



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 920**

51 Int. Cl.:
A61K 31/6615 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/14 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04798764 .9**
86 Fecha de presentación : **03.11.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1680128**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2006**

54 Título: **Myo-inositol hexasofato para uso tópico.**

30 Prioridad: **07.11.2003 ES 200302600**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **Laboratorios Sanifit, S.L.**
Bonaire, 46
07350 Binissalem, ES

72 Inventor/es: **Grases Freixedas, F.;**
Perello Bestard, J.;
Isern Amengual, B.;
Prieto Almirall, R. y
Costa Bauzà, A.

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 282 920 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

Myo-inositol hexasofato para uso tópico.

5 **Campo técnico**

La presente invención se encuentra dentro del campo de los productos con actividad dermatológica y sistémica.

10 En particular, la presente invención se refiere a una composición que comprende myo-inositol hexafosfato aplicada mediante administración tópica para utilizar en el tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de nucleantes heterogéneos inductores del desarrollo de calcificaciones patológicas y a su utilización para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de calcificaciones patológicas.

Estado de la técnica

15 Las calcificaciones ectópicas son alteraciones comunes asociadas a tejidos blandos, principalmente piel, riñón, tendones y tejidos cardiovasculares.

20 Todos los fluidos extracelulares de los mamíferos están sobresaturados respecto al fosfato cálcico (hidroxiapatita) y en consecuencia son metaestables respecto a este sólido. Sin embargo, estos cristales no precipitan espontáneamente. Fisiológicamente, las cristalizaciones solamente tienen lugar en situaciones controladas, tales como en la formación de los dientes o del hueso.

25 No obstante, las cristalizaciones patológicas descontroladas son también frecuentes. De hecho, la cristalización no tiene lugar de forma indiscriminada en todos los fluidos biológicos porque no depende solamente de factores termodinámicos (sobresaturación) sino también de factores cinéticos. Así, las calcificaciones biológicas dependen principalmente de tres factores: la sobresaturación (factor termodinámico), la presencia de nucleantes heterogéneos, y/o la presencia de inhibidores de la cristalización (factores cinéticos). Actualmente se sabe que la presencia de tejido lesionado proporciona nucleantes heterogéneos que sirven como sustratos para la formación inicial de cristales (Valente M, Bortolotti U & Thiene G. (1985) Ultrastructural substrates of dystrophic calcification in porcine bioprosthetic valve failure. *American Journal of Pathology* 119, 12-21).

30 Por otra parte, la acción de los denominados inhibidores de la cristalización puede frenar o prevenir la formación de cristales, aunque estos procesos todavía son bastante desconocidos. Cuando desaparecen los mecanismos de inhibición, los cristales cálcicos precipitan y proliferan.

35 El myo-inositol hexafosfato ($InsP_6$, fitato) es un componente importante de las semillas de plantas del que se ha demostrado que presenta una potente capacidad como inhibidor de la cristalización de sales cálcicas en orina (Grases F, Garcia-Ferragut L, Costa-Bauza A & March JG (1996) Study of the effects of different substances on the early stages of papillary stone formation. *Nephron* 73, 561-568; Grases F, Garcia-Ferragut L & Costa-Bauza A (1998a) Development of calcium oxalate crystals on urothelium: effect of free radicals. *Nephron* 78, 296-301; Grases F, Garcia-Gonzalez R, Torres JJ & Llobera A (1998b) Effects of phytic acid on renal stone formation in rats. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 32, 261-265). También se ha observado que el fitato previene la calcificación de tejidos en ratas (ciencia clínica (1972) 43, 377-383, Biofactors 11 (2000), 171-177. Todos los cereales de grano (tales como maíz, trigo y arroz) contienen alrededor de un 1%, mientras que otros alimentos, tales como la soja, cacahuets o sésamo contienen un 1,5% o más. En la mayoría de semillas el fitato está asociado a iones calcio y magnesio (formando la sal que se conoce como fitina) y no está distribuido homogéneamente en la semilla. Por ejemplo, el endosperma de los granos de trigo y arroz prácticamente carece de fitato ya que éste está concentrado en el germen y capas aleurónicas de las células del grano y en la corteza. El maíz difiere de la mayoría de cereales ya que casi el 90% del fitato se concentra en el germen del grano, tal como ocurre en el germen de garrofin.

40 Se ha demostrado también que los niveles de fitato en sangre y tejidos de los mamíferos dependen claramente de su ingesta a través de la dieta (Grases F, Simonet BM, Prieto RM & March JG (2001a) Phytate levels in diverse rat tissues: influence of dietary phytate. *British Journal of Nutrition* 86, 225-231; Grases F, Simonet BM, Prieto RM & March JG (2001b) Variation of $InsP_4$, $InsP_5$ and $InsP_6$ levels in tissues and biological fluids depending on dietary phytate. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 12, 595-601).

Objeto de la invención

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

65 El objetivo de la presente invención es una composición que comprende fitato aplicada mediante administración tópica para utilizar en el tratamiento de enfermedades asociadas con la formación de nucleantes heterogéneos inductores del desarrollo de calcificaciones patológicas tanto subepiteliales como en otros tejidos blandos del organismo.

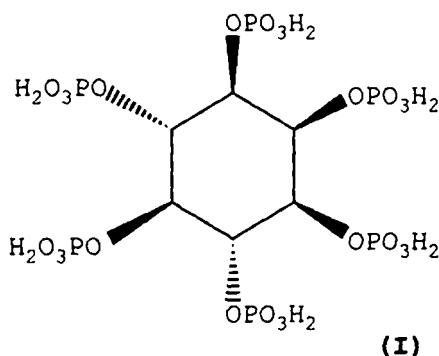
Las aplicaciones que se describen, a continuación, para el fitato no han sido descritas anteriormente y su uso puede resultar beneficioso para el tratamiento de ciertas patologías. En particular, se ha encontrado que la composición

que comprende fitato aplicada mediante administración tópica presenta una actividad inhibidora del crecimiento de nucleantes heterogéneos y de la formación de cristales de sales cálcicas.

En la presente invención, se justifican las nuevas aplicaciones del fitato utilizando modelos experimentales. Estos modelos de análisis indican que una composición que comprende fitato aplicada mediante administración tópica puede utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en tejidos blandos debido a su efecto como agente inhibidor del desarrollo de nucleantes heterogéneos de cristalización de sales cálcicas.

Descripción de la invención

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



y sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales incluyen sales de sodio, potasio, de calcio, de magnesio o cálcico-magnésica.

En la presente invención por “nucleante de cristalización” se entiende una sustancia que sirve como sustrato para la formación inicial de cristales, actuando como un inductor del desarrollo de calcificaciones patológicas tanto subepiteliales como en otros tejidos blandos del organismo.

El objetivo de la presente invención es una composición que comprende myo-inositol fosfato (de aquí en adelante referido como fitato) aplicada mediante administración tópica para utilizar en el tratamiento de enfermedades asociadas con la formación de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

Es bien conocido por expertos en la materia, que la piel constituye una de las principales barreras de protección del ser humano, actuando, entre otros, como barrera frente a microorganismos y sustancias químicas; como barrera para determinadas formas de energía (calorífica, luminosa, etc.). El estrato córneo constituye la verdadera barrera que se opone al paso a través de la piel de xenobióticos, en general, y de los fármacos, en particular. La acción protectora del estrato córneo es consecuencia de su propia estructura, en la que el componente mayoritario (en peso) es la queratina junto con proporciones variables de lípidos intrínsecos procedentes de la secreción cutánea superficial.

Además, es conocido el hecho de que para que un fármaco dé lugar a un efecto farmacológico éste tiene que llegar al lugar de acción. Cuando un fármaco es administrado por vía oral (como es el caso del fitato), gran parte del principio activo es metabolizado en el estómago y/o hígado, dejando de ser activo; en otras palabras, es un fármaco con una baja biodisponibilidad.

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que el fitato, con una elevada carga negativa, puede ser absorbido por la piel, cuando es administrado de manera tópica, pasando al torrente sanguíneo y actuando sobre la zona dañada (donde se habría generado un nucleante heterogéneo).

Por lo tanto, con una composición de acuerdo con el objetivo de la presente invención se mejora la biodisponibilidad del fitato puesto que al aplicarla en la piel, este es absorbido y ejerce un efecto local y sistémico, evitando, de esta manera la metabolización que puede sufrir con una administración por vía oral.

En una realización de la presente invención, dicha composición, que comprende fitato, aplicada mediante administración tópica, se puede utilizar para el tratamiento de una enfermedad que consiste en la formación de calcificaciones en un tejido blando.

En otra realización, dicho tejido blando es un tejido subepitelial, una pared de un vaso sanguíneo, o un tejido renal, pulmonar o cerebral.

ES 2 282 920 T3

En modelos *in vivo* se ha podido comprobar que, por ejemplo, con una composición que comprenda un 2% de fitato (p/p) junto con excipientes tales como los descritos en el Ejemplo 2, disminuye el tamaño de las placas de calcificación, lo cual va acompañado de un aumento significativo de las concentraciones de fitato plasmático y urinario (hecho demostrativo de que el fitato es absorbido por la piel), tal y como se muestra en la Figura 1.

Estos modelos de análisis indican, por tanto, que una composición que comprende fitato aplicada mediante administración tópica puede utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de nucleantes heterogéneos, preferiblemente de una enfermedad asociada con la formación de calcificaciones, en un tejido blando.

Las composiciones aplicadas mediante administración tópica según el objetivo de la presente invención comprenderán un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable que no disminuya el efecto terapéutico del fitato y que no interfiera en su absorción a través de la piel. Entre los ejemplos de vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se incluyen geles, cremas, lociones, soluciones, suspensiones.

Preferiblemente, dicha enfermedad consiste en una calcificación distrófica subepitelial, o una calcificación arterial, tendinosa o renal.

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra el efecto del fitato administrado de manera tópica en el tratamiento y/o prevención de placas de hidroxiapatita generadas en ratas Wistar por inyección de 200 μ l de permanganato potásico al 0,1% vía subcutánea en cada uno de los lados de la región interescapular. Condiciones experimentales. Grupo A: dieta 4068.02 (carente en fitato) y aplicación de 1 g de crema hidratante sin fitato dos veces al día. Grupo B: dieta 4068.02 y aplicación de 1 g de crema hidratante con un 2% de fitato dos veces al día (duración del experimento: 30 días). La imagen de la figura 1a corresponde a las placas de hidroxiapatita extraídas de ratas del grupo A y B. Como se aprecia, el tamaño de las placas de hidroxiapatita de las ratas del grupo B (tratadas con una composición según la presente invención) es significativamente inferior al de las placas extraídas de ratas del grupo A (Control).

Ejemplos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Formulación 1

pH	4,5
Fitato sódico	2,9% (2% fitato)
Aceite de almendras	4%
Miristato de isopropilo	3,8%
Ácido Esteárico	1%
Ácido Láctico	1,6%
Linoleato de Etilo	2,5%
Gliceril Estearato	4%
Propil Paraben	0,1%
Cetearil Alcohol	4%
Controx VP (lecitina, tocoferol, palmitato de ascorbilo, citrato hidrogenado de glicéridos de palmera)	0,025%
Agua	70,2%
T.E.A.	0,1%
Alantoína	0,1%
Glicerina	4,875%
Metil Paraben	0,2%
Imidazolidinil Urea	0,3%
Esencia	0,3%

ES 2 282 920 T3

Formulación 2

	pH	4,8
5	Fitato sódico	0,7% (0,5% fitato)
	Aceite de almendras	4%
	Miristato de isopropilo	3,8%
	Ácido Esteárico	1%
10	Ácido Láctico	1,2%
	Linoleato de Etilo	3,5%
	Gliceril Estearato	3%
	Propil Paraben	0,1%
	Cetearil alcohol	3%
15	Controx VP (lecitina, tocoferol, Palmitato de ascorbilo, citrato hidrogenado de glicéridos de palmera)	0,025%
	Agua	73,8%
	T.E.A.	0,1%
20	Alantoína	0,1%
	Glicerina	4,875%
	Metil Paraben	0,2%
	Imidazolidinil Urea	0,3%
25	Aloe Barbadensis	0,3%

Formulación 3

30	pH	4
	Fitato Sódico	2,5% (1,7% fitato)
	Aceite de almendras	4,5%
	Miristato de isopropilo	3,3%
35	Ácido esteárico	1,5%
	Ácido Láctico	2%
	Linoleato de Etilo	2%
	Gliceril Estearato	4,5%
40	Propil Paraben	0,1%
	Cetearil alcohol	3%
	Controx VP (lecitina, tocoferol, Palmitato de ascorbilo, citrato hidrogenado de glicéridos de palmera)	0,025%
45	Agua	70,72%
	T.E.A.	0,1%
	Alantoína	0,1%
	Glicerina	4,875%
50	Metil Paraben	0,2%
	Imidazolidinil Urea	0,3%
	Esencia	0,3%

Ejemplo 2

55 Se aclimataron 14 ratas Wistar macho de 275-300 g (procedentes de Harlan Iberica s.l., Barcelona, España) durante 7 días en nuestro estabulario, cuyas condiciones de temperatura y humedad eran $21 \pm 1^\circ\text{C}$ y $60 \pm 5\%$ respectivamente, y ciclos de luz-oscuridad de 12:12 horas. Las ratas se estabularon en jaulas de Plexiglas, con dos animales por jaula, y se alimentaron con comida y bebida *ad libitum*.

60 Después del período de aclimatación, los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos de 8 (grupo control) y 6 (grupo tratado) ratas respectivamente, y se suministró a ambos grupos la dieta 4068.02 (HopeFarms BV, Woerden, Holanda), una dieta sintética purificada carente en fitato. Además, a cada rata del grupo control se le aplicó dos veces al día 1 g de una crema base estándar (la cual no comprendía fitato), mientras que al grupo tratado se le aplicó con
65 la misma frecuencia la misma cantidad de crema con un suplemento de fitato, en forma de sal sódica, al 2% (que se corresponde con la formulación n° 1). El pH de ambas cremas era de 4-4,5. Este tratamiento se prolongó durante 21 días.

ES 2 282 920 T3

Al finalizar este período, se indujo la formación de las placas de hidroxiapatita (fosfato cálcico) por inyección subcutánea de 200 μ l de KMnO_4 (permanganato potásico) al 0,1% en uno de los lados de la región interescapular.

5 El KMnO_4 es un poderoso oxidante y provoca necrosis celular local allí donde es inyectado, quedando así materia orgánica que puede actuar como nucleante heterogéneo del desarrollo de placas de hidroxiapatita. Dichas placas se dejaron crecer durante un período de 10 días y quedan insertadas dentro de la capa de tejido subcutáneo, invadiendo posiblemente parte de la dermis, y son fácilmente visibles para su escisión una vez finalizado el estudio.

10 Finalmente, los animales se anestesiaron con pentobarbital (50 mg kg^{-1} , i.p.) y las placas se extrajeron, secaron y pesaron.

Los resultados obtenidos, mostrados en las Figuras 1 y 1a, demuestran que las ratas sometidas a una dieta pobre en fitato generan importantes placas subepiteliales de hidroxiapatita, mientras que si las ratas se someten a la aplicación diaria de una crema hidratante con fitato (2%), el desarrollo de las correspondientes placas calcificadas se ve significativamente muy reducido.

20 Los procedimientos usados en este experimento se han realizado de acuerdo con la Directiva 86/609/EEC referente a la protección de animales usados con fines experimentales y científicos y se pidió permiso oficial para llevar a cabo el experimento al comité ético de la Universitat de les Illes Balears.

25

30

35

40

45

50

55

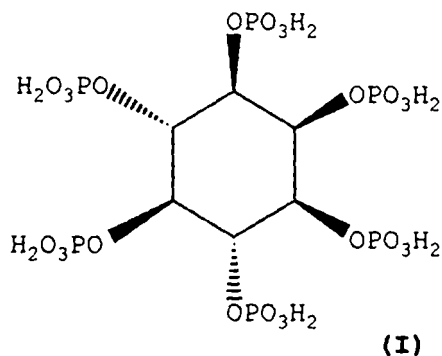
60

65

REIVINDICACIONES

1. Utilización de una composición que comprende myo-inositol hexafosfato correspondiente a la fórmula:

5



10

15

20

o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento mediante administración tópica de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos que consiste en una calcificación patológica en un tejido blando.

25

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha enfermedad consiste en una calcificación distrófica subepitelial

3. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha enfermedad consiste en una calcificación arterial.

30

4. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha enfermedad consiste en una calcificación de los vasos sanguíneos.

5. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha enfermedad consiste en una calcificación renal.

35

6. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha enfermedad consiste en una calcificación cerebral.

7. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha enfermedad consiste en una calcificación pulmonar.

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

14

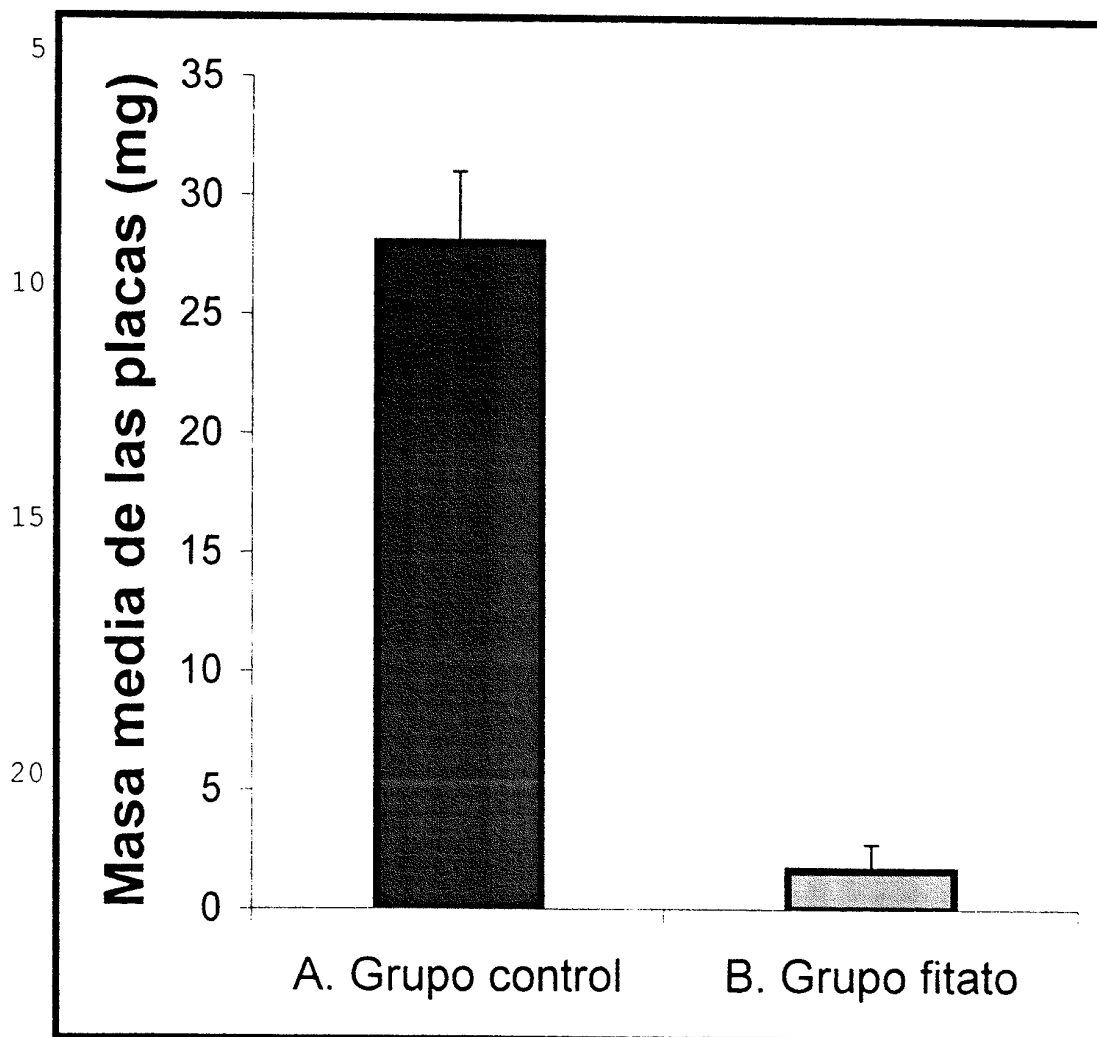


FIGURA 1a

