

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 428**

51 Int. Cl.:

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2007 E 09011120 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 2298276**

54 Título: **Agente acelerador de absorción de calcio**

30 Prioridad:

17.02.2006 JP 2006041158

17.02.2006 US 774374 P

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

02.09.2020

73 Titular/es:

**VIRIDIS PHARMACEUTICAL LIMITED (100.0%)
263 Main Street, P.O. Box 2196
Road Town Tortola, VG**

72 Inventor/es:

**MATSUDA, HIDEAKI;
IWAKI, MASAHIRO y
KAWASE, ATSUSHI**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ LÓPEZ-MENCHERO , Álvaro Luis

ES 2 781 428 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

Agente acelerador de absorción de calcio

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente para promover la absorción de calcio.

10 **Técnica anterior**

15 A través del equilibrio entre la absorción y excreción del tubo digestivo y la reabsorción y excreción de los túbulos renales, respectivamente, se mantiene constantemente un nivel de calcio en el organismo vivo. Por consiguiente, la carencia de calcio es uno de los síntomas de la insuficiencia renal crónica. Además, con frecuencia se encuentra carencia de calcio al no ser fácil encontrar diferentes alimentos que contengan grandes cantidades de calcio, y en muchos casos, la eficiencia de la absorción no es suficiente. La carencia de calcio es responsable de que los huesos se vuelvan frágiles y puede causar osteoporosis y osteomalacia, por lo que se espera establecer un método para mejorar la eficiencia de la absorción de calcio del intestino delgado y/o la absorción de calcio en los huesos.

20 Dado que el mantenimiento de un equilibrio de calcio en la sangre es esencial para una buena función cardíaca, la carencia de calcio también se ha relacionado con trastornos cardiovasculares tales como la aterosclerosis, arteriopatía coronaria, cardiopatía isquémica, hiperlipidemia e hipertensión. También se ha descubierto que el calcio reduce los niveles de colesterol.

25 Otras afecciones que pueden beneficiarse de una mejor absorción de calcio son el paludismo, la colitis ulcerosa, la gingivitis o placa dental, y defectos de aprendizaje tales como el Alzheimer o la demencia senil.

30 La GA (goma arábiga) es una exudación gomosa obtenida de los tallos y/o ramas de la especie *Acacia senegal* (*Leguminosae*) o de otras especies del género *Acacia* (*Leguminosae*). El componente principal de la GA es el ácido arábigo (79 a 81 %), que existe como sales de Ca, Mg y/o K. La hidrólisis ácida de la GA produce L-arabinosa, D-galactosa, L-ramnosa y ácido D-glucurónico. Además, también hay trazas de hidrolasa y oxidasa, junto con una pequeña cantidad de minerales y proteínas en GA.

35 Desde la era del antiguo Egipto, la GA se ha utilizado como medicina popular para el tratamiento de enfermedades periodontales y la piorrea alveolar (tratamiento del sangrado de las encías, eliminación de úlceras en las encías o promover el crecimiento de los dientes); trastornos pulmonares y trastornos hepáticos.

40 Actualmente, la GA se usa como un emulsionante con sabor para mantener la homogeneidad de los ingredientes de zumos y helados, como un aditivo alimentario para conservar una forma de caramelos y estabilizadores de medicamentos para fabricar comprimidos por compresión o para prevenir la desproporción de los ingredientes en una formulación líquida.

45 La GA es una fibra dietética, que es difícil de digerir por las enzimas digestivas, y generalmente se sabe que impide la absorción de calcio del tubo digestivo. Tokkyo Kokai H09-67257 (1997) desvela un intento de dar un efecto promotor sobre la absorción de minerales a la quitina reduciendo su peso molecular, ya que la quitina, con un peso molecular más grande, impide la absorción de minerales tales como calcio, magnesio y similares. También propone un método para mejorar la absorción de calcio añadiendo a fibra dietética lactosa y alcohol de azúcar (Tokkyo Kokai 2002-142721).

50 Con respecto a la GA, se desveló un efecto acelerador sobre la absorción de agua e iones de sodio del intestino delgado, pero no se ha comunicado ningún efecto acelerador de la absorción de calcio del intestino delgado o la absorción ósea.

55 En el documento US 2004/0101597 A1 se hace referencia a bebidas ácidas reforzadas con calcio que son más estables frente a la precipitación de calcio y se menciona la goma arábiga como modificador de la viscosidad o agente espesante.

60 En el documento US 5.545.414 se desvela un producto nutricional con fibra dietética que puede usarse para reducir el colesterol en suero en un mamífero. La goma arábiga se describe como moderadamente útil para reducir los niveles de colesterol.

65 En el documento DE 10127897 A1 se mencionan composiciones farmacéuticas que contienen una sal de calcio y un extracto vegetal seco. En un ejemplo, la goma arábiga se usa como excipiente.

Mee K. A. et al: "Apple fiber and gum arabic lowers total and low-density lipoprotein cholesterol levels in men with mild hypercholesterolemia", *Journal of the American Dietetic Association*, Chicago, IL, Estados Unidos, vol.97, n.º 4, 1 de abril de 1997 (1997-04-01), págs. 422-424, también tiene que ver con la reducción de los niveles de colesterol y se

describe el uso de la goma arábica para esta finalidad.

Divulgación de la invención

5 Se cree que la fibra dietética es uno de los nutrientes más importantes, ya que impide que se produzca un aumento rápido de la glucosa en la sangre después de una comida al controlar la tasa de captación de glucosa del tubo digestivo y evita el estreñimiento con la excreción asociada de sustancias nocivas en el intestino.

10 La presente invención proporciona un agente acelerador de absorción de calcio, que se puede tomar diariamente, opcionalmente con una fibra dietética, para evitar una carencia de calcio. Los inventores han encontrado inesperadamente un efecto acelerador de la GA sobre la absorción de calcio del tubo digestivo.

15 Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un agente acelerador de la absorción de calcio que comprende goma arábica según la reivindicación 1.

Según un segundo aspecto de la presente invención, hay un alimento rico en calcio que comprende un agente de calcio y el agente acelerador como se ha definido anteriormente.

20 También se desvela el uso del agente acelerador como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un alimento rico en calcio.

Según un tercer aspecto de la presente invención, para compensar la falta de calcio hay un agente de bebida que comprende el agente como se ha definido anteriormente.

25 Adicionalmente se desvela una composición que comprende goma arábica y un agente de calcio, como una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

30 Según un cuarto aspecto de la presente invención, existe el uso de la goma arábica en la fabricación de un agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a una carencia de calcio.

También se desvela el uso de un agente acelerador como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de insuficiencia renal crónica, o de una carencia de calcio asociada a insuficiencia renal crónica.

35 La información adicional se refiere al uso de un agente acelerador, como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos cardiovasculares, incluidos uno o más de aterosclerosis, arteriopatía coronaria, cardiopatía isquémica, hiperlipidemia e hipertensión.

40 Según un quinto aspecto de la presente invención, existe el uso de un agente acelerador como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un agente para el tratamiento o la reducción de colesterol en un sujeto hipercolesterolémico.

45 Además, la divulgación contenida en este documento incluye el uso de un agente acelerador como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del paludismo.

El uso de un agente acelerador como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la colitis ulcerosa, es una parte más de la enseñanza incluida en este documento.

50 También se desvela el uso de un agente acelerador como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de gingivitis o placa dental.

55 Asimismo, un aspecto interesante es el uso de un agente acelerador como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de defectos de aprendizaje tales como la enfermedad de Alzheimer o la demencia senil.

60 La carencia de calcio es responsable de que los huesos se vuelvan frágiles y puede causar osteoporosis y osteomalacia. La presente invención permite mejorar la eficiencia de la absorción del calcio del intestino delgado y/o la absorción de calcio en los huesos y prevenir las enfermedades anteriores, al mismo tiempo que se toma la fibra dietética que es uno de los nutrientes importantes. Por lo tanto, el uso de la goma arábica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis y/o la osteomalacia es otro aspecto interesante. El medicamento también puede incluir un complemento/agente de calcio.

Breve descripción de los dibujos

65 En la figura 1 se muestran las proporciones de contenido de calcio que permanecieron en la solución de perfusión recuperada. La solución de perfusión que contiene calcio (1 mg/ml) o calcio y GA (7,5 %) se hizo fluir a través del

tubo digestivo y después de iniciar la perfusión, cada muestra de 500 µl se recuperó a intervalos de 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos.

En la figura 2 se muestra la excreción urinaria total de calcio durante tres días. Se administró a las ratas agua que contenía calcio, GA o calcio + GA y los resultados se expresaron como +Ca, +GA y +[Ca + GA], respectivamente.

En la figura 3 se muestran los efectos del suministro de calcio y/o GA sobre el aumento de peso corporal en ratas. "Control" y "sin Ca" significa los pesos corporales del grupo que recibió una dieta normal y una dieta carente de calcio, respectivamente.

En la figura 4 se muestran los efectos del suministro de calcio y/o GA sobre la dureza del fémur en ratas. "Control" y "sin calcio" significa lo mismo que se ha indicado anteriormente.

En la figura 5 se muestran los efectos del suministro de calcio y/o GA sobre el contenido de Ca, Zn, Mg y P del fémur en ratas. "Control" y "sin calcio" significa lo mismo que se ha indicado anteriormente.

En la figura 6 se muestran los efectos del suministro de calcio y/o GA sobre la ALP (siglas del inglés *Alkaline Phosphatase*, fosfatasa alcalina) en sangre de ratas. "Control" y "sin calcio" significa lo mismo que se ha indicado anteriormente.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En la presente invención, como goma soluble en agua, puede usarse una exudación gomosa obtenida de los tallos y/o ramas de especies del género *Acacia* (*Leguminosae*) tales como *Acacia senegal* y *Acacia seyal* en su forma intacta. Desde el punto de vista de una fácil disponibilidad y formulación, se prefiere el polvo seco de dicha goma y/o el extracto de dicha goma.

El disolvente de extracción preferido es el agua. El extracto acuoso puede usarse tal cual o después de la concentración, dilución y/o purificación.

El polvo seco y/o el extracto pueden purificarse mediante cromatografía en columna.

El agente acelerador de la presente invención puede usarse mezclándolo con un alimento que contenga calcio, por ejemplo, un producto lácteo tal como leche, yogur, queso y productos similares, y añadiendo un agente de calcio, en casos en los que el alimento tenga carencia de calcio o no contenga calcio. El agente de calcio usado en estos casos incluye, aunque sin limitación, un aditivo alimentario, que comprende una sal de calcio tal como carbonato de calcio, lactato de calcio, gluconato de calcio, acetato de calcio, citrato de calcio, fosfato de calcio, cloruro de calcio e hidróxido de calcio; y productos naturales tales como harina de concha, polvo de coral, cáscara de huevo, leche, polvo de hueso de vaca.

Para compensar la falta de calcio, el agente acelerador de la presente invención puede usarse mezclándolo con diversos alimentos y bebidas (alimentos ricos en calcio), así como combinándolo con un agente de calcio descrito anteriormente. Como alimentos ricos en calcio se incluyen, sin limitación, refrescos carbonatados, zumo de frutas, bebidas fermentadas, bebidas lácteas tales como leche; postres congelados tales como helados, leche helada; productos lácteos tales como yogur, queso; fiambre, tal como jamón, salchicha; productos de pasta de pescado; torta de pan, platos preparados, crema de caramelo, sopa y similares.

Si fuera necesario, a la formulación de dicha bebida se la puede añadir una cantidad adecuada de edulcorante tal como azúcar, miel, glicerina y aspartamo, especias tales como ajo y jengibre, perfume como saborizante afrutado, antioxidante tal como sal disódica de etilendiamina y tiosulfato de sodio, aminoácidos tales como leucina, metionina, lisina y taurina, y vitaminas tales como vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E y nicotinamida.

A la formulación de dicha bebida para administración oral, también se la puede añadir zumo natural, tal como zumo de naranja, de pomelo y vegetal (col rizada, hojas jóvenes o cebada) y/o el extracto de fármacos no purificados tales como ginseng y cuerno de ciervo joven.

El agente acelerador de la presente invención también está disponible para animales que no son seres humanos, y puede usarse como alimento para mascotas, tal como alimento para perros o gatos y pienso.

Como se ha descrito anteriormente, el agente acelerador de la presente invención puede tomarse por vía oral solo o junto con otros alimentos o bebidas. La cantidad de agente a tomar depende de la formulación de cada alimento o bebida; así como del sexo, la edad y el peso corporal de la persona que toma el agente, pero habitualmente es de 1-100 g/día, preferentemente de 10-50 g/día y más preferentemente de 10-20 g/día. El agente puede tomarse en diversas formulaciones, después de que se disuelva o suspenda en agua fría, agua caliente o alcohol.

Ejemplos

El efecto de la GA sobre la absorción de calcio del tubo digestivo se analizó según los siguientes métodos.

En cada ensayo, se utilizó GA purificada obtenida en SANKYO Foods Industry Corp. y L-lactato de calcio (Sigma), se sabía que este último tenía una alta solubilidad (9600 mg/100 g de H₂O) y ningún efecto sobre el sabor de los

alimentos. Como animales de laboratorio se usaron ratas Wistar macho que pesaban 200-250 g, y aproximadamente 120 g, especialmente en el experimento de estudio de absorción de calcio (ejemplo de ensayo 3).

5 Ejemplo de ensayo 1 - Estudio de la eficiencia de absorción del intestino delgado usando un método de perfusión (*in situ*)

1. Método

10 La cavidad abdominal de la rata anestesiada con pentobarbital (50 mg/ml/kg, ip) se abrió y se insertó un tubo de silicona en el duodeno y el apéndice. Una solución de perfusión que contenía calcio (1 mg/ml), o calcio y GA (7,5 %) se hizo fluir a través del tubo digestivo, la solución de perfusión se registró con el tiempo y se analizó el contenido de calcio.

15 2. Resultado

En la figura 1 se muestra el resultado. Se sugirió que la GA aumentaba la eficiencia de la absorción de calcio del intestino delgado.

20 Ejemplo de ensayo 2 - Efectos sobre la excreción urinaria

Habitualmente, las concentraciones de calcio en sangre se mantienen constantemente a través de la homeostasis biogénica y es difícil utilizarlo como un índice de absorción de calcio. Por consiguiente, en lugar de eso se analizó la excreción urinaria de calcio.

25 1. Método

30 Las ratas se mantuvieron en una jaula metabólica y durante tres días recibieron 40 ml de agua que contenía calcio (Ca), goma arábica (GA) o Ca y GA (Ca + GA). Asimismo, para eliminar un efecto de calcio contenido en la dieta normal recibieron una dieta carente de calcio. Después de recoger la orina, se midió la concentración urinaria de calcio y el volumen de orina.

2. Resultados

35 En la figura 2 se muestra el resultado. Durante tres días se recogió la orina usando una jaula metabólica y se analizó la excreción urinaria de calcio. La excreción urinaria de calcio no aumentó en los grupos tratados con Ca y GA, mientras que la excreción urinaria en los grupos tratados con (Ca + GA) aumentó significativamente. Por consiguiente, también se sugirió que la captación de GA *in vivo* aumentaba la eficiencia de la absorción de calcio.

40 Ejemplo de ensayo 3 Efectos sobre la absorción de calcio en los huesos

A continuación, usando ratas alimentadas con una dieta carente de calcio, se estudió si el efecto acelerador de la GA sobre la absorción de calcio alcanzaba la absorción en los huesos y si impedía la disminución del contenido de calcio en el hueso.

45 1. Método

50 Durante 30 días se administró por vía oral a ratas calcio (grupo tratado con Ca) o calcio y GA (grupo tratado con [Ca + GA]) a una cantidad de 1 mg(aprox.)/día, y se observaron cambios en la dureza y el contenido de minerales (Ca, Mg, P, Zn) del fémur, o ALP en sangre. Para eliminar un efecto de calcio contenido en la dieta normal las ratas recibieron una dieta carente de calcio.

2. Resultados

55 En las figuras 3-6 se muestran los resultados.

60 El grupo tratado con [Ca + GA] mostró un aumento del peso corporal cuando se compararon los pesos corporales 30 días después de la administración con los pesos iniciales (figura 3). La dureza del fémur medida 30 días después del inicio de la administración demostró la tendencia a aumentar la dureza en el hueso del grupo tratado con [Ca + GA] en comparación con el grupo tratado con Ca o el grupo de control.

65 Asimismo, se midió el contenido de diversos minerales, es decir, Ca, Zn, Mg y P en el hueso, y se redujo significativamente la disminución del contenido de Ca, Mg y P en el hueso del grupo tratado con [Ca + GA]. La fosfatasa alcalina (ALP) es una enzima que acelera la absorción de calcio en el hueso y se sabe que aumenta en la sangre cuando disminuye el contenido de calcio en el hueso y en este experimento también se observó una elevación de ALP en la sangre del grupo tratado con Ca. Sin embargo, la administración conjunta de GA mostró una tendencia a reducir la elevación de ALP en comparación con el grupo tratado con Ca.

Estos resultados experimentales mostraron que la administración conjunta de Ca y GA mejoraba la eficiencia de la absorción de calcio del intestino delgado, y que la administración prolongada reducía la disminución del contenido de calcio en el hueso. Por tanto, se ha sugerido un uso novedoso de la GA para un agente acelerador de la absorción ósea.

Preparación de un agente de bebida

Se dispersa GA (10 g) en agua tibia (40° C, 30 ml) con agitación. Después de enfriar la mezcla a 25° C, se añade, agitando, vitamina B1 (10 mg), vitamina B6 (10 mg), cafeína (50 mg), azúcar (5 g), miel (5 g), ácido cítrico (400 mg), citrato de sodio (50 mg) y benzoato de sodio (35 mg). El valor de pH de la mezcla resultante se ajusta a 6,0 mediante la adición de ácido láctico y/o hidróxido de sodio 0,1 N. Después, el volumen total de la solución resultante se ajusta a 5 ml mediante la adición de agua.

La GA utilizada en este ejemplo se purifica de la siguiente manera: la GA obtenida en Sudán de la especie *Acacia senegal* se pulveriza y se disuelve en agua. Después, la solución resultante se filtra y el filtrado se seca por pulverización para producir dicha GA.

Aplicabilidad industrial

Un agente acelerador de la absorción de calcio proporcionado por la presente invención puede usarse en un sector de alimentación rica en calcio, por ejemplo, mezclándose con diversos alimentos y bebidas, así como combinándose con un agente de calcio.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un agente acelerador de la absorción de calcio, para su uso en el tratamiento o la prevención de carencia de calcio, que como principio activo comprende goma arábica, **caracterizado por que** se toman 1-100 g/día de dicha goma arábica.
2. El agente para su uso según la reivindicación 1, **caracterizado por que** se toman 10-50 g/día de dicha goma arábica.
- 10 3. El agente para su uso según la reivindicación 1, **caracterizado por que** se toman 10-20 g/día de dicha goma arábica.
4. Un alimento rico en calcio que comprende un agente de calcio y el agente para uso según las reivindicaciones 1 a 3.
- 15 5. Un agente de bebida para compensar la falta de calcio que comprende el agente para su uso según las reivindicaciones 1 a 3.
- 20 6. Uso de goma arábica en la fabricación de un agente para el tratamiento o la prevención de: insuficiencia renal crónica o una carencia de calcio asociada a insuficiencia renal crónica o a trastornos cardiovasculares, incluidos uno o más de aterosclerosis, arteriopatía coronaria, cardiopatía isquémica, hiperlipidemia e hipertensión, o paludismo o colitis ulcerosa o gingivitis o placa dental o defectos de aprendizaje tales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil u osteoporosis u osteomalacia al acelerar la absorción de calcio **caracterizado por que** se toman 1-100 g/día de dicha goma arábica.
- 25 7. Uso de la reivindicación 6, **caracterizado por que** se toman 10-50 g/día de dicha goma arábica.
8. Uso de la reivindicación 6, **caracterizado por que** se toman 10-20 g/día de dicha goma arábica.
- 30 9. Uso de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado por que** el agente es un agente de bebida.
10. Uso de goma arábica en la fabricación de un agente para la reducción de colesterol y el tratamiento de un sujeto hipercolesterolémico acelerando la absorción de calcio **caracterizado porque** el agente comprende adicionalmente un agente de calcio y se toman 1-100 g / día de dicha goma arábica.
- 35 11. Uso de la reivindicación 10, **caracterizado por que** se toman 10-50 g/día de dicha goma arábica.
12. Uso de la reivindicación 10, **caracterizado por que** se toman 10-20 g/día de dicha goma arábica.
- 40 13. Uso de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizado por que** el agente es un agente de bebida.

Fig. 1

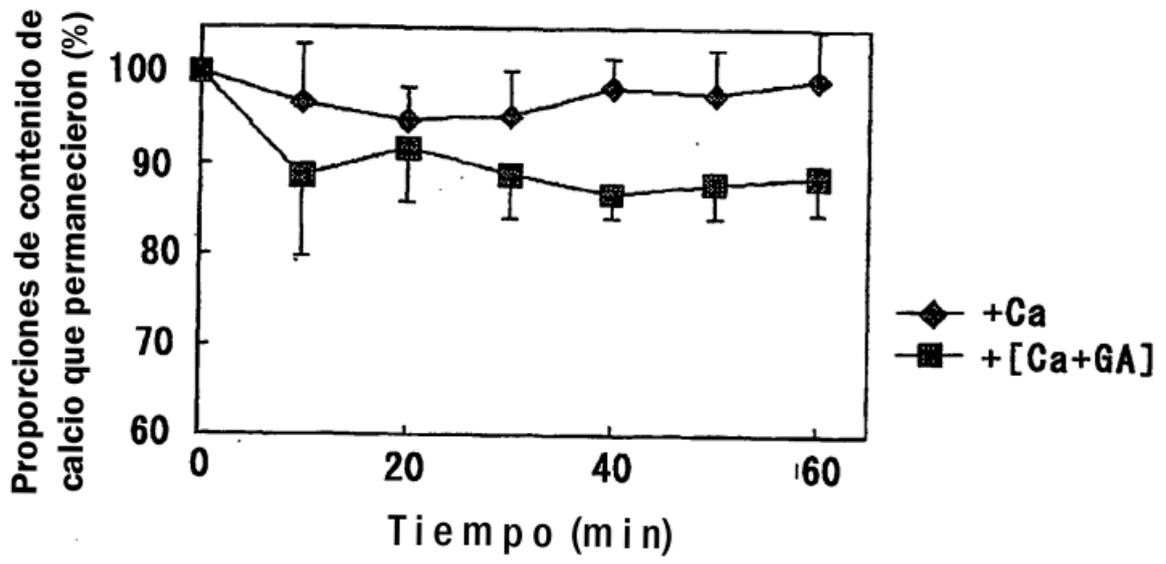


Fig. 2

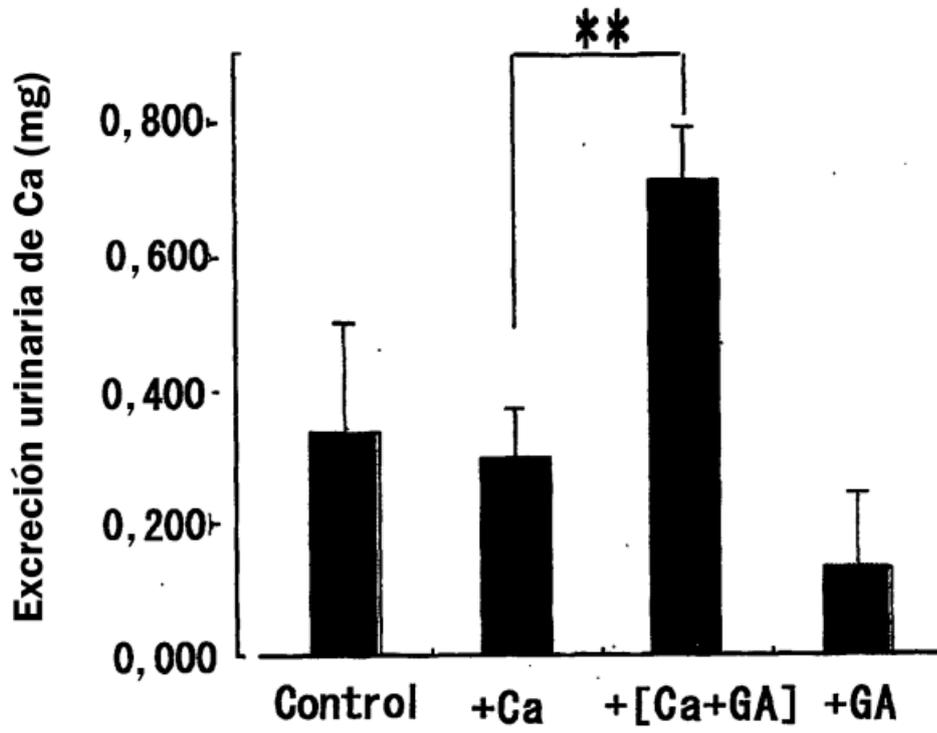


Fig. 3

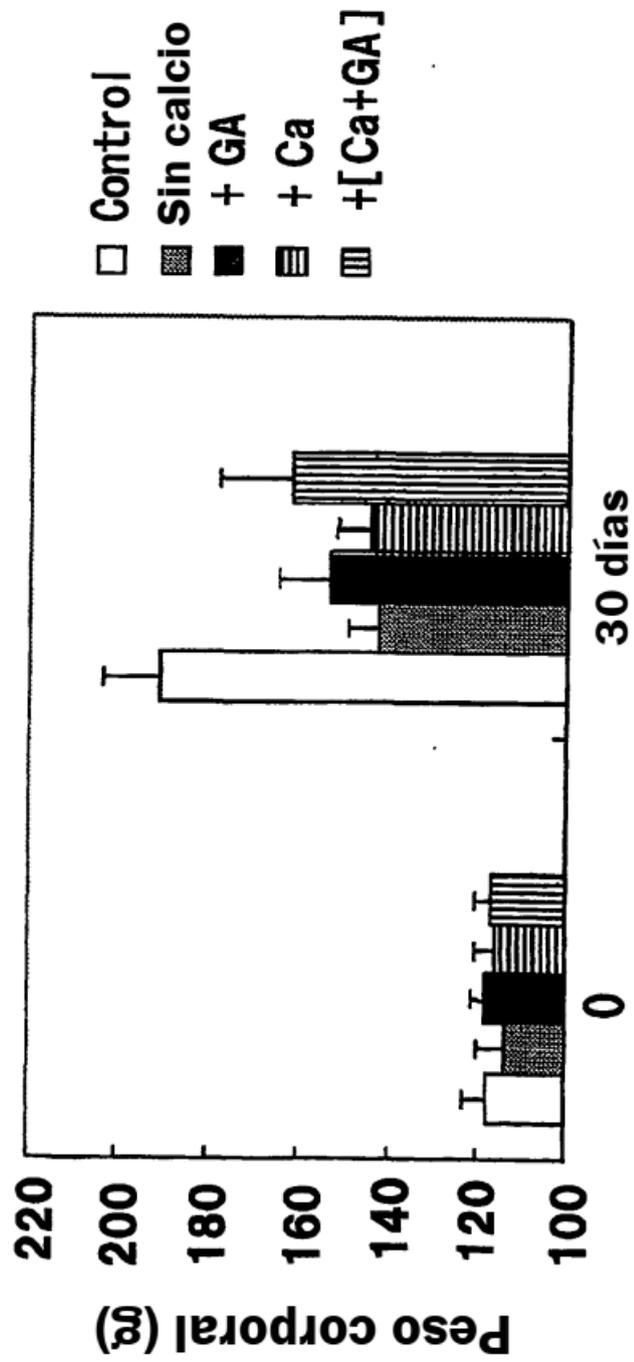


Fig. 4

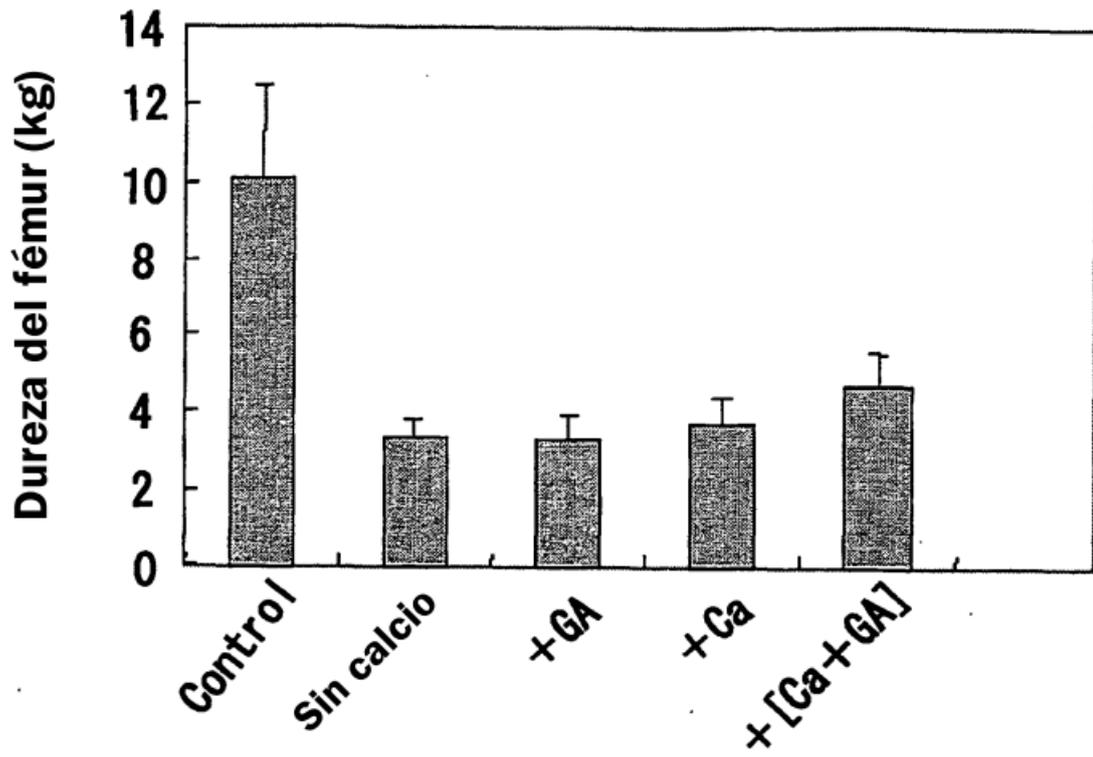
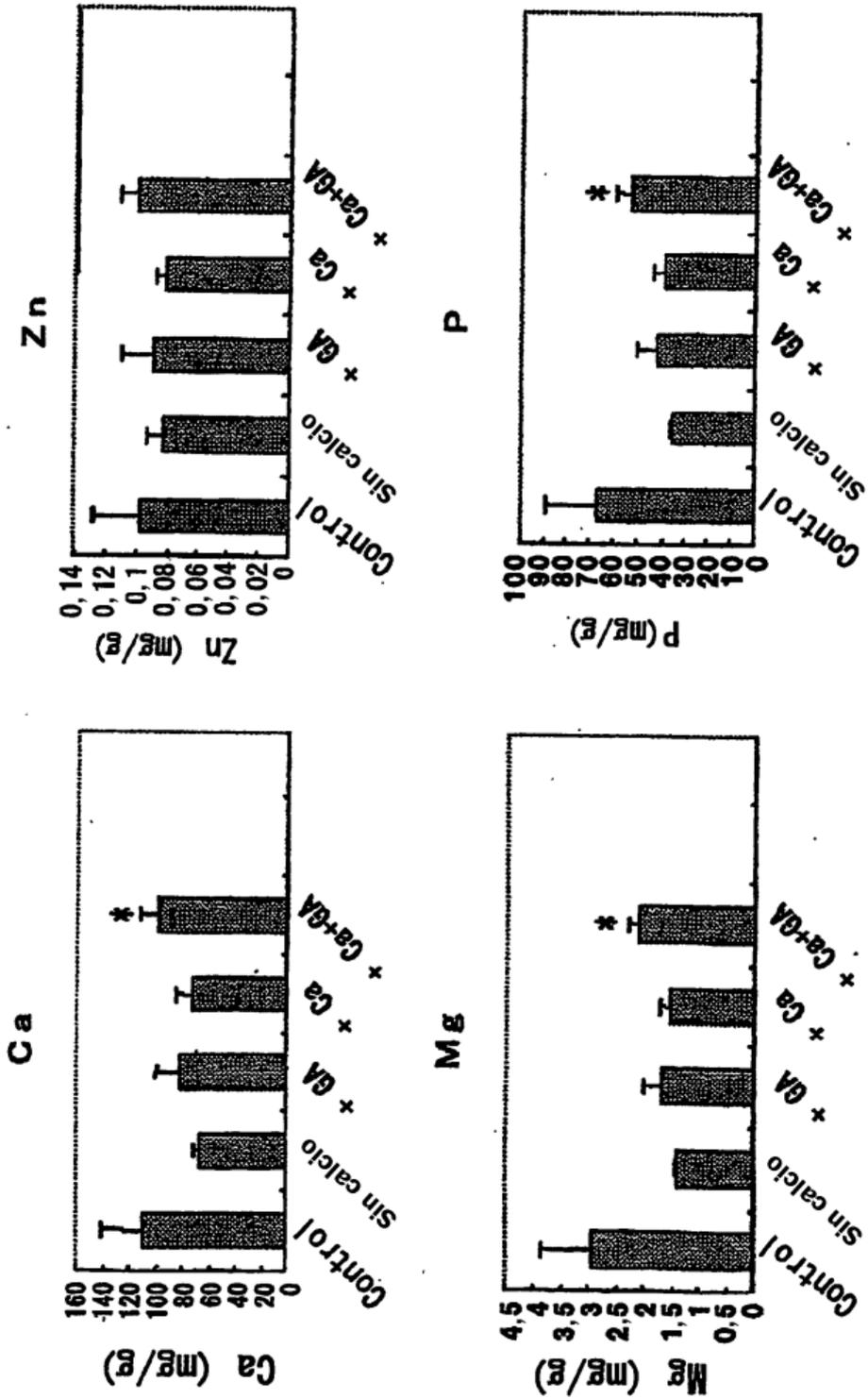


Fig. 5



* P < 0, 01

Fig. 6

