

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0711506-7 A2**

(22) Data de Depósito: 30/05/2007
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/6615
A61P 19/10

(54) Título: COMPOSIÇÃO, USO DA COMPOSIÇÃO, ALIMENTO FUNCIONAL COM UMA COMPOSIÇÃO COMPLEMENTO DIETÉTICO COM UMA COMPOSIÇÃO E COMPLEMENTO NUTRICIONAL COM UMA COMPOSIÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 01/06/2006 ES P 200601519

(73) Titular(es): Universitat De Les Illes Balears

(72) Inventor(es): ANTONIA COSTA-BAUZÁ, BERNAT ISERN AMENGUAL, FÉLIX GRASES FREIXEDAS, JOAN PERELLÓ BESTARD, PILAR SANCHÍS CORTÉS, RAFAEL MARÁ PRIETRO ALMIRALL, RAMÓN GARCÍA GONZÁLEZ

(74) Procurador(es): David do Nascimento Advogados Associados

(86) Pedido Internacional: PCT ES07070102 de 30/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/138147de 06/12/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO, USO DA COMPOSIÇÃO, ALIMENTO FUNCIONAL COM UMA COMPOSIÇÃO, COMPLEMENTO DIETÉTICO COM UMA COMPOSIÇÃO E COMPLEMENTO NUTRICIONAL COM UMA COMPOSIÇÃO A presente invenção refere-se à utilização do myoinositol hexafosfato ou de sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, para a fabricação de um medicamento destinado à prevenção ou tratamento de uma enfermidade associada à dissolução dos cristais de sais de cálcio, em especial a osteoporose. O referido composto pode ser utilizado na fabricação de alimentos funcionais, complementos dietéticos, complementos vitamínicos, complementos nutricionais, ou complementos alimentares ou produtos fitoterapêuticos com as propriedades de inibição da dissolução dos cristais de sais de cálcio.

COMPOSIÇÃO, USO DA COMPOSIÇÃO, ALIMENTO FUNCIONAL
COM UMA COMPOSIÇÃO, COMPLEMENTO DIETÉTICO COM UMA COMPOSIÇÃO
E COMPLEMENTO NUTRICIONAL COM UMA COMPOSIÇÃO

Campo técnico

5 A presente invenção refere-se à utilização de fitato
(myo-inositol hexafosfato) como agente inibidor da dissolução
dos cristais de sais de cálcio, particularmente de fosfato de
cálcio.

Em especial no campo médico, a presente invenção
10 refere-se à utilização de fitato na prevenção da osteoporose.

A presente invenção também se refere a diferentes
composições que contêm fitato, destinadas à inibição da
referida dissolução dos cristais de sais de cálcio.

Estado da técnica

15 Desde a década de 60, quando se falou pela primeira vez
dos inibidores da cristalização, que muitas substâncias foram
sendo catalogadas como inibidoras, graças à sua capacidade
para evitar ou diminuir a formação de cristais. No entanto,
existe uma carência em substâncias que permitam evitar a
20 dissolução de cristais já formados, especialmente se nos
referirmos a sistemas vivos.

A dissolução de sais já formados reveste-se de
especial importância em certas afecções, como a osteoporose.
A osteoporose é uma diminuição da massa óssea e da sua
25 resistência mecânica, que provoca elevada susceptibilidade
para fraturas. É, assim, a principal causa de fraturas ósseas
nas mulheres depois da menopausa e nos idosos em geral. A
osteoporose não tem um começo bem definido e, até há pouco
tempo, o primeiro sinal visível da doença, costumava ser uma
30 fratura da anca, do pulso, ou das vértebras, provocando dor
ou deformidade. A menopausa é a principal causa de
osteoporose nas mulheres, devido à diminuição dos níveis de
estrogêneos. A osteoporose afeta uma em cada cinco mulheres

com mais de 45 anos e quatro em cada dez com mais de 75 anos.

O melhor tratamento para a osteoporose é a prevenção. Uma ingestão adequada de cálcio e a prática de exercício físico durante a adolescência e a juventude, podem
5 aumentar a densidade da massa óssea, o que tem como resultado uma redução da perda de massa óssea e um menor risco de fratura nos anos posteriores. Um consumo adequado de cálcio e vitaminas durante a idade madura é essencial para a saúde dos ossos. O tratamento hormonal de substituição exige um
10 controlo ginecológico rigoroso e uma cuidadosa seleção de doentes. Nas mulheres pós-menopausa, com baixo teor de massa óssea ou osteoporose estabelecida, e com contra-indicações para o tratamento hormonal de substituição, os bifosfonatos (alendronato ou etidronato) e a calcitonina são medicamentos
15 eficazes para a prevenção da perda de massa óssea.

O fitato, ou myo-inositol hexafosfato, é uma molécula cujas propriedades como inibidor da cristalização dos sais de cálcio são bem conhecidas (Grases F, Kroupa M, Costa-Bauzá A. Studies on calcium oxalate monohydrate
20 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
25 on brushite and hydroxyapatite crystallization. Comparison with the action of other polyphosphates. Urol Res 2000; 28: 136-140). Tratando-se de uma molécula com seis grupos fosfato, apresenta uma elevada afinidade para os íons metálicos bivalentes e trivalentes, entre eles, os do cálcio.
30 É precisamente esta afinidade para o cálcio que assegura as propriedades inibidoras da cristalização dos sais de cálcio, devido à sua elevada capacidade de adsorção, à superfície, de núcleos em formação ou cristais em crescimento. Esta

capacidade confere ao fitato propriedades preventivas do desenvolvimento de calcificações patológicas, como a litíase 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), ou as calcificações cardiovasculares, (Grases F, Sanchis P, Perelló J, Isern B, Prieto RM, Fernández-Palomeque C, Fiol M, Bonnin O, Torres JJ. Phytate (myo-inositol hexakisphosphate) e inibe as calcificações cardiovasculares no rato. Front Biosci 2006; 11: 136-142).

Surpreendentemente, os inventores da presente invenção concluíram que esta elevada capacidade de adsorção do fitato sobre os sais de cálcio podia ser utilizada para evitar a dissolução dos sais de cálcio, uma vez já precipitados, introduzindo uma nova propriedade no fitato, que se repercute diretamente em determinadas afecções, como a osteoporose, podendo ser utilizado para tratar a referida enfermidade.

O documento mais próximo da invenção, no estado atual da técnica, é a patente chinesa CN1295862 que, no resumo, descreve um método para curar a osteoporose, o qual se baseia na reação entre a casca do ovo e o ácido acético, formando-se acetato de cálcio, que é utilizado pelo doente como suplemento de cálcio. Paralelamente, é utilizada uma lisozima e uma proteína do ácido fítico (não diretamente o fitato, mas antes um composto distinto), para regular a absorção do cálcio, que é o agente utilizado para agir contra a osteoporose.

Nas Patentes US 5057507, US 5015634 e WO9109601 são descritos isômeros de inositol trifosfato para a preparação de medicamentos destinados a tratar as alterações ósseas. Tal como se indica na descrição da invenção, o composto da

presente invenção, devido à sua estrutura, apresenta um maior potencial inibidor dos cristais dos sais de cálcio que, conseqüentemente, levaria a medicamentos mais eficazes para o tratamento das alterações ósseas, como a osteoporose.

5 Objeto da invenção

A presente invenção tem por objeto encontrar novas aplicações do myo-inositol hexafosfato (daqui em diante referido como fitato) relacionadas com as propriedades descritas no atual estado da técnica.

10 O objetivo da presente invenção é o fabrico de uma composição que inclua o fitato e que se destina a evitar a dissolução dos cristais de sais de cálcio.

As aplicações que a seguir se descrevem para o fitato não tinham sido descritas anteriormente e o seu uso pode
15 resultar benéfico para o tratamento de certas patologias. Concluiu-se especificamente que a composição que inclui fitato apresenta uma atividade inibidora da dissolução dos cristais de sais de cálcio, como o fosfato de cálcio, fato que permite utilizar a referida composição no tratamento da
20 osteoporose.

Breve descrição das figuras

A figura 1 é um gráfico que representa a quantidade de cálcio dissolvido, ao tratar, durante um período de 24
horas, uma hidroxiapatite previamente tratada com diferentes
25 concentrações de fitato e com um pH 7,4.

A figura 2 é um gráfico que representa a quantidade de cálcio dissolvido, ao tratar, durante um período de 24 horas, uma hidroxiapatite, em presença de diferentes concentrações de fitato com um pH 5.

30 Descrição da invenção

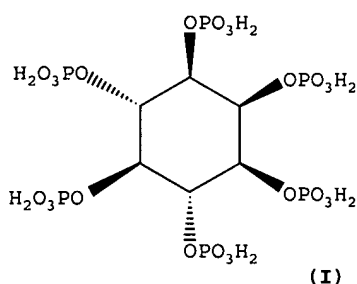
A presente invenção refere-se à utilização de fitato (myo-inositol hexafosfato), ou de qualquer dos seus sais farmacêuticamente aceites, ou de misturas de ambos, para

o fabrico de um medicamento destinado à prevenção ou tratamento de qualquer enfermidade associada à dissolução dos cristais de sais de cálcio, designadamente a osteoporose.

5 A presente invenção refere-se também à utilização de fitato para o fabrico de um inibidor da dissolução dos cristais de sais de cálcio, em especial o fosfato de cálcio.

A presente invenção refere-se ainda à fabricação de um composto, como um alimento funcional, um complemento dietético, um complemento vitamínico, um complemento 10 nutricional, um complemento alimentar, ou um produto fitoterapêutico, que inclua fitato, e destinado a evitar ou prevenir a dissolução dos cristais de sais de cálcio.

Na presente invenção, entende-se por "fitato" ou "myo-inositol hexafosfato" a molécula que corresponde à 15 fórmula:



e aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, os quais incluem, embora de forma não restritiva, sais de sódio, sais de potássio, sais de cálcio, sais de magnésio ou sais de cálcio e magnésio.

20 O fitato é o inositol fosfato mais abundante na natureza, encontrando-se em concentrações elevadas nos cereais, leguminosas, frutos secos e sementes em geral, sob a forma de um sal insolúvel, conhecido sob a designação de fitina (sal misto de cálcio e magnésio). De fato, o fitato assegura o maior aporte de fósforo para a semente durante a 25 germinação, chegando a representar entre 50 e 80 % do fósforo

total. A presença de fitato nos fluidos biológicos (sangue, urina, saliva, fluido intersticial) dos mamíferos é claramente perceptível. A maior parte do fitato extracelular (nos tecidos, órgãos e fluidos biológicos) procede ao seu aporte
5 exógeno (principalmente pela dieta, embora também possa ser aplicado topicamente ou através de outras vias de administração) e não é consequência de uma síntese endógena; para isso, os níveis fisiológicos necessários para que esta molécula possa exercer a sua atividade biológica dependem da sua admi-
10 nistração exógena, quer seja oral, tópica ou injetável, e sob a forma de alimento funcional, complemento vitamínico, ou fármaco.

Na presente invenção entende-se por "inibidor da dissolução" uma substância que é capaz de evitar ou diminuir
15 a redissolução dos sais já formados.

Esse composto poderá ser administrado por qualquer via conhecida, como por exemplo, oral, parentérica, tópica, subcutânea, intravenosa ou intramuscular, dado que a atividade biológica do fitato como inibidor da dissolução depende do seu
20 aporte exógeno.

Os especialistas na matéria sabem bem que os inibidores da cristalização, neste caso, o fitato, exercem a sua ação graças à sua capacidade de adsorção na superfície do cristal ou núcleo cristalino em formação. A elevada carga
25 elétrica negativa do fitato e a disposição espacial dos seus grupos fosfato (o fitato é o único inositol polifosfato identificado nas células eucariotas que os grupos fosfato possuem nas posições 1, 2, 3 equatorial-axial-equatorial) conferem-lhe uma capacidade de adsorção na superfície cristalina muito
30 superior à de outros compostos, e em especial à de outro inositol fosfato com um menor grupo de fosfatos, tal como o inositol trifosfato descrito nas patentes americanas US5057507 e US5015634.

O fato, aparentemente contraditório, segundo o qual o fitato é um dos inibidores da cristalização dos sais de cálcio (tanto no que se refere à nucleação como ao crescimento cristalino) que, por sua vez, atua de forma eficaz, impedindo a dissolução dos mesmos, pode ser explicado com clareza se considerarmos o mecanismo de formação e destruição de um cristal. Assim, e conforme já indicado anteriormente, a ação do fitato como inibidor da cristalização deve ser atribuída à sua capacidade de adsorção na superfície do cristal ou núcleo cristalino em formação, impedindo a chegada de novas unidades de matéria, evitando desta forma que o cristal continue a crescer ou que o núcleo atinja o seu tamanho crítico. Por sua vez, a adsorção do inibidor sobre pontos críticos da superfície do cristal contribui para a sua estabilização, impedindo que a matéria do cristal passe à dissolução, evitando deste modo o processo de destruição (dissolução) do cristal. O inibidor atua, portanto nos dois sentidos, impedindo o processo de formação, mas também estabilizando o sólido já formado, e evitando tanto o seu crescimento posterior como a sua dissolução.

O fitato pode ser o único princípio ativo da composição utilizada; não obstante, também podem estar presentes outros princípios farmacêuticamente ativos, ou então apresentar-se sob a forma de alimentos funcionais, complementos dietéticos, alimentícios, vitamínicos, nutricionais, ou produtos fitoterapêuticos, dado que, conforme se comentou, a biodisponibilidade do fitato depende do seu aporte exógeno.

Na fabricação de um medicamento, o fitato pode ser utilizado juntamente com um aditivo comum, farmacêuticamente aceitável, um excipiente e um veículo.

Exemplos da realização da presente invenção

A presente invenção é ilustrada adicionalmente através dos seguintes exemplos não limitativos do alcance da

mesma.

Exemplo 1

Foram preparadas três suspensões homogêneas de fosfato de cálcio cristalizado, sob a forma de hidroxiapatite em tampão TRIS com pH = 7.4. As referidas suspensões foram mantidas sob agitação durante 8 horas, em presença de 1, 3 e 12 μ M de fitato, respectivamente. Posteriormente, as suspensões foram filtradas e determinado o fitato adsorvido sobre os cristais de hidroxiapatite pela diferença entre o fitato inicial e final na dissolução com pH = 7,4. Os resultados obtidos indicam que, respectivamente, 62, 66 e 56% do fitato presente na dissolução ficam fixados na estrutura do fosfato de cálcio (hidroxiapatite), pelo que fica demonstrado que o fitato é significativamente adsorvido sobre os sais de cálcio, podendo exercer certas ações relacionadas com esta propriedade.

Exemplo 2

Separou-se uma suspensão homogênea de fosfato de cálcio cristalizado em forma de hidroxiapatite em tampão TRIS com pH = 7,4. Essa suspensão foi mantida sob agitação durante 8 horas. Posteriormente, filtraram-se os cristais obtidos, que foram secos até atingirem peso constante. Posteriormente, estes cristais foram novamente colocados em suspensão com pH = 5 (em tampão acetato), e foi determinada a cinética da dissolução do sal durante 24 horas, mantendo sempre o sistema sob agitação. À cinética seguiu-se a determinação, por espectroscopia de emissão atômica (utilizando um plasma acoplado indutivamente), da quantidade de cálcio e fósforo dissolvida.

Esta experiência foi repetida utilizando na fase com pH = 7,4, concentrações de 1, 6 e 12 μ M de fitato, a fim de fixar o referido composto na estrutura da hidroxiapatite.

Os resultados obtidos são mostrados na Figura 1.

Foi avaliado de que modo o fitato fixado na estrutura do fosfato de cálcio (hidroxiapatite) é capaz de inibir a dissolução do referido sal.

Exemplo 3

5 Preparou-se uma suspensão homogênea de fosfato de cálcio cristalizado em forma de hidroxiapatite em tampão TRIS com pH = 7,4. Essa suspensão foi mantida sob agitação durante 8 horas. Posteriormente, filtraram-se os cristais obtidos, que foram secos até obterem peso constante. Posteriormente, 10 estes cristais foram novamente postos em suspensão com pH = 5 (em tampão acetato), e foi determinada a cinética da dissolução do sal durante 24 horas, mantendo sempre o sistema sob agitação. À cinética seguiu-se a determinação por espectroscopia de emissão atômica (utilizando um plasma 15 acoplado indutivamente) da quantidade de cálcio e fósforo dissolvidos.

A experiência foi repetida utilizando na fase com pH = 5 concentrações de 12 e 24 μ M de fitato, com o objetivo de estudar o efeito inibidor da dissolução do fitato presente 20 na dissolução.

Os resultados obtidos estão indicados na Figura 2. É também avaliado como o fitato acrescentado na etapa de dissolução da hidroxiapatite (pH = 5) também é capaz de inibir a dissolução do referido sal.

25 Exemplo 4

Realizou-se um estudo com o objetivo de avaliar a influência do consumo de fitato sobre o nível de massa óssea, medida por densitometria axial e periférica do calcâneo. Foram efetuadas 433 densitometrias axiais e 1473 30 densitometrias periféricas do calcâneo. Avaliou-se o consumo de fitato em todos os indivíduos incluídos no estudo, através de questionário dietético. Os indivíduos foram classificados em 4 grupos (grupo 1, grupo 2, grupo 3 e grupo 4), consoante

o seu nível crescente de consumo de fitato.

Os resultados da média do marcador T foram os seguintes:

Coluna vertebral: 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}.

Colo do fêmur: 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}.

Calcâneo: 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

Estes resultados indicam que uma dieta rica em fitato repercute-se de forma positiva numa maior massa óssea, pelo que o fitato é, portanto, um potencial agente a ter em conta para a prevenção e tratamento da osteoporose.

Exemplo 5

Composição que contém 120 mg de fitina (fitato de cálcio e magnésio) e fibra dietética como veículo.

Estando demonstrada a influência positiva do fitato sobre a massa óssea e partindo do conhecimento da relação entre os níveis fisiológicos de fitato e o seu aporte exógeno, este exemplo de composição (que pode ser utilizada como composição farmacêutica ou como complemento nutricional) permite delinear a prevenção / tratamento da osteoporose.

Exemplo 6

Incorporação de cereais ricos em fitato (sal de cálcio e magnésio) mim iogurte.

Estando demonstrada a influência positiva do fitato sobre a massa óssea e partindo do conhecimento da relação entre os níveis fisiológicos de fitato e o seu aporte exógeno, este exemplo de alimento funcional permite delinear

a prevenção / tratamento da osteoporose.

Exemplo 7

Composição tipo gel para uso tópico.

Água 90%

5 Propilenoglicol 6%

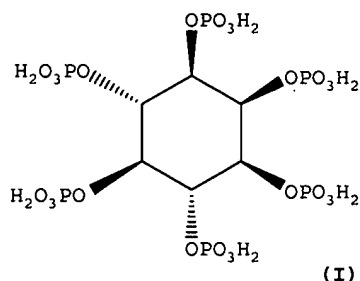
PNC 400 2%

Fitato de sódio 2%

10 Estando demonstrada a influência positiva do fitato sobre a massa óssea e partindo do conhecimento da relação entre os níveis fisiológicos de fitato e o seu aporte exógeno, este exemplo de composição tópica permite delinear a prevenção / tratamento da osteoporose.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO, caracterizada por compreender myo-inositol hexafosfato da fórmula:



5 ou sais do mesmo, ou misturas de ambos, para uso na prevenção e/ou tratamento da osteoporose.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o myo-inositol hexafosfato tem a forma do respectivo sal de sódio, potássio, cálcio,
10 magnésio ou cálcio e magnésio.

3. USO DA COMPOSIÇÃO, conforme reivindicada em 1 ou 2, caracterizado por ser para a preparação de um medicamento destinado à prevenção e/ou tratamento da osteoporose.

15 4. USO DA COMPOSIÇÃO, conforme reivindicada em 1 ou 2, caracterizado por ser para a preparação de complementos dietéticos, alimentícios, vitamínicos ou nutricionais, alimentos funcionais ou produtos fitoterapêuticos, para a prevenção e/ou tratamento da osteoporose.

20 5. USO DA COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 ou 4, caracterizado pelo fato de ser administrada por via oral, parentérica, tópica, subcutânea, intravenosa ou intramuscular.

6. ALIMENTO FUNCIONAL COM UMA COMPOSIÇÃO,
25 conforme reivindicada em 1 ou 2, caracterizado por ser para a prevenção ou tratamento da osteoporose.

7. COMPLEMENTO DIETÉTICO COM UMA COMPOSIÇÃO, conforme reivindicada em 1 ou 2, caracterizado por ser para a

prevenção ou tratamento da osteoporose.

8. COMPLEMENTO NUTRICIONAL COM UMA COMPOSIÇÃO, conforme reivindicada em 1 ou 2, caracterizado por ser para a prevenção ou tratamento da osteoporose.

.

.

.

.

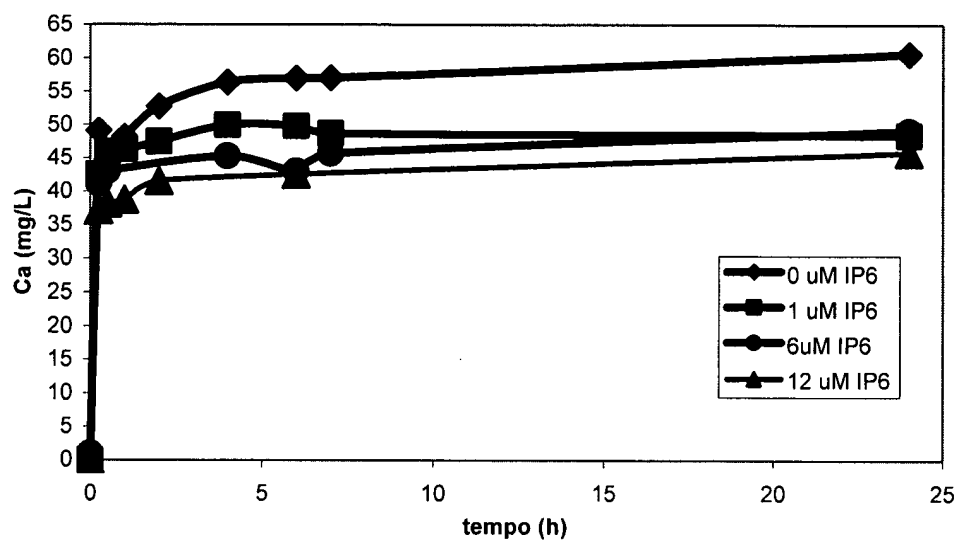


Fig. 1

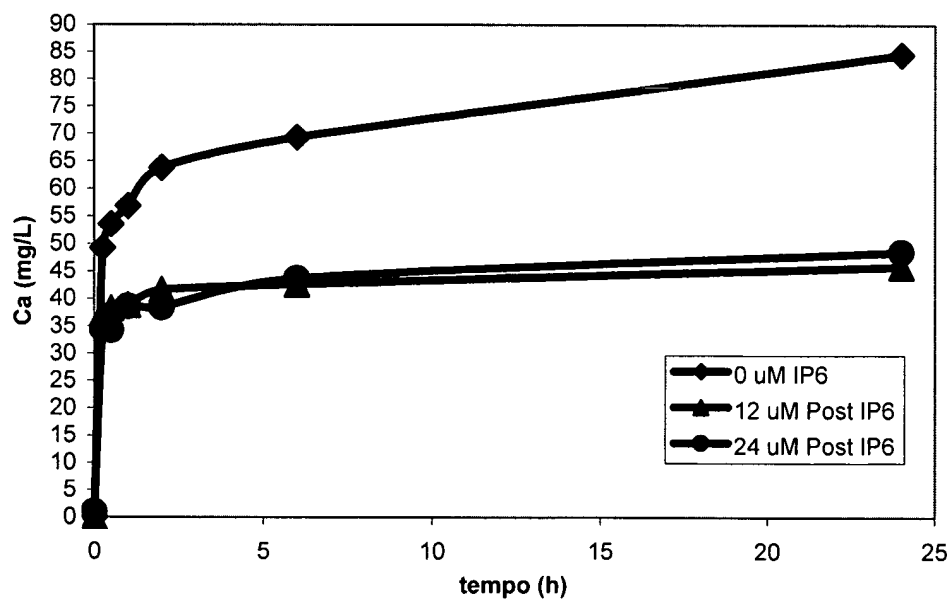


Fig. 2

RESUMO

COMPOSIÇÃO, USO DA COMPOSIÇÃO, ALIMENTO FUNCIONAL
COM UMA COMPOSIÇÃO, COMPLEMENTO DIETÉTICO COM UMA COMPOSIÇÃO
E COMPLEMENTO NUTRICIONAL COM UMA COMPOSIÇÃO

5 A presente invenção refere-se à utilização do myo-
inositol hexafosfato ou de sais farmaceuticamente aceitáveis
do mesmo, para a fabricação de um medicamento destinado à
prevenção ou tratamento de uma enfermidade associada à
dissolução dos cristais de sais de cálcio, em especial a
10 osteoporose.

O referido composto pode ser utilizado na fabricação de
alimentos funcionais, complementos dietéticos, complementos
vitamínicos, complementos nutricionais, ou complementos
alimentares ou produtos fitoterapêuticos com as propriedades
15 de inibição da dissolução dos cristais de sais de cálcio.