

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	Nº	459824	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

Case "Alkalicitrat (Uralyt-U)"  
**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07F AGIK	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CITRATO DE ACIDO DE CATIONES ALCALINOS"		
71 SOLICITANTE (ES) LABORATORIOS MADAUS CERAFARM S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE C/. Fuego, s/nº BARCELONA (4)		
72 INVENTOR (ES) Dr. ALFONSO CARGASONA-BELTRAN, Dr. ROLF MADAUS, Dr. KLAUS GORLER y Dr. WERNER STRUMPF.		
73 TITULAR (ES) LABORATORIOS MADAUS CERAFARM S.A.		
74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención comprende un citrato alcalino ácido de la fórmula  $K_6Na_6H_3(C_6O_7H_5) \cdot 2-4 H_2O$ , su procedimiento de obtención y el medicamento a base de esta sustancia.

5. El ácido úrico se forma en el organismo humano como producto final del metabolismo de la purina. Dependiendo del coeficiente del pH de la orina puede producirse un desplazamiento de las sales de urato relativamente bien solubles hacia sales menos solubles o ácido úrico no disociado. En presencia de un pH superior a 6 y concentraciones fisiológicas aumenta de nuevo la solubilidad, tendiendo el ácido úrico ya precipitado a disolverse de nuevo. Por esto se emplean agentes que aumentan el pH de la orina en el tratamiento de la urolitiasis. El método clásico de semejante tratamiento consiste en la administración de limones (B. Bibus, Viena, Med. Wschr. 118, 416 (1968)).
- 10.
- 15.

20. Sin embargo, este método presenta la desventaja de una dosificación poco exacta, además de una intolerancia gástrica. Un dirigido aumento del pH urinario se intentó también hace varios años mediante la administración de una mezcla de alcali-ácido cítrico en solución azucarada (H. Eisenberg y cols., J. Clin. Endocrin, 15, 502 (1955)) o también en forma de mezcla seca de citrato sódico, citrato potásico y ácido cítrico (Der Urologe, 4, 156 (1965)). La solución azucarada debe estar recientemente preparada cada vez antes de su uso. Además esta solución contiene azúcar (contraindicación en la diabetes). En las mezclas secas mencionadas propuestas hasta ahora
- 25.

5. se produce con el tiempo además una aglomeración de las sustancias debido a transformaciones topoquímicas que se desencadenan, dando así lugar a que estos preparados sean poco adecuados. También se ha propuesto recomendar preparados en seco que contengan citratos bajo la forma de granulados o tabletas, que contienen además de citrato también otras fuentes de iones. Pero incluso estas preparaciones han demostrado no ser estables.

10. Esto justifica que haya una demanda de un producto estable perfectamente almacenable que tras la liberación de iones de citrato, sodio y potasio en proporción exactamente definida mediante una dosificación prefijada, pueda determinar un pH en la orina que oscile entre 6,2 y 7,0. Valores inferiores a 6,2 son insuficientes para un proceso litolítico; valores superiores a 7,0 albergan el peligro de provocar la formación de una capa de fosfato sobre el cálculo de ácido úrico, que a su vez impida la lisis del cálculo. Por todo lo cual, deberán mantenerse con la máxima exactitud los valores de pH  
15. citados para lograr una terapéutica eficaz.  
20.

25. Objeto de la invención es crear un producto que en estado sólido sea estable y capaz de ser almacenado por tiempo ilimitado, que en su empleo terapéutico libere iones de citrato, sodio y potasio en una determinada proporción de equivalentes y que en la dosificación necesaria determine un aumento del pH de la orina a 6,2 - 7,0 terapéuticamente deseable, presentando además una buena tolerancia, siendo de sencilla dosificación, determinando la disolución de cálculos de ácido úrico, así como impidien-

- do también su neoformación. Fue sorprendente el hecho de que en la obtención de una solución acuosa concentrada de citrato ácido de sodio se observaran anomalías, que se explican por la formación de complejos de estas sales en solución: En la determinación de la movilidad de los iones de sodio, así como de sus actividades, se observaron a través del estudio de los potenciales electroquímicos desviaciones entre los valores calculados y los experimentalmente hallados.
- 5.
10. Además en las mediciones de la resonancia núcleo-espín se obtuvieron resultados que también señalan la formación de complejos en las soluciones de citrato sódico. Sorprendió el constatar que al enfriar rápidamente soluciones de concentraciones elevadas de iones se pueden obtener productos estables y uniformes y de posibilidad ilimitada de almacenamiento, que al ser empleados como medicamentos ofrecen los deseados efectos y propiedades antes citadas de la influencia sobre el pH de la orina. Los componentes individuales empleados en su elaboración, carbonato sódico, carbonato potásico y/o hidróxido sódico y/o respectivamente, hidróxido potásico y ácido cítrico, en la proporción molar 3:3:5 en el caso de los carbonatos y, respectivamente, 6:6:5 en el caso de los hidróxidos son transformados en solución acuosa. La reacción puede tener lugar preferentemente también en soluciones de citrato trisódico x  $2H_2O$ , citrato tripotásico x  $1H_2O$  y ácido cítrico en la proporción molar 2:2:1. Sorprendentemente ya no son detectables en el producto final estos componentes iniciales. El citrato ácido de ca-
- 15.
- 20.
- 25.

5. tiones alcalinos que se obtiene se halla en un estado cristalizado definido. A suministrar el producto de esta invención a pacientes afectados de hiperuricosuria (aumento del ácido úrico en la orina) se puede constatar que la dosificación es fácilmente controlable y de esta forma se alcanza un aumento del pH de la orina terapéuticamente dirigido. Los cálculos úricos son disueltos, así como se impide su neoformación. El producto tiene la fórmula  $K_6Na_6H_3(C_6O_7H_5)_5 \cdot 2-4 H_2O$ . Se trata de un medicamento libre de hidratos de carbono, ofreciendo por eso su empleo particulares ventajas para los diabéticos, que constituyen un porcentaje relativamente elevado de los pacientes úricos. El efecto regulador del pH se alcanza con dosis relativamente bajas, por ejemplo, 10 g/día. Una medicación continuada durante años es posible ya que la combinación es bien tolerada.

15. Otra reivindicación del invento es el procedimiento para la elaboración del citrato sódico ácido  $K_6Na_6H_3(C_6O_7H_5)_5 \cdot 2-4 H_2O$  según el invento. Está caracterizada por la disolución conjunta de citrato trisódico x 2 H<sub>2</sub>O, citrato tripotásico x 1 H<sub>2</sub>O y ácido cítrico en 20. la proporción molar 2:2:1, en agua hirviente, en la cantidad ponderal 3 a 5 veces mayor, particularmente 3,7 veces mayor, referida al peso del ácido cítrico, por no permitir que la temperatura de la solución sea inferior a 60°C y 25. por someter la solución homogénea a un secado rápido.

La elaboración puede realizarse también de tal forma que se disuelva agitando a 90°C ácido cítrico en una cantidad ponderal 0,5 - 1,0 veces mayor, en particular 0,63 veces mayor, de agua desmineralizada, referida al peso de

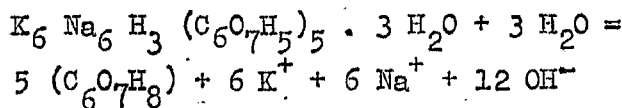
5. la cantidad de ácido cítrico empleada, a continuación se añade carbonato sódico, así como, carbonato potásico, ambos sólidos, de tal forma que la proporción molar ácido cítrico: carbonato potásico: carbonato sódico, sea de 5:3:3. Elabórese la solución caliente como anteriormente ha sido descrito.

Al emplearse NaOH y KOH o, respectivamente, NaHCO<sub>3</sub> y KHCO<sub>3</sub> deberán tenerse en cuenta proporciones molares correspondientemente adecuadas.

10. Es posible invertir el orden de la adición, o sea utilizando primeramente los carbonatos alcalinos y adicionando después el ácido cítrico. El contenido final de agua de hidratación se dejará a aproximadamente 2 - 5%.

15. Se supone que el mecanismo de acción del medicamento objeto de este invento en el cuerpo se puede explicar de la siguiente manera, (apreciación basada en estudios farmacológicos y clínicos de los inventores):

20. El ácido cítrico en las células corporales pasa oxidativamente por combustión a 6 CO<sub>2</sub> y 6 H<sub>2</sub>O. Una persona con un peso corporal de 70 kg puede transformar oxidativamente por hora aproximadamente 200 milimoles de citrato. Para el metabolismo se considera que de 1 mol del citrato ácido de cationes alcalinos según el invento dan 5 moles de ácido cítrico, que son cuantitativamente metabolizados a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. A la vez se forman 12 moles de iones OH<sup>-</sup>,  
25. que quedan disponibles para la neutralización de ácido, como por ejemplo:



- Esto significa que la administración oral 2,5 g del citrato ácido de cationes alcalinos según el invento determinan una eliminación de iones  $H^+$  22 milimoles menor. Como el pH urinario está determinado por la mezcla de tampón de fosfato y la persona humana elimina diariamente alrededor de 30 milimoles de iones fosfato se ahorran 30 milimoles de iones de  $H^+$  en el paso de  $H_2PO_4^-$  a  $HPO_4^{=}$ . Esto implica la modificación del valor del pH de 4,8 a aproximadamente 6,5. Transformándose además iones  $HPO_4^{=}$  a  $PO_4^{=}$ , se ahorrarían de nuevo 30 milimoles de iones  $H^+$  y el valor del pH sería superior a 7,0. Estos valores se constatan mediante titulación de la acidez de la orina en aproximadamente 30 - 50 milimoles al día. Según esto para alcanzar una eficaz neutralización de la orina se tendrían que emplear por lo menos 5,0 g del citrato (ácido de cationes alcalinos) objeto del invento. Pero como a partir de un pH 6,0 los túbulos renales reaccionan con una eliminación aumentada de citratos y de  $HCO_3^-$ , ligando así iones  $H^+$  y disminuyendo la secreción de iones  $NH_4^+$  en aproximadamente 30 - 50 milimoles, hay que calcular las dosis verdaderamente necesarias como el doble de la citada: Se consideran necesarios aproximadamente 10 g del citrato ácido de cationes alcalinos objeto del invento, lo que corresponde también a las dosis requeridas en la práctica. La dosis requerida puede mantenerse tanto más baja cuanto menor sea la eliminación de  $PO_4^{=}$ , teniendo que ser aumentada en caso de una eliminación de  $PO_4^{=}$  superior. Basándose en la suma de milimoles de acidez por titulación (A) y los milimoles de  $NH_4^+$  en la orina de 24 horas, se puede previamente cal-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

cular de forma individual la necesaria dosis de citrato alcalino.

Para el citrato ácido de cationes alcalinos objeto del invento tiene validez la siguiente fórmula

$$5. \quad \frac{\text{milimoles A/24 horas} + \text{milimoles NH}_4^+ / 24 \text{ horas}}{9} = \text{g. producto/día}$$

producto = citrato ácido de cationes alcalinos objeto del invento.

10. Para proceder al empleo de la nueva combinación tanto en los cálculos de ácido úrico como también en la diálisis de ácido úrico se practica en el paciente un control del pH de la orina. Más sencillamente puede el mismo paciente realizar el control mediante papel indicador. Para verificar el éxito terapéutico deberá el paciente llevar un

15. calendario de control. Fundamentalmente debe dosificarse el producto según el efecto, o sea que previamente a cada toma debe determinarse el pH de la orina para calcular después la cuantía de la dosis. La dosis diaria media es de 10 g, que se deberán ingerir regularmente repartidos durante el día. Es ventajoso tomar por la mañana 2,5 g, al medio-

20. día 2,5 g y por la noche 5,0 g. Pero siempre y en cada caso se deberá averiguar la dosificación individual, que fije el coeficiente del pH en la zona óptima entre 6,2 y 7,0. Es práctico que el producto sea tomado con algún líquido.

25. Los siguientes síntomas son decisivos para el diagnóstico:

Molestias típicas (cólicos) y hematuria, hallazgo de cristales de ácido úrico en el sedimento (arenillas color ladrillo), análisis de las concreciones eliminadas,

- constantemente valores del pH inferiores a 5,5, ácido úrico en el suero superior a 5,5 mg/100 ml en los hombres y superior a 4,3 mg/100 ml en las mujeres, diagnóstico radiográfico de la calculosis por zona clara o sombra en el urograma de eliminación, respectivamente, visualización en el pielograma retrógrado. El citrato alcalino ácido, objeto de la invención,  $K_6Na_6(C_6O_7H_5)_5 \cdot 2-4 H_2O$  debe considerarse como medio terapéutico de elección en los cálculos de ácido úrico, diátesis de ácido úrico y en el riesgo generalizado de esta calculosis. Los ensayos clínicos realizados constataron un porcentaje de éxitos terapéuticos superior al 95%. El tratamiento es ineficaz sólo en unos pocos casos particulares. En estos casos se trata generalmente de concreciones que determinan una intensa sombra (cálculos mixtos) e infecciones no dominadas de las vías urinarias. El único peligro consiste en una hiperalcalinización en caso de una falsa dosificación exagerada durante prolongado tiempo, de forma que el límite superior del pH 7,0 sea considerablemente superado, pudiéndose como consecuencia formar cálculos de fosfato. En caso de graduar el coeficiente del pH urinario entre 6,2 y 7,0 se obtienen los siguientes resultados clínicos: 1) Remisión de las molestias subjetivas (sensaciones de presión y tensión en la región renal, cólicos típicos), 2) cesa la microhematuria, 3) no se constata más sedimento en forma de arenillas de color ladrillo, 4) control radiográfico indica reducción, respectivamente, disolución de la concreción. La necesaria duración del tratamiento depende de la localización, forma, tamaño y edad del cálculo. Evidentemente tanto mejor es el efecto lito-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

lítico, tanto mayor sea la cantidad de orina que bañó al cálculo.

Ejemplo 1

5. Disuélvanse 194,4 kg de citrato tripotásico x 1 H<sub>2</sub>O, 176,4 kg de citrato trisódico x 2 H<sub>2</sub>O y 57,6 kg de ácido cítrico en 210,0 l de agua desmineralizada en ebullición. A continuación redúzcase lentamente la temperatura de la solución hasta aproximadamente 70 - 80°C, vigilando que no se produzca un sedimento. Seguidamente pásese de forma
10. continua mediante una bomba la solución homogénea a un secador de dos cilindros y séquese rápidamente. El espesor de capa sobre los cilindros será de 0,5 a 0,8 mm. Los cilindros de secado son empañados interiormente con vapor húmedo a 5 hasta 7 bar de sobrepresión, de forma que resulta una temperatura de superficie del cilindro de 140 hasta
15. 160°C. Mediante la graduación de las revoluciones de los cilindros se alcanza un tiempo de permanencia del producto sobre el cilindro de aproximadamente 5 segundos. El rendimiento es de 30 a 35 kg de producto seco por metro-
20. cuadrado de superficie de calefacción y hora. Los cilindros de la laminadora son de fundición gris especial de grano fino con estructura perlítica, torneados interior y exteriormente, rectificadas e intensamente templados al cromo duro.

25. El secado residual tiene lugar sobre un secador de platos hasta aproximadamente un 3 % de H<sub>2</sub>O.

En la figura 1 se muestra el diagrama roentgenográfico del citrato alcalino de la fórmula  $K_6Na_6H_3(C_6O_7H_5)_5 \cdot 2-4 H_2O$ , representando la Imagen goniométrica del espectro

2

de difracción por rayos X obtenido con radiación Cu/K.  
Eje de abscisas: ángulo de inflexión 2 theta en la figura 2  
se muestra el espectro Raman del citado compuesto, re-  
presentando la extinción, en ordenadas, frente a la longi-  
tud de onda, en abscisas.

5.

Composición analítica:

	<u>Hallazgo</u>	<u>Teórico</u>
Potasio:	17,40 %	17,76 %
Sodio:	10,42 %	10,44 %
10. Citrato: (total)	71,77 %	71,57 %

(todos los valores se refieren a la sustancia anhidra)

Ejemplo 2

Suspéndase agitando 1 050,50 kg de ácido cítri-  
co en 675 l de agua desmineralizada a aproximadamente 90°C  
15. Primeramente una parte del ácido cítrico no se disuelve. A  
continuación añádanse agitando 317,97 kg de carbonato só-  
dico (anhidro) en forma sólida y manteniendo la temperatu-  
ra, añádanse también 414,63 kg de carbonato potásico (an-  
hidro). Una vez finalizada la reacción no se desprende más  
20. CO<sub>2</sub> y todas las sustancias se hallan en solución. Sí-  
gase elaborando la solución como en el ejemplo 1. El pro-  
ducto obtenido presenta el mismo análisis elemental y el  
mismo espectro de difracción roentgenografico que el pro-  
ducto obtenido en el ejemplo 1.

25.

Ejemplo 3

Suspéndase agitando 317,97 kg de carbonato só-  
dico (anhidro) y 414,63 kg de carbonato potásico (anhidro)  
en 675 l de agua a 90°C. Seguidamente añádanse lentamente  
1 050,50 kg de ácido cítrico en forma sólida y manténgase

la temperatura y sígase agitando hasta que la reacción haya finalizado, no desprendiéndose más  $\text{CO}_2$ .

A continuación sígase procediendo como bajo el ejemplo 1 ha sido descrito.

5. La invención, dentro de su esencialidad, se puede llevar a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de las comprendidas en la descripción a título de ejemplos y para los cuales se solicita la misma protección que para los comprendidos en el espíritu de la siguiente nota reivindicatoria.
- 10.

= . =

N O T A

15. Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nuevo y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones.

1. Procedimiento para la preparación de citrato ácido de cationes alcalinos, de la fórmula  $\text{K}_6\text{Na}_6\text{H}_3(\text{C}_6\text{O}_7\text{H}_5)_5 \cdot 2-4 \text{H}_2\text{O}$ , caracterizado porque, en una primera fase, se forma una disolución conjunta de citrato trisódico x 2  $\text{H}_2\text{O}$ , citrato tripotásico x 1  $\text{H}_2\text{O}$  y ácido cítrico en la proporción molar 2:2:1, en la triple hasta quintúplica cantidad ponderal de agua desmineralizada en ebullición, referida al peso del ácido cítrico, no permitiendo que la temperatura de la solución sea inferior a  $60^\circ\text{C}$ , cuya disolución, en una segunda fase, se somete a un secado rápido, en capa delgada bajo temperaturas de al menos  $140^\circ\text{C}$  en la superficie del lecho de secaje, durante el cual los componentes de la disolución formada en la primera fase se transforman en un solo producto químico
- 20.
- 25.

40

de la fórmula antes especificada.

5. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque, en una variante de su realización, la solución previa de la primera fase del proceso se forma disolviendo con agitación ácido cítrico en una cantidad ponderal de agua desmineralizada 0,5 a 1 vez superior, referida al peso del ácido cítrico empleado, manteniendo la temperatura a 90° C, y seguidamente haciendo reaccionar la disolución formada con carbonato sódico carbonato potásico ambos en forma sólida, conduciendo la reacción en una proporción molar de carbonato sódico, carbonato potásico y ácido cítrico de 3:3:5, para seguir, en la segunda fase del proceso, tratando la solución caliente como se especifica en la reivindicación 1.

15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente de su realización, la disolución previa en la primera fase del proceso, se verifica sobre una cantidad ponderal 3,7 veces superior de agua desmineralizada, respecto al peso del ácido cítrico, de las sustancias iniciales citrato sódico trisódico x 2 H<sub>2</sub>O, citrato tripotásico x 1 H<sub>2</sub>O y ácido cítrico.

20. 4. Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque, también preferentemente, la realización de la primera fase del proceso, en la variante del mismo, se lleva a cabo disolviendo el ácido cítrico en una cantidad ponderal 0,63 veces superior de agua desmineralizada, respecto a su peso en la que se hace reaccionar seguidamente carbonato sódico y carbonato potásico.

25. 5. Procedimiento para la preparación de citrato

26

ácido de cationes alcalinos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

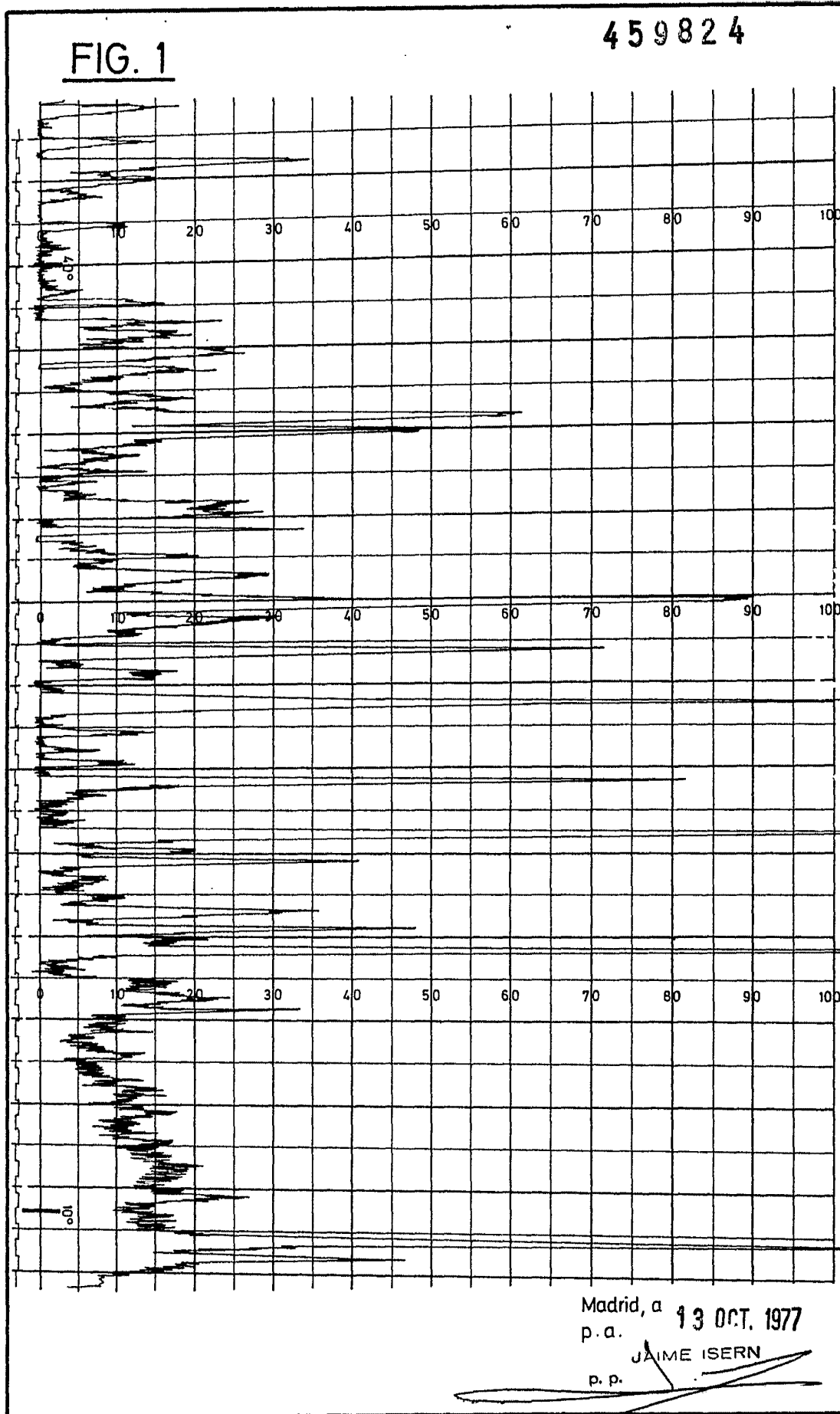
Madrid, a 16 JUL. 1977

p. a.

JAME ISERN

P. p.

~~Firmado: JOSE F. NIETO~~



Madrid, a 13 OCT. 1977

p. a.

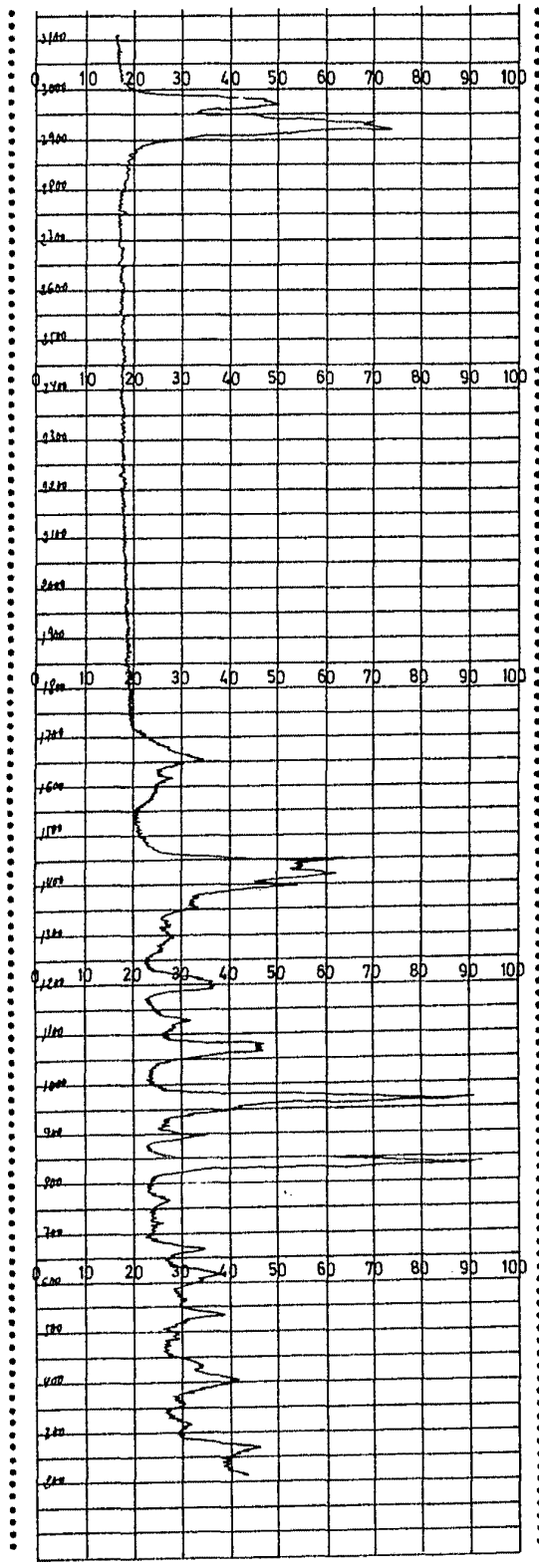
J A I M E I S E R N

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

459824

FIG. 2



Madrid, a 13 OCT. 1977  
p. a.  
JAIME ISERN  
p. p.

*[Handwritten signature]*  
Firmado: JOSE F. NIETO