989). Por lo tanto, una explicación plausible para las complicaciones anteriores de los PPI es la inducción de hipo o aclorhidria que altera la solubilidad y, por lo tanto, la biodisponibilidad de las sales de calcio (O'Connell, 2005) y magnesio (Kuipers, 2009). La absorción de calcio alterada causaría estimulación paratiroidea y pérdida ósea. La mala absorción de magnesio produciría hipomagnesemia.

45 Se cree que el efecto de los PPI sobre la biodisponibilidad de calcio (y magnesio) de un suplemento dado depende del estado inicial de solubilidad de ese suplemento. Por lo tanto, en el caso de una sal de calcio poco soluble (como el carbonato de calcio), la inhibición de la secreción de ácido gástrico por los PPI puede impedir una adecuada solubilidad y capacidad de absorción de calcio. Por otro lado, la biodisponibilidad de calcio de una preparación de calcio ya solubilizada (como el EffCaMgCit) no debería verse tan alterada por la secreción alterada de ácido gástrico de los PPI (Pak, 1987). Lo mismo se aplica para la biodisponibilidad de magnesio. El EffCaMgCit es ventajoso, ya que entrega magnesio soluble. Una ventaja especial del EffCaMgCit es que proporciona calcio soluble y magnesio soluble en una sola preparación; por lo tanto, su biodisponibilidad de calcio y magnesio no depende tanto de la secreción de ácido gástrico.

50 Los siguientes Ejemplos demuestran que el EffCaMgCit confiere una biodisponibilidad óptima de calcio (Figura 4) y magnesio (Figura 5) y proporciona una adecuada supresión de paratiroides (Figura 6), incluso después de la inhibición de la secreción de ácido gástrico por omeprazol, un PPI comúnmente usado.

D. EJEMPLOS

60 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las modalidades preferidas de la invención. Debe apreciarse por aquellos expertos en la técnica que los procedimientos descritos en los ejemplos a continuación representan procedimientos descubiertos por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención, y por tanto pueden considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deben apreciar, a la luz de la presente descripción, que pueden hacerse muchos cambios en las modalidades específicas que se describen y aún obtener un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. En particular, los Ejemplos 1 y 2 son estudios de laboratorio que muestran una composición y solubilidad únicas del EffCaMgCit. Los Ejemplos 3, 4

y 5 se refieren a la cardioprotección de los suplementos de calcio conferida por el EffCaMgCit, y los Ejemplos 6, 7 y 8 se refieren al valor del EffCaMgCit durante el tratamiento con PPI.

Ejemplo 1

Solubilidad Mejorada del EffCaMgCit mediante el uso de Citrato de Magnesio en Lugar de Hidróxido de Magnesio, y con Ácido Cítrico Adicional

La dosis unitaria se disolvió completamente en una porción de 8 onzas (oz) de agua en 2 minutos. Se probaron tres preparaciones de citrato de calcio y magnesio efervescente a una dosis unitaria que entregaba 400 mg de calcio. Todas las preparaciones contenían carbonato de calcio que contenía 400 mg (20 meq) de calcio. La Preparación A utiliza hidróxido de magnesio que entrega 122 mg (10 meq) de magnesio. Contenía 40 meq de ácido cítrico, entregando un ligero exceso de citrato de 10 meq (= 40 meq de citrato menos 20 meq de Ca + 10 meq de Mg) y 40 meq de citrato soluble total (Tabla 2).

Tabla 2. Preparación A: Contenido de la Dosis Unitaria

	mmol/sobre	mg/sobre	mg de Ca/dosis unitaria (meq)	mg de Mg/dosis unitaria (meq)	meq de Citrato/dosis unitaria
CaCO ₃	10	1,001	400 (20)	0	0
Mg(OH) ₂	5	292	0	122 (10)	0
Ácido cítrico·H ₂ O	13,33	2,801	0	0	40
Total		4,094	400 (20)	122 (10)	40

La prueba de solubilidad y sabor fue realizada a ciegas por el inventor principal y sus cuatro colegas. La Preparación A entró en una suspensión con efervescencia cuando se añadió a 8 onzas de agua. En 20 minutos, la preparación todavía estaba turbia, aunque quedaba poca efervescencia. Tardó 30 minutos en aclarar. El sabor era plano, aunque sin regusto.

La Preparación B también contenía hidróxido de magnesio, pero incluía una mayor cantidad de ácido cítrico para dar un exceso de citrato de 20 meq por dosis unitaria (= 50 meq de citrato menos 20 meq de calcio + 10 meq de magnesio), y un citrato soluble total de 50 meq (Tabla 3). Cuando se añadió a 8 onzas de agua, esta preparación tuvo una mayor efervescencia que la Preparación A. Todavía estaba turbia en 10 minutos. Estaba claro en alrededor de 25 minutos. Estaba un poco agrio. Tres de 5 personas prefirieron el sabor de esta preparación sobre la Preparación A. Por lo tanto, una mayor cantidad de ácido cítrico (mayor exceso de citrato) acortó el tiempo de disolución y mejoró el sabor.

Tabla 3. Preparación B: Contenido de la Dosis Unitaria

	mmol/paquete	mg/paquete	mg de Ca/dosis unitaria (meq)	mg de Mg/dosis unitaria (meq)	meq de Citrato/dosis unitaria
CaCO ₃	10	1,001	400 (20)	0	0
Mg(OH) ₂	5	292	0	122 (10)	0
Ácido cítrico·H ₂ O	16,66	3,501	0	0	50
Total		4,794	400 (20)	122 (10)	50

En la Preparación C (una modalidad del EffCaMgCit), el citrato de magnesio reemplazó al hidróxido de magnesio (Tabla 4). Se usó un exceso de citrato mayor de 20 meq por dosis unitaria (con el mismo citrato soluble total de 50 meq) que en la Preparación B. Esta preparación se disolvió con una efervescencia activa. En 1 minuto, solo estaba ligeramente turbia. En 2 minutos, estaba completamente clara. Su sabor era similar al de la Preparación B.

Tabla 4. Preparación C: Contenido de la Dosis Unitaria

	mmol/paquete	mg/paquete	mg de Ca/dosis unitaria (meq)	mg de Mg/dosis unitaria (meq)	meq de Citrato/dosis unitaria
CaCO ₃	10	1,001	400 (20)	0	0

Mg ₃ Citrato ₂	1,67	752	0	122 (10)	10
Ácido cítrico · H ₂ O	13,33	2,801	0	0	40
Total		4,554	400 (20)	122 (10)	50

5

10

En conclusión, la solubilidad del citrato de calcio y magnesio se mejoró mediante el uso de citrato de magnesio en lugar de hidróxido de magnesio, y mediante un grado moderado de exceso de citrato.

15

Las características únicas de la composición del EffCaMgCit (Preparación C) son: Relación molar Ca/citrato de 0,6, 20 meq de citrato en exceso o libre, y 50 meq de citrato soluble total. Esta mezcla también entrega cantidades efectivas y seguras de calcio (400 mg) y magnesio (122 mg) por dosis unitaria. El amplio exceso de citrato y el citrato soluble total, combinados con el uso de citrato de magnesio en lugar de hidróxido de magnesio, permiten una rápida solubilidad de la composición con un sabor satisfactorio.

Ejemplo 2

20

Comparación de la Relación Molar Ca/Citrato y el Exceso de Citrato Entre el EffCaMgCit y Otras Preparaciones Representativas de Calcio

25

El análisis de otras preparaciones de calcio representativas reveló que su relación molar Ca/citrato es más alta y el exceso de citrato es más bajo que el EffCaMgCit (Preparación C). La Tabla 1 (arriba) compara la composición y las propiedades del EffCaMgCit con las del zumo de naranja fortificado con calcio y el citrato de calcio efervescente (CaCit, comercializado en Francia). Una dosis unitaria que contiene 400 mg de calcio también libera una cantidad discreta de magnesio (122 mg) del EffCaMgCit, una pequeña cantidad (subclínicamente efectiva) de zumo de naranja fortificado con Ca (34 mg) y ninguna de CaCit. Por lo tanto, solo el EffCaMgCit calificó como una verdadera preparación de Ca-Mg. El zumo de naranja fortificado con Ca se solubiliza previamente, mientras que los otros dos son preparaciones efervescentes. Cuando se coloca en agua, el EffCaMgCit se disuelve rápidamente (en dos minutos), pero el CaCit se disuelve más lentamente. El EffCaMgCit tiene la relación molar más baja de Ca/citrato a 0,6 y el exceso de citrato más alto de 20 meq por dosis unitaria. Mientras que el zumo de naranja fortificado con Ca tiene una relación molar Ca/citrato ligeramente mayor de 0,85, tiene un exceso de citrato mucho menor de 1 meq. El CaCit tiene una relación molar Ca/citrato mucho más alta de 1,25 y un exceso de citrato mucho más bajo de 4 meq. El zumo de naranja fortificado con Ca tiene un contenido de potasio moderadamente alto de 15 meq por una sola carga, lo que para un suplemento de calcio requeriría la aprobación de la FDA como medicamento recetado.

35

40

Se obtuvieron seis formulaciones enumeradas como citrato de calcio y magnesio "líquido" por correo, y se analizó su composición (Tabla 1). Las composiciones se corrigieron para una dosis unitaria que entregaba 400 mg de calcio. El contenido de magnesio varió de 140-334 mg. Una preparación (Integrated Therapeutics) no contenía citrato, dando una relación molar Ca/citrato de infinito y un exceso de citrato de cero. Las cinco formulaciones restantes tenían un contenido discreto de citrato, dando una relación molar Ca/citrato ligeramente mayor que la del EffCaMgCit (0,70-0,79 contra 0,6). Sin embargo, el exceso de citrato fue mucho menor para estas formulaciones que el EffCaMgCit (5-9 meq contra 20 meq). Todas las seis formulaciones eran emulsiones con solubilidad incompleta o mala sin efervescencia.

45

50

Las composiciones de 5 suplementos de calcio comerciales (comprimidos) se comparan en la Tabla 1 a una dosis unitaria que entregaba 400 mg de calcio. Ninguno contenía magnesio excepto Citracal + Mg. Las dos preparaciones de Citracal contenían citrato, dando una relación molar de Ca/citrato de 1,5, pero cero exceso de citrato. Los comprimidos de carbonato de calcio, fosfato de calcio y acetato de calcio no contenían ningún citrato, dando una relación Ca/ citrato de infinito y cero exceso de citrato. Ninguna eran formulaciones efervescentes. El citrato de calcio y el acetato de calcio tienen una solubilidad discreta, pero el carbonato de calcio y el fosfato de calcio tienen mala solubilidad en agua (Pak, 1989).

55

En conclusión, el EffCaMgCit (Preparación C) es único entre las preparaciones de calcio representativas, en virtud de tener una relación molar menor de Ca/citrato (de 0,6) y un mayor exceso de citrato (de 20 meq). Estas propiedades aseguran una solubilidad superior del EffCaMgCit sobre las preparaciones convencionales. El EffCaMgCit es único en proporcionar cantidades óptimas de calcio soluble, magnesio y citrato en una sola preparación.

60

Ejemplo 3

Aumento de la Concentración de Citrato Sérico Después de una Sola Carga Oral del EffCaMgCit

65

En este protocolo de cardioprotección, el efecto del EffCaMgCit sobre la concentración de citrato sérico se comparó con el de la leche y el placebo, para probar la hipótesis de que el EffCaMgCit confiere una mayor respuesta que la leche o el placebo. 12 mujeres adultas sanas completaron un estudio cruzado de biodisponibilidad de una sola dosis, en el que se midió el citrato sérico antes y durante 6 horas después de una sola dosis oral del EffCaMgCit, leche o placebo. El

EffCaMgCit contenía 400 mg (20 meq) de calcio, 122 (10 meq) mg de magnesio y 50 meq de citrato. La leche contenía 400 mg de calcio, 40 mg (3,3 meq) de magnesio y 8,4 meq de citrato. El placebo estaba desprovisto de calcio, magnesio o citrato. Hubo al menos una semana de "período de retiro" entre las cargas de prueba.

5 En cada estudio de biodisponibilidad, la carga de prueba se administró a las 8 am con una comida de desayuno estándar después de un ayuno nocturno. Se obtuvo una muestra de sangre venosa antes de la carga de prueba, y a intervalos de una hora durante 6 horas después de la dosis de prueba oral. Se midieron las muestras de suero para el citrato. El aumento del citrato sérico desde el valor inicial dio una medida de absorción de citrato intestinal.

10 La Figura 1 ilustra el cambio en el citrato sérico después de las cargas de prueba oral. El citrato sérico aumentó rápidamente alcanzando el pico durante la primera hora después de la carga del EffCaMgCit; se mantuvo por encima del valor inicial durante las 5 horas restantes. El citrato sérico aumentó discretamente después de la ingestión de leche (aproximadamente la mitad del aumento después del EffCaMgCit) durante las primeras tres horas después de la ingestión de leche. El citrato sérico aumentó solo durante la primera hora después del placebo. El cambio en el área bajo la curva desde el valor inicial del citrato sérico (ΔAUC), una medida cuantitativa de la absorción de citrato, fue significativamente diferente entre las tres fases por ANOVA ($p = 0,05$). El ΔAUC del EffCaMgCit fue significativamente mayor que la leche ($p = 0,05$) o el placebo ($p = 0,02$). Por lo tanto, el EffCaMgCit confiere una mayor biodisponibilidad de citrato y respuesta citratémica que la leche, un alimento estándar rico en calcio.

20 El citrato forma complejos solubles con calcio en el suero, siendo los principales el CaCit⁻ y el CaCitPO₄⁴⁻ (fosfocitrato de calcio). A partir del citrato sérico después de una sola carga oral del EffCaMgCit descrita en la Figura 1, el programa JESS calculó complejos de citrato de calcio utilizando constantes de asociación conocidas. La Tabla 5 muestra la suma de todos los complejos de citrato de calcio (complejos de CaCit) en suero antes y a intervalos de una hora durante 6 horas después de una sola dosis oral del EffCaMgCit. También se muestra el cambio desde el valor inicial (complejos Δ CaCit).

Tabla 5. Complejos de Citrato-Ca

	Duración Post-Carga, h						
	0	1	2	3	4	5	6
Citrato, mmol/L	0,188	0,252	0,235	0,219	0,210	0,226	0,229
Complejos CaCit	0,089	0,119	0,113	0,105	0,102	0,110	0,112
Complejos Δ CaCit	0,000	0,030	0,024	0,016	0,013	0,021	0,023

35 Como se muestra en la Tabla 5 y la Figura 1, el citrato sérico aumentó de manera prominente durante la primera hora después de una sola dosis oral del EffCaMgCit, y permaneció más alto que el valor inicial durante las cinco horas restantes. En consonancia con este aumento, los complejos de citrato de calcio soluble total aumentaron al mismo tiempo.

40 El calcio sérico ultrafiltrable es una suma de calcio complejo y calcio ionizado. El aumento anterior en los complejos de citrato de calcio total de la respuesta citratémica a la carga del EffCaMgCit, por lo tanto, reduce la fracción de calcio ionizado. Por lo tanto, el aumento en el citrato sérico del EffCaMgCit mitiga el aumento en la fracción de calcio ionizado de la carga de calcio. Dado que se supone que el calcio sérico ionizado en lugar del calcio total es responsable de la cardiotoxicidad, es probable que el aumento del citrato sérico sea cardioprotector.

El EffCaMgCit también aumentó la concentración de magnesio en suero. Para ser descrito en el Ejemplo 7 y la Figura 5 del protocolo de PPI, el EffCaMgCit proporcionó magnesio biodisponible, medido a partir del incremento acumulativo en la concentración de magnesio sérico desde el valor inicial después de una sola carga oral.

Ejemplo 4

Reducción de la Formación de CPP en Suero por el EffCaMgCit

55 En el mismo protocolo de cardioprotección que en el Ejemplo 3, se analizaron muestras de suero para detectar las partículas de calciproteína (en el laboratorio de M. Kuro-o). En muestras de 10 sujetos analizados hasta ahora, la concentración de CPP sérico aumentó discretamente desde el valor inicial durante 6 horas después de una carga oral de leche (Figura 2). Sin embargo, después de la carga del EffCaMgCit, la CPP en suero fue ligeramente más alta que el valor inicial a las 2 y 3 horas, pero no a las 4-6 horas. El incremento en el CPP sérico desde el valor inicial (área delta bajo la curva o ΔAUC) para la leche fue aproximadamente 5 veces mayor que el placebo, pero el ΔAUC para el EffCaMgCit fue solo 1,5 veces mayor que el placebo. A pesar de la baja potencia ($n = 10$), la diferencia en Δ CPP fue marginalmente significativa entre la leche y el placebo ($p = 0,12$) y entre el EffCaMgCit y la leche ($p = 0,17$). Siete de 10 sujetos que ingirieron leche tenían un valor de CPP sérico superior a 20 $\mu\text{g/ml}$ al menos una vez, mientras que solo 2 sujetos que tomaron el EffCaMgCit sí lo hicieron. Por lo tanto, es menos probable que se forme CPP, un factor que podría iniciar la calcificación vascular en el suero después del EffCaMgCit que después de la leche.

Ejemplo 5

Supresión de Paratiroides por el EffCaMgCit

5 En el mismo protocolo de cardioprotección que en el Ejemplo 3, se midieron las muestras de suero para PTH antes y durante 6 horas después de las cargas de prueba oral. La disminución de la PTH sérica desde el valor inicial dio una medida de la supresión paratiroidea. La Figura 3 representa el cambio porcentual en la PTH sérica respecto al valor inicial (Δ PTH sérica), donde un valor negativo indica una supresión de paratiroides. Después de la carga del EffCaMgCit, la PTH sérica disminuyó a 1 hora y permaneció suprimida durante 5 horas. Después de la carga de leche, la PTH sérica disminuyó en un grado similar al de la carga del EffCaMgCit 1 hora después de la carga; esta disminución fue menos marcada con la leche que con el EffCaMgCit durante las siguientes 5 horas. No hubo cambios sustanciales en la Δ PTH sérica después del placebo. El cambio porcentual en el área sobre la curva (Δ AOC) se definió como el decremento porcentual acumulado desde el valor inicial hasta los valores experimentales durante 6 horas después de las cargas de prueba (Heller, 2000), donde un valor negativo para Δ AOC representaba la supresión general de la paratiroides. Δ AOC de PTH sérica fue -118% con el EffCaMgCit, -82% con leche y + 7% con placebo. Δ AOC fue significativamente diferente entre el EffCaMgCit y placebo ($p = 0,001$) y entre leche y placebo ($p = 0,02$). La diferencia en Δ AOC fue significativamente diferente entre las fases por ANOVA ($p = 0,0001$). Por lo tanto, el EffCaMgCit produjo una supresión paratiroidea relativamente mayor que la leche.

Ejemplo 6

Biodisponibilidad Superior de Calcio del EffCaMgCit Sobre Carbonato de Calcio Antes y Después de la Terapia con Inhibidores de la Bomba de Protones

25 En este protocolo de PPI, se comparó la biodisponibilidad de calcio y magnesio entre el EffCaMgCit y el carbonato de calcio para probar la hipótesis de que el EffCaMgCit confiere una biodisponibilidad adecuada de calcio y magnesio incluso cuando la secreción de ácido gástrico es inhibida por la terapia con omeprazol (un fármaco PPI común), mientras que el carbonato de calcio no. Esta hipótesis se basó en el hallazgo de que la solubilidad del carbonato de calcio depende del pH del fluido gástrico (Pak, 1989), mientras que el EffCaMgCit se solubiliza previamente antes de la ingestión, y que el EffCaMgCit contiene magnesio, mientras que el carbonato de calcio no.

35 Once hombres o mujeres adultos completaron cuatro fases de estudio en un diseño cruzado aleatorio. Después de tomar omeprazol (20 mg) o placebo dos veces al día durante una semana, cada sujeto se sometió a un estudio de biodisponibilidad de una sola dosis con el EffCaMgCit o carbonato de calcio. Las cuatro fases fueron: EffCaMgCit con omeprazol, carbonato de calcio con omeprazol, EffCaMgCit con placebo y carbonato de calcio con placebo. La carga del EffCaMgCit entregó 400 mg (20 meq) de calcio, 122 mg (10 meq) de magnesio y 50 meq de citrato. La carga de carbonato de calcio dio 400 mg de calcio pero no magnesio o citrato. Antes y cada hora durante 6 horas después de la carga de prueba, se obtuvo una muestra de sangre venosa para calcio, magnesio y PTH. Un número limitado de sujetos impidió la delimitación de diferencias estadísticas definitivas. Sin embargo, se divulgó una tendencia discernible como se muestra en la Figura 4-6.

45 A partir del cambio en el calcio sérico desde el valor inicial durante 6 horas después de la carga de prueba, se calculó el cambio en el área sobre la curva (Δ AUC) como una medida de la absorción intestinal de calcio (Heller, 2000). Después de tomar placebo (en lugar de omeprazol) durante una semana, el Δ AUC de calcio sérico después de la carga del EffCaMgCit fue ligeramente mayor que el del carbonato de calcio (Figura 4). En la terapia con omeprazol, el Δ AUC de calcio sérico después de la carga del EffCaMgCit disminuyó de manera no significativa en un 16% del valor obtenido después de la carga de placebo (sin omeprazol). Sin embargo, el Δ AUC del calcio sérico de la carga de carbonato de calcio disminuyó sustancialmente en un 64% con omeprazol en comparación con el placebo.

50 Por lo tanto, la biodisponibilidad de calcio del EffCaMgCit no se ve afectada por la inhibición de la secreción de ácido gástrico, probablemente debido a la entrega de calcio soluble. Por el contrario, la biodisponibilidad de calcio del carbonato de calcio se ve alterada por el tratamiento con PPI, lo que demuestra la dependencia de la solubilidad del carbonato de calcio en la secreción de ácido gástrico.

Ejemplo 7

Suministro de Magnesio Biodisponible por EffCaMgCit Durante la Terapia del PPI

60 A partir del mismo protocolo de PPI que en el Ejemplo 6, se calculó el Δ AUC de magnesio sérico, una medida de magnesio biodisponible, a partir del cambio en la concentración de magnesio sérico desde el valor inicial durante 6 horas después de una sola carga oral del EffCaMgCit o carbonato de calcio. Con placebo (sin omeprazol), el Δ AUC de magnesio sérico después del EffCaMgCit fue sustancial, con un aumento acumulativo de 0,38 mg/dL y un aumento máximo de 0,13 mg/dL (Figura 5). Con omeprazol, el Δ AUC de magnesio sérico después del EffCaMgCit no cambió mucho del placebo. Sin embargo, el Δ AUC de magnesio sérico después del carbonato de calcio fue insignificante tanto con placebo como con omeprazol. La diferencia en el Δ AUC entre las dos sales en el tratamiento con omeprazol fue significativa ($p = 0,03$).

Por lo tanto, el EffCaMgCit proporciona magnesio biodisponible incluso cuando se inhibe la secreción de ácido gástrico, debido a la entrega de magnesio soluble. Por el contrario, el carbonato de calcio no proporciona magnesio biodisponible, ya que no contiene magnesio.

5 Ejemplo 8

Supresión de Paratiroides por el EffCaMgCit Durante la Terapia de PPI

10 En el mismo protocolo PPI que en el Ejemplo 6, se comparó la supresión de paratiroides entre el EffCaMgCit y el carbonato de calcio con el placebo (sin omeprazol) o la terapia con omeprazol. El cambio en el área sobre la curva (Δ AOC) se obtuvo a partir del decremento porcentual acumulativo en la PTH sérica desde el valor inicial hasta los valores experimentales durante 6 horas después de una sola dosis oral del EffCaMgCit o carbonato de calcio (Heller, 2000). Un valor negativo para el Δ AOC indicó disminución acumulativa en la PTH sérica desde el valor inicial o la supresión del paratiroides.

15 Después de la carga del EffCaMgCit, el Δ AOC de la PTH sérica fue negativo después del placebo (-105%) y del omeprazol (-146%); la diferencia no fue significativa (Figura 6). Después de la carga de carbonato de calcio, el Δ AOC de la PTH sérica también fue negativo durante el tratamiento con placebo y omeprazol. Tanto en placebo como en omeprazol, el Δ AOC fue más negativo después del EffCaMgCit que después del carbonato de calcio; la diferencia en el Δ AOC entre las dos sales durante el tratamiento con omeprazol fue significativa ($p = 0,003$). La diferencia en el Δ AOC entre fases fue significativa por ANOVA ($p = 0,02$). Los cambios en la PTH sérica fueron generalmente opuestos en dirección a los del calcio sérico.

25 Por lo tanto, el EffCaMgCit suprime la función paratiroidea incluso después de la inhibición de la secreción de ácido gástrico; este efecto del EffCaMgCit es mayor que el del carbonato de calcio.

30 Todas las composiciones y/o métodos descritos y reivindicados en la presente pueden hacerse y ejecutarse sin la experimentación indebida a la luz de la presente descripción. Mientras que las composiciones y los métodos de esta invención se han descrito en términos de algunas modalidades, será evidente para los expertos en la materia que las variaciones pueden aplicarse a las composiciones y métodos en las etapas o en la secuencia de etapas del método descrito en la presente descripción sin apartarse del alcance de la invención. Más específicamente, será evidente que determinados agentes que se relacionan tanto química como fisiológicamente pueden sustituirse por los agentes descritos en la presente descripción a la vez que se alcanzarían los mismos o similares resultados. Todos estos sustitutos similares y modificaciones evidentes para los expertos en la técnica se consideran dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

35 Referencias

- Bolland y otros, *Brit. Med. J.*, 342:2040, 2011.
 Byer y Khan, *J. Urol.*, 173:640-646, 2005.
 40 Cunha y otros, *J. Am. Soc. Hyperten.*, en línea, 2013.
 Ewence y otros, *Circ. Res.*, 103: e28-34, 2008.
 Hamano y otros, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 21:1998-2007, 2010.
 Heiss y otros, *Biophy. J.*, 99:3986-3995, 2010.
 Heller y otros, *J. Clin. Pharm.*, 40:1237-1244, 2000.
 45 Kircelli y otros, *Nephrol. Dialy. Transplant.*, 27:514-521, 2012.
 Kok y otros, *Lancet*, i: 1056-1058, 1986.
 Kuipers y otros, *Netherl. J. Med.*, 67: 169-172, 2009.
 Li y otros, *Heart*, 98: 920-925, 2012.
 Montezuno y otros, *Hypertension*, 56:453-462, 2010.
 O'Connell y otros, *Am. J. Med.*, 118: 778-781, 2005.
 50 Pak y otros, *J. Clin. Endoc. Metab.*, 65:801-805, 1987.
 Pak y otros, *J. Bone Min. Res.*, 4:119-127, 1989.
 Pasch y otros, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 23: 1744-1752, 2012.
 Reid y otros, *Osteop. Int.*, 22:1649-1658, 2011.
 55 Reynolds y otros, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15:2857-2867, 2004.
 Roux y otros, *Calcif. Tissue Int.*, 84:13-19, 2009.
 Sage y otros, *Kid. Int.*, 79:414-22, 2011.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una mezcla que comprende:
5 - de 250 mg de calcio a 600 mg de calcio,
- de 70 mg de magnesio a 175 mg de magnesio,
- al menos 10 meq de exceso de citrato, y
- al menos 20 meq de citrato soluble total,
en donde la relación molar Ca/citrato es de 0,4 a 0,7, y en donde la fuente de magnesio es citrato de magnesio que tiene la fórmula $C_{12}H_{10}O_{14}Mg_3$.
- 10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fuente de calcio es carbonato de calcio, citrato de calcio, hidróxido de calcio u óxido de calcio.
- 15 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la fuente de calcio es carbonato de calcio.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fuente de citrato es ácido cítrico.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición comprende 400
20 mg de calcio, 122 mg de magnesio, 20 meq de exceso de citrato y 50 meq de citrato soluble total, en donde la relación molar Ca/citrato es 0,6.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición consiste
25 esencialmente en 400 mg de calcio, 122 mg de magnesio, 20 meq de exceso de citrato y 50 meq de citrato soluble total, en donde la relación molar Ca/citrato es 0,6.
7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición consiste en 400
30 mg de calcio, 122 mg de magnesio, 20 meq de exceso de citrato y 50 meq de citrato soluble total, en donde la relación molar Ca/citrato es 0,6.
8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la mezcla está en forma de comprimido o polvo.
9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la mezcla está en forma de un
35 polvo que es capaz de disolverse completamente en agua.
10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la prevención o el tratamiento de osteoporosis, osteomalacia, raquitismo o bajo nivel de calcio en la sangre.
- 40 11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición se administrará en un animal, preferiblemente un humano.
12. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, en donde dicha composición se administra oralmente.
- 45 13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la prevención de fracturas por fragilidad y deficiencia de magnesio.
14. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde se administrarán inhibidores de la
50 secreción de ácido gástrico.
15. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la reducción del riesgo cardiovascular por la administración de suplementos con calcio.
- 55 16. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el riesgo cardiovascular es la propensión a ataque cardíaco y/o insuficiencia cardíaca, indicada por síntomas que incluyen dolor en el pecho, falta de aliento, latidos cardíacos anormales e hinchazón en las piernas.
17. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la inhibición de la formación de partículas de calciproteína (CPP).
60
18. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la composición se administrará tres veces al día.
- 65 19. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la disminución de la concentración sérica alta de hormona paratiroidea.

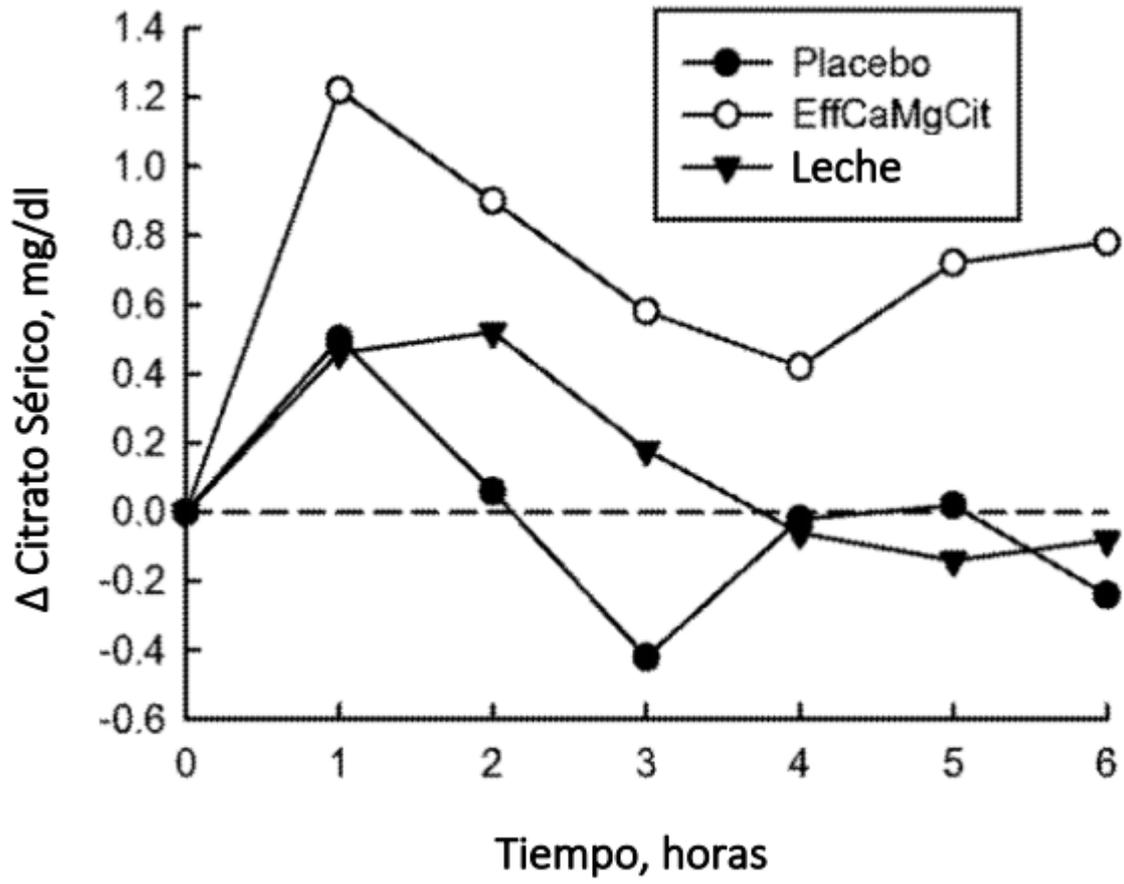


Figura 1

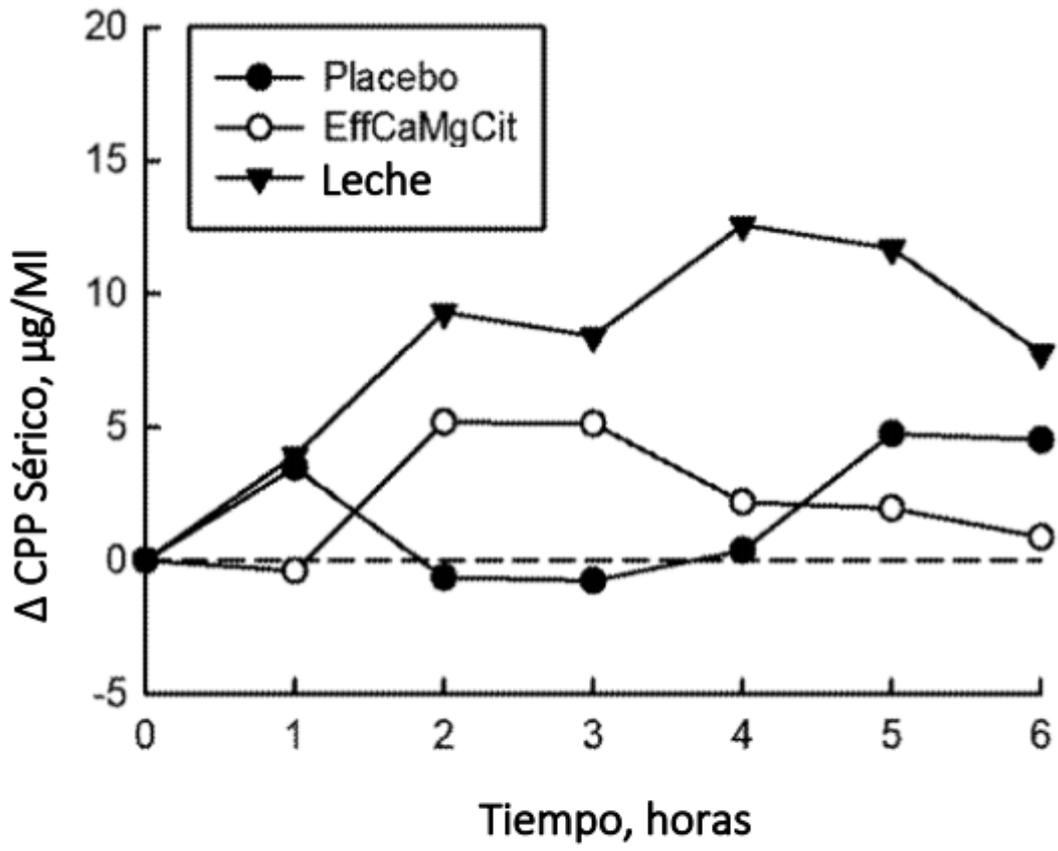


Figura 2

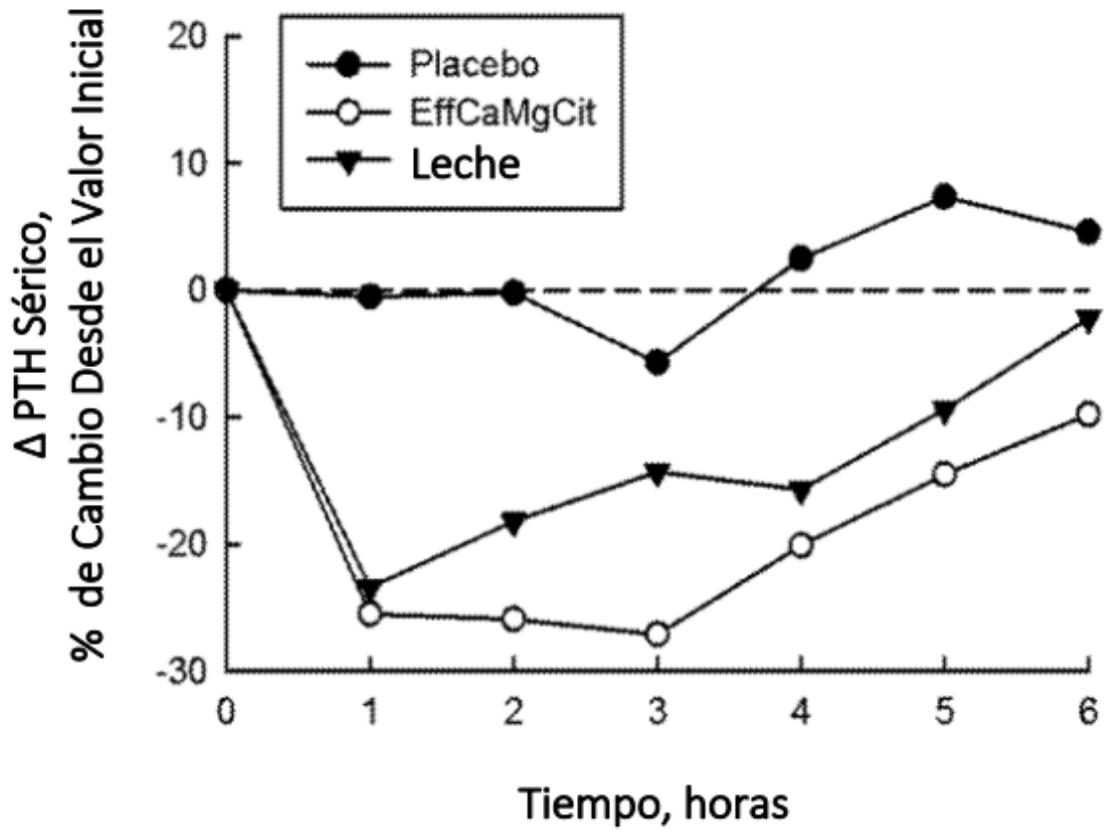


Figura 3

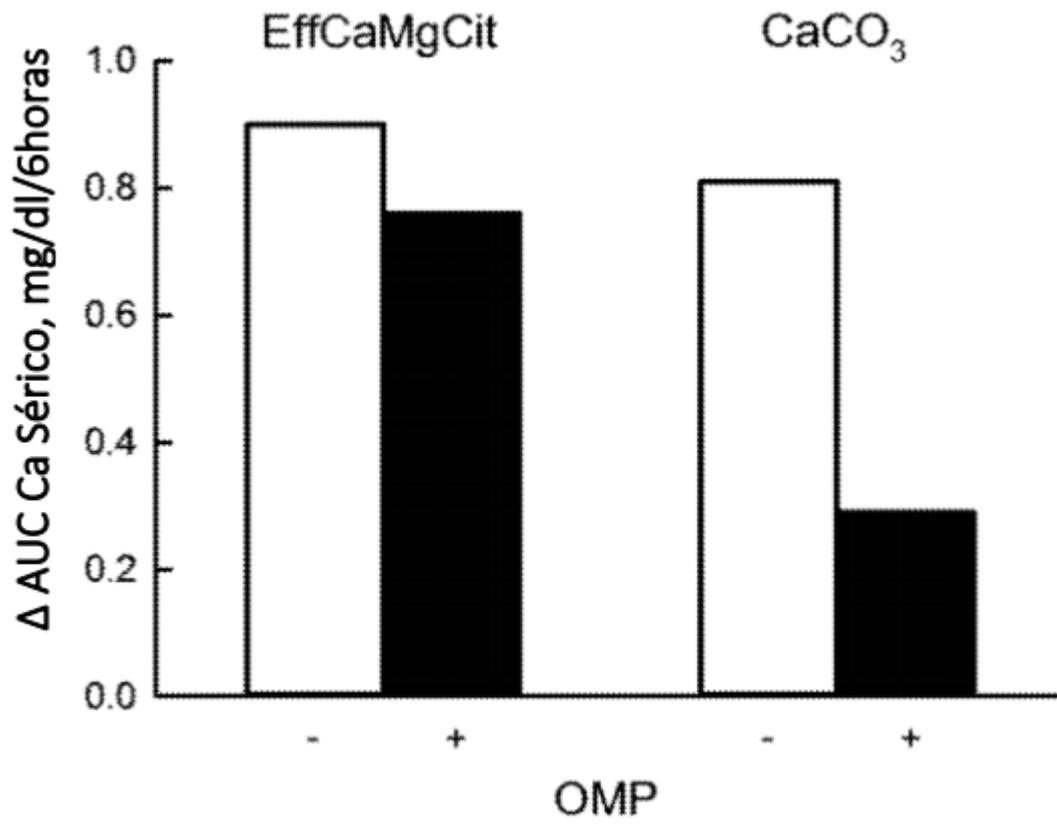


Figura 4

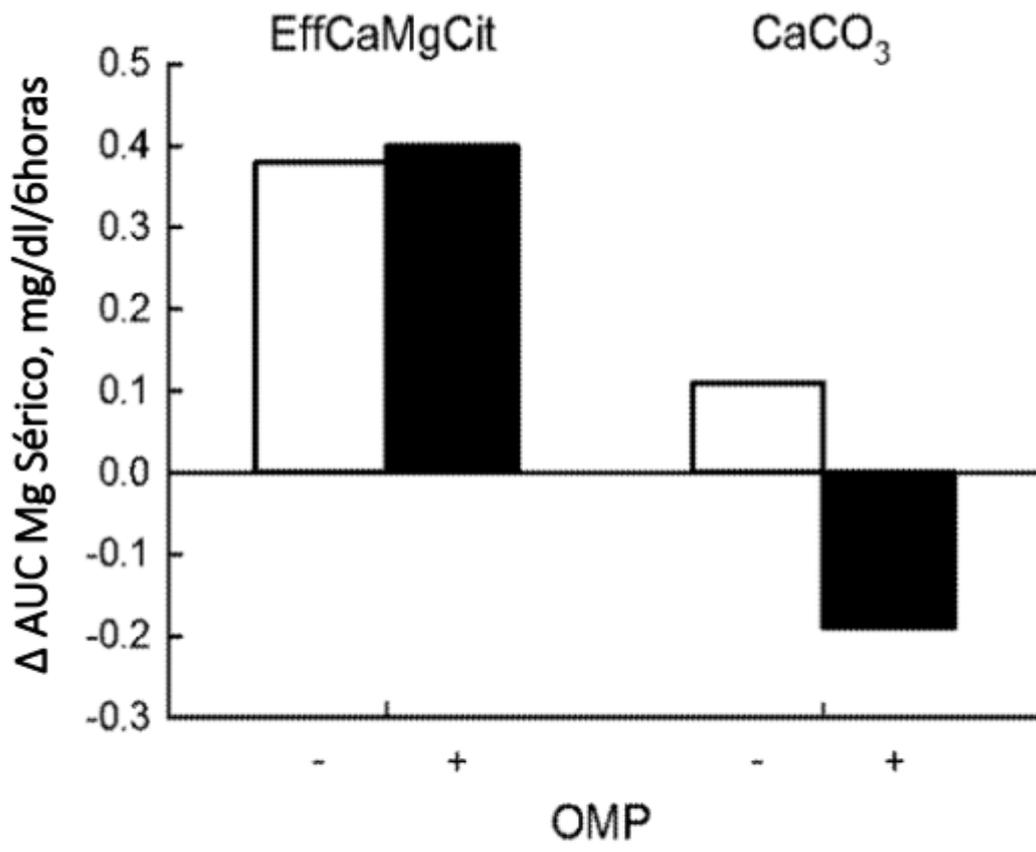


Figura 5

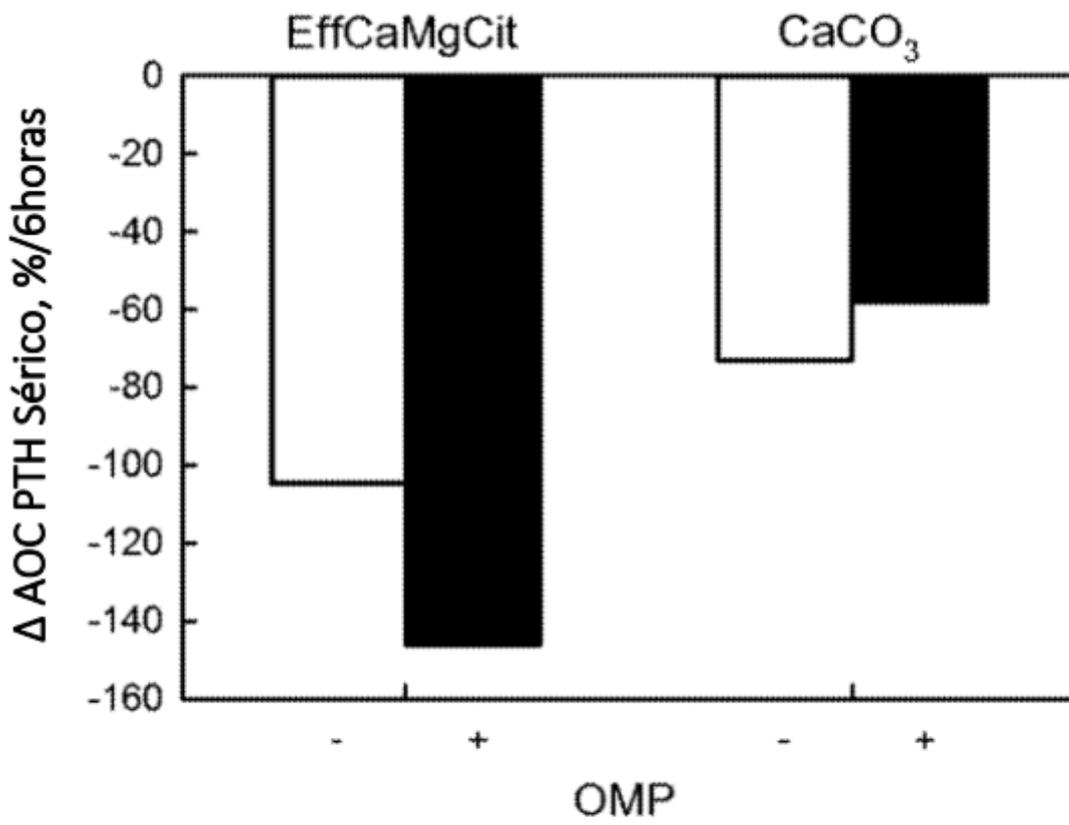


Figura 6