

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 442**

21 Número de solicitud: 201430480

51 Int. Cl.:

A61K 31/704 (2006.01)

A61P 13/04 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

02.04.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.08.2014

Fecha de la concesión:

03.06.2015

45 Fecha de publicación de la concesión:

11.06.2015

73 Titular/es:

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)
Ctra. de Valldemossa km 7,5 edif. Son Lledó
07120 Palma de Mallorca (Illes Balears) ES

72 Inventor/es:

GRASES FREIXEDAS, Félix;
COSTA BAUZÁ, Antonia;
PRIETO ALMIRALL, Rafel María y
RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, Adrián

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Preparaciones combinadas de basificantes urinarios e inhibidores de la cristalización y su aplicación para el tratamiento o prevención de la litiasis renal de ácido úrico o inducida por ácido úrico**

57 Resumen:

Preparaciones combinadas de basificantes urinarios e inhibidores de la cristalización y su aplicación para el tratamiento o prevención de la litiasis renal de ácido úrico o inducida por ácido úrico.

La presente invención se refiere al uso de una combinación separada, secuencial o simultánea de al menos un basificante urinario con al menos un inhibidor de la cristalización del ácido úrico para la basificación de la orina, y evitar así el pH en el que se produce la litiasis renal.

ES 2 486 442 B1

PREPARACIONES COMBINADAS DE BASIFICANTES URINARIOS E INHIBIDORES DE LA CRISTALIZACIÓN Y SU APLICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE LA LITIASIS RENAL DE ÁCIDO ÚRICO O INDUCIDA POR ÁCIDO ÚRICO

5

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere al uso de una combinación separada, secuencial o simultánea de al menos un basificante urinario con al menos un inhibidor de la
10 cristalización del ácido úrico para la basificación de la orina, y evitar así el pH en el que se produce sobresaturación de ácido úrico y como consecuencia, la litiasis renal.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Es conocido que el consumo oral de sustancias como el citrato, ácidos
15 polihidroxicarboxílicos, bicarbonatos sódico y potásico, etc., incrementan los valores de pH urinario. Ello es debido a que estas sustancias, como consecuencia de su metabolismo, incrementan la reabsorción de hidrogeniones a nivel de la nefrona, por lo que se produce la correspondiente basificación de la orina. Por otra parte en la actualidad se sabe que el problema fundamental de la litiasis renal úrica radica en la
20 existencia más o menos persistente de valores de pH urinario inferiores a 5,5. La sobresaturación urinaria de ácido úrico ligada a la excreción de esta sustancia es importante, pero en prácticamente ningún caso se ha demostrado que es un factor decisivo en el desarrollo de la litiasis. Se intuye que la presencia de inhibidores de la cristalización del ácido úrico puede ser relevante, ya que individuos con los mismos
25 valores de pH urinario y concentración de ácido úrico, unos forman cálculos renales úricos y otros no. Ahora bien, aunque se ha realizado algún estudio "in vitro" de potenciales inhibidores de la cristalización del ácido úrico (Grases F, Ramis M, Villacampa AI, Costa-Bauzá A. Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors. Urol Int. 1999;62:201-4), donde se ha demostrado que las saponinas, glicosaminoglicanos
30 y glicoproteínas, exhiben una notable capacidad para inhibir la cristalización del ácido úrico, no se conoce ningún estudio clínico sobre esta materia.

En la actualidad el tratamiento profiláctico de la litiasis renal úrica se basa en la implementación de medidas dietéticas para disminuir los niveles de ácido úrico en la orina y a su vez incrementar los niveles de pH urinario. Por este motivo se recomienda

disminuir el consumo excesivo de proteína de origen animal (carnes rojas, mariscos, pescado azul, vísceras, etc.) y bebidas alcohólicas e incrementar el consumo de frutas (fundamentalmente cítricos) y verduras, así como de bebidas carbónicas. El único fármaco que en la actualidad se utiliza para el tratamiento de la litiasis renal úrica es el citrato. En algunas ocasiones los basificantes urinarios incluso pueden utilizarse para redissolver los cálculos de ácido úrico, cuando su tamaño y ubicación es adecuada. La presencia de cristales de ácido úrico en la orina, además de estar ligada a la génesis de cálculos de ácido úrico, puede inducir el desarrollo de cálculos de oxalato cálcico (aparentemente "puros") a través de mecanismos de nucleación heterogénea y la formación de cálculos renales mixtos de oxalato cálcico/ ácido úrico ha incrementado notablemente en los últimos años, siendo conocido que el tratamiento con citrato es muy efectivo para disminuir la formación de este tipo de cálculos, que por otra parte son muy recidivantes. El único inconveniente del uso incontrolado de dosis elevadas de citrato radica en que si el pH urinario sube por encima de valores de 6,2, la orina se sobresatura en fosfato cálcico y puede inducirse la formación de litiasis fosfática o incluso el fosfato cálcico inducir, mediante procesos de nucleación heterogénea, la formación de cálculos de oxalato cálcico aparentemente puros.

Por tanto existe una necesidad de poder aumentar de forma efectiva y controlada el pH de la orina para evitar la sobresaturación de ácido úrico y con ello la litiasis.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención tiene por objeto encontrar nuevas fórmulas para el tratamiento de la litiasis renal de ácido úrico o de la litiasis renal de oxalato cálcico inducida por ácido úrico. Esta combinación resulta muy beneficiosa para el tratamiento de los cálculos renales de ácido úrico o de oxalato cálcico inducido por ácido úrico ya que al incremento de los valores del pH urinario se suma el efecto beneficioso que presentan los inhibidores de la cristalización del ácido úrico, que al actuar de forma sinérgica, posibilitan que con menor dosis de agente basificante se alcancen efectos beneficiosos incluso superiores, evitando así el riesgo de alcanzar valores de pH urinario demasiado elevados, con el correspondiente riesgo de inducir la formación de litiasis fosfática.

Por tanto, en un primer aspecto la presente invención se refiere al uso de una preparación que comprende al menos un basificante urinario combinado de forma

secuencial, simultánea o separada con al menos un inhibidor de la cristalización del ácido úrico, para la fabricación de un medicamento.

5 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una preparación que comprende al menos un basificante urinario combinado de forma secuencial, simultánea o separada con al menos un inhibidor de la cristalización del ácido úrico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la litiasis renal.

10 El término basificantes urinarios se refiere a todas aquellas sustancias conocidas en la actualidad que al ser suministradas oralmente, incrementan los valores del pH urinario. Entre las más conocidas y utilizadas en la actualidad está el citrato potásico o mezclas de citrato potásico y magnésico. Las dosis utilizadas van desde 300 mg/ día hasta 6000 mg/día. También se han utilizado como basificantes mezclas de bicarbonato sódico y bicarbonato potásico en dosis que oscilan entre 45-105 mM/día ó
15 60-120 mM/día.

El término "litiasis renal", "urolitiasis" o "nefrolitiasis" se refiere al trastorno causado por la presencia de cálculos o piedras en el interior de los riñones o de las vías urinarias (uréteres, vejiga). Los cálculos renales se componen de sustancias normales
20 de la orina (sales cálcicas, ácido úrico, cistina etc.) que por diferentes razones se han concentrado y precipitado formando fragmentos de mayor o menor tamaño.

El término "cristales de ácido úrico" o "cálculos de ácido úrico" incluye todo aquel proceso o condiciones que implica/induce la formación de precipitados sólidos en la
25 orina en los que está implicada esta sustancia.

En una realización preferida, el basificante urinario se selecciona de entre ácido cítrico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ácido carbónico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.

30

En otra realización preferida, el basificante urinario se selecciona de entre citrato potásico, citrato magnésico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato magnésico o mezclas de los mismos.

Basificantes adecuados para la invención son otros ácidos polihidroxicarboxílicos como por ejemplo, pero sin limitarse a, ácido etilendiaminotetraacético, ácido isocítrico, ácido málico o ácido succínico.

- 5 En otra realización preferida, el inhibidor de la cristalización se selecciona de entre saponinas, glicosaminoglicanos o cualquiera de sus mezclas.

En una realización más preferida, las saponinas y los glicosaminoglicanos proceden de una parte de una especie vegetal o animal rica en estos compuestos, o de un extracto vegetal o animal de dicha especie rico en estos compuestos.

10

En otra realización preferida, el medicamento se encuentra en una forma adecuada para su administración, oral, parenteral, intravenosa o enteral.

- 15 En otra realización preferida, la litiasis renal es oxocálcica inducida por ácido úrico.

En otra realización preferida, la litiasis renal es mixta inducida por ácido úrico y oxalato cálcico.

- 20 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende al menos un basificante urinario y al menos un inhibidor de la cristalización del ácido úrico.

En una realización preferida, el basificante urinario se selecciona de entre ácido cítrico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ácido carbónico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.

25

En otra realización preferida, el basificante urinario se selecciona de entre citrato potásico, citrato magnésico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato magnésico o mezclas de los mismos.

30

En otra realización preferida, el inhibidor de la cristalización se selecciona de entre saponinas, glicosaminoglicanos o cualquiera de sus mezclas.

En una realización más preferida, las saponinas y los glicosaminoglicanos proceden de una parte de una especie vegetal o animal rica en estos compuestos, o de un extracto vegetal o animal de dicha especie rico en estos compuestos.

35

En otra realización preferida, la composición de la invención comprende entre 25- 45% en peso de un basificante urinario y entre 20-30% en peso del inhibidor de la cristalización. Ejemplos no limitantes de la composición de la invención son los siguientes:

Composición 1.

Compuesto	Cantidad
Citrato potásico	300 mg
Citrato magnésico	250 mg
Extracto de ginseng rico en saponinas > 30%	150 mg

Composición 2.

Compuesto	Cantidad
Citrato potásico	350 mg
Citrato magnésico	200 mg
Acido glicirrínico	160 mg

Composición 3.

Compuesto	Cantidad
Bicarbonato sódico	4,20 mg
Bicarbonato potásico	5,10 mg
Extracto de semillas de castaño de india equivalentes a una cantidad de escina de	50 mg

Composición 4

Compuesto	Cantidad
Bicarbonato sódico	6 mg
Bicarbonato potásico	7 mg
Escina	60 mg

En una realización preferida, la composición es una composición farmacéutica o un nutraceutico o alimento funcional.

5 En la presente invención se entiende como “nutracéutico” o “alimento funcional”, un alimento que posee un efecto beneficioso sobre la salud. Del mismo modo, el término nutraceutico puede aplicarse a extractos o compuestos químicos obtenidos de alimentos comunes. Ejemplos de alimentos a los que se les atribuyen propiedades nutraceuticas son el aceite de oliva, el vino tinto, el brócoli, la soja etc. Los nutraceuticos son normalmente empleados en mezclas nutricionales y en la industria 10 farmacéutica. Del mismo modo que algunos alimentos pueden ser clasificados como nutraceuticos, también se clasifican así a algunos suplementos nutricionales, como por ejemplo ácidos grasos como los omega-3 derivados del aceite de pescado y de algunos vegetales o los antioxidantes y vitaminas.

15 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la composición descrita anteriormente para la elaboración de un medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la composición descrita anteriormente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o 20 prevención de la litiasis renal.

Otro aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende al menos un basificante urinario y al menos un inhibidor de la cristalización del ácido úrico.

25 En una realización preferida, el basificante urinario incluido en el kit se selecciona de entre ácido cítrico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ácido carbónico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.

30 En una realización preferida el basificante urinario incluido en el kit se selecciona de entre citrato potásico, citrato magnésico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato magnésico o mezclas de los mismos.

35 En otra realización preferida, el inhibidor de la cristalización incluido en el kit se selecciona de entre saponinas, glicosaminglicanos o cualquiera de sus mezclas.

En una realización más preferida, las saponinas y los glicosaminoglicanos incluidos en el kit proceden de una parte de una especie vegetal o animal rica en estos compuestos, o de un extracto vegetal o animal de dicha especie rico en estos compuestos.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a la composición anteriormente descrita para su uso en el tratamiento o prevención de litiasis renal.

- 10 Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de la litiasis renal que comprende la administración simultánea o secuencial de al menos un basificante urinario y de al menos un inhibidor de la cristalización de ácido úrico, ya sea por separado o juntos en una misma composición, a un individuo que lo necesite.

- 15 La combinación de agentes basificantes urinarios e inhibidores de la cristalización del ácido úrico, puede administrarse en forma sólida (incluyendo gránulos, polvo o supositorios) o en forma líquida (como son las disoluciones, suspensiones o emulsiones). A su vez, pueden administrarse como tales o bien, después de ser sujetas a operaciones tales como esterilización, adición de conservantes, adición de estabilizantes o adición de emulsificantes.

- 20 La administración conjunta de agentes basificantes urinarios e inhibidores de la cristalización del ácido úrico podrá combinarse con uno o más compuestos que faciliten su absorción a través de la ruta de administración seleccionada. Así, pueden administrarse con lactosa, sacarosa, talco, estearato de magnesio, celulosa, sales cálcicas, gelatina, ácidos grasos, así como con otras sustancias parecidas.

- 25 Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

- 30 Para su aplicación en terapia, los basificantes urinarios y los inhibidores de la cristalización del ácido úrico se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales
35 tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son

preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales o solvatos.

- 5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figura se proporcionan a modo de ilustración, y
10 no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 15 **FIG. 1.** Muestra la representación gráfica de los tiempos de inducción (en minutos) para una disolución de 400 mg/L de ácido úrico en tampón fosfato, a diferentes pH y concentración de escina.

- 20 **FIG. 2.** Muestra la representación gráfica de los tiempos de inducción (en minutos) para una disolución de 400 mg/L de ácido úrico en tampón fosfato, a diferentes pH y concentración de ácido glicirrínico.

EJEMPLO

Ejemplo 1: medida de la cristalización de ácido úrico en presencia de saponinas

- 25 A partir de una disolución de 400 mg/L de ácido úrico en un tampón fosfato, y con una fuerza iónica similar a la orina, se han calculado los tiempos de inducción para la cristalización del ácido úrico a diferentes pH y concentración de escina. En la tabla 1 aparecen dichos tiempos de inducción, que como puede verse claramente (figura 1)
30 aumentan al aumentar el pH y la concentración de escina. Así, mientras que a pH 4,2, una disolución de ácido úrico (sin inhibidor) tarda 5 minutos en cristalizar, con 20 ppm de escina tarda 9 minutos (el retraso en el tiempo de inducción a este valor de pH es de 4 minutos, para 20 ppm de escina). Sin embargo, al aumentar el pH a 4,4, el ácido úrico (sin inhibidor) tarda 6 minutos en cristalizar, mientras que con 20 ppm de escina,
35 esa misma disolución tarda 26 minutos en cristalizar (el retraso en el tiempo de inducción a este valor de pH es de 20 minutos, para 20 ppm de escina). Por tanto,

para una misma cantidad de inhibidor se produce un notable incremento del tiempo de cristalización al aumentar el valor del pH de la disolución.

Tabla 1: tiempos de inducción (en minutos) para una disolución de 400 mg/L de ácido úrico en tampón fosfato, a diferentes pH y concentración de escina.

	t (min) pH=4,20	t (min) pH=4,40	t (min) pH=4,65
0 ppm escina	5	6	21
10 ppm escina	5	13	39
20 ppm escina	9	26	100

El mismo comportamiento se evidencia para otro inhibidor de la cristalización del ácido úrico, como es el ácido glicirrónico, tal como se deduce de los resultados que aparecen en la tabla 2 y en la figura 2.

Tabla 2: tiempos de inducción (en minutos) para una disolución de 400 mg/L de ácido úrico en tampón fosfato, a diferentes pH y concentración de ácido glicirrónico.

	t (min) pH=4,20	t (min) pH=4,40	t (min) pH=4,65
0 ppm ác. Glic.	5	6	21
5 ppm ác. Glic.	5	13	36
10 ppm ác. Glic.	8	22	60

Puede concluirse que, tal como demuestran las evidencias experimentales aportadas, para una misma cantidad de inhibidor se produce un notable aumento de su capacidad inhibidora al incrementar el pH del medio, hecho desconocido hasta el presente y que demuestra un efecto sinérgico entre la basificación urinaria y la inhibición de la cristalización.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una preparación que comprende al menos un basificante urinario combinado de forma secuencial, simultánea o separada con al menos un inhibidor de la cristalización del ácido úrico, para la fabricación de un medicamento.
- 10 2. Uso de una preparación que comprende al menos un basificante urinario combinado de forma secuencial, simultánea o separada con al menos un inhibidor de la cristalización del ácido úrico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la litiasis renal.
- 15 3. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 donde el basificante urinario se selecciona de entre ácido cítrico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ácido carbónico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.
- 20 4. El uso según la reivindicación 3 donde el basificante urinario se selecciona de entre citrato potásico, citrato magnésico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato magnésico o mezclas de los mismos.
- 25 5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el inhibidor de la cristalización se selecciona de entre saponinas, glicosaminglicanos o cualquiera de sus mezclas.
- 30 6. El uso según la reivindicación 5 donde las saponinas y los glicosaminglicanos proceden de una parte de una especie vegetal o animal rica estos compuestos, o de un extracto vegetal o animal de dicha especie rico en estos compuestos.
- 30 7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el medicamento se encuentra en una forma adecuada para su administración, oral, parenteral, intravenosa o enteral.
- 35 8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 donde la litiasis renal es oxocálcica inducida por ácido úrico.

9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 donde la litiasis renal es mixta inducida por ácido úrico y oxalato cálcico.
- 5 10. Composición que comprende al menos un basificante urinario y al menos un inhibidor de la cristalización del ácido úrico.
- 10 11. Composición según la reivindicación 10 donde el basificante urinario se selecciona de entre ácido cítrico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ácido carbónico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.
- 15 12. Composición según la reivindicación 11 donde el basificante urinario se selecciona de entre citrato potásico, citrato magnésico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato magnésico o mezclas de los mismos.
- 20 13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 donde el inhibidor de la cristalización se selecciona de entre saponinas, glicosaminglicanos o cualquiera de sus mezclas.
- 25 14. Composición según la reivindicación 13 donde las saponinas y los glicosaminglicanos proceden de una parte de una especie vegetal o animal rica en estos compuestos, o de un extracto vegetal o animal de dicha especie rico en estos compuestos.
- 30 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, donde la composición es una composición farmacéutica o un nutraceutico o alimento funcional,
- 35 16. Uso de la composición descrita según cualquiera de las reivindicación 10 a 15 para la elaboración de un medicamento.
17. Uso de la composición descrita según cualquiera de las reivindicación 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la litiasis renal.

18. Kit que comprende al menos un basificante urinario y al menos un inhibidor de la cristalización del ácido úrico.
- 5 19. Kit según la reivindicación 18 donde el basificante urinario se selecciona de entre ácido cítrico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ácido carbónico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.
- 10 20. Kit según la reivindicación 19 donde el basificante urinario se selecciona de entre citrato potásico, citrato magnésico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato magnésico o mezclas de los mismos.
- 15 21. Kit según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 donde el inhibidor de la cristalización se selecciona de entre saponinas, glicosaminglicanos o cualquiera de sus mezclas.
22. Kit según la reivindicación 21 donde las saponinas y los glicosaminglicanos proceden de una parte de una especie vegetal o animal rica en estos compuestos, o de un extracto vegetal o animal de dicha especie rico en estos compuestos.

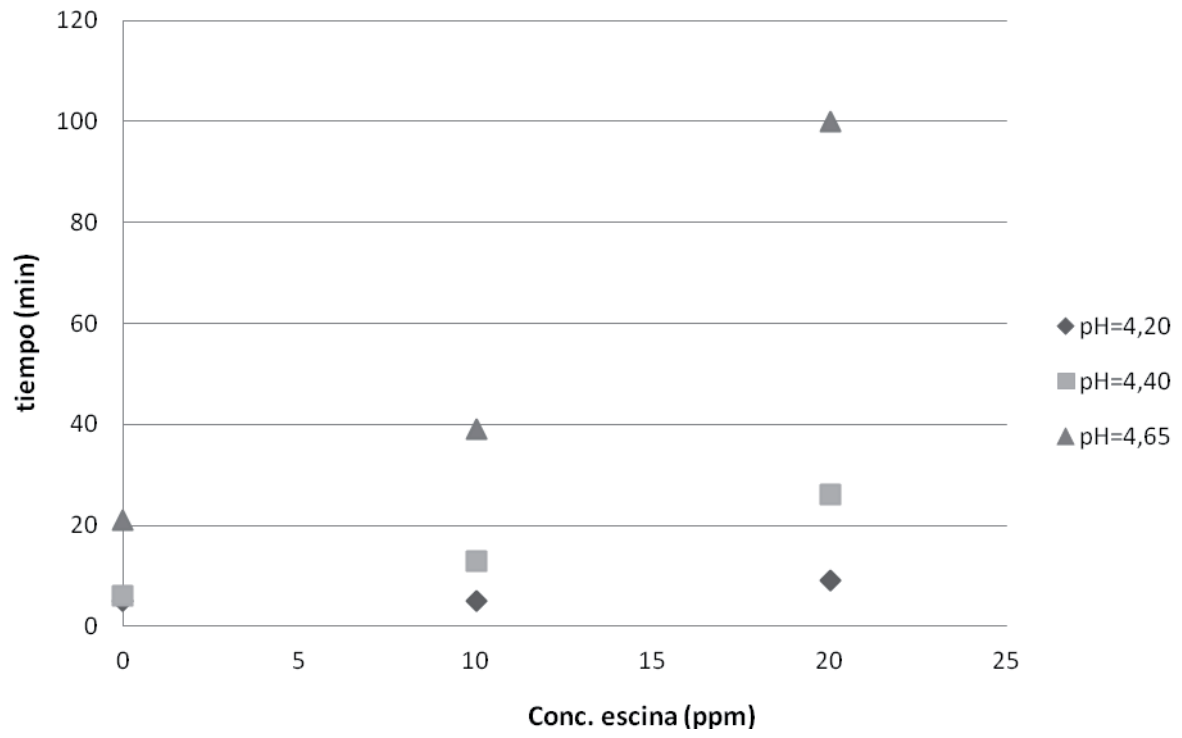


FIG. 1

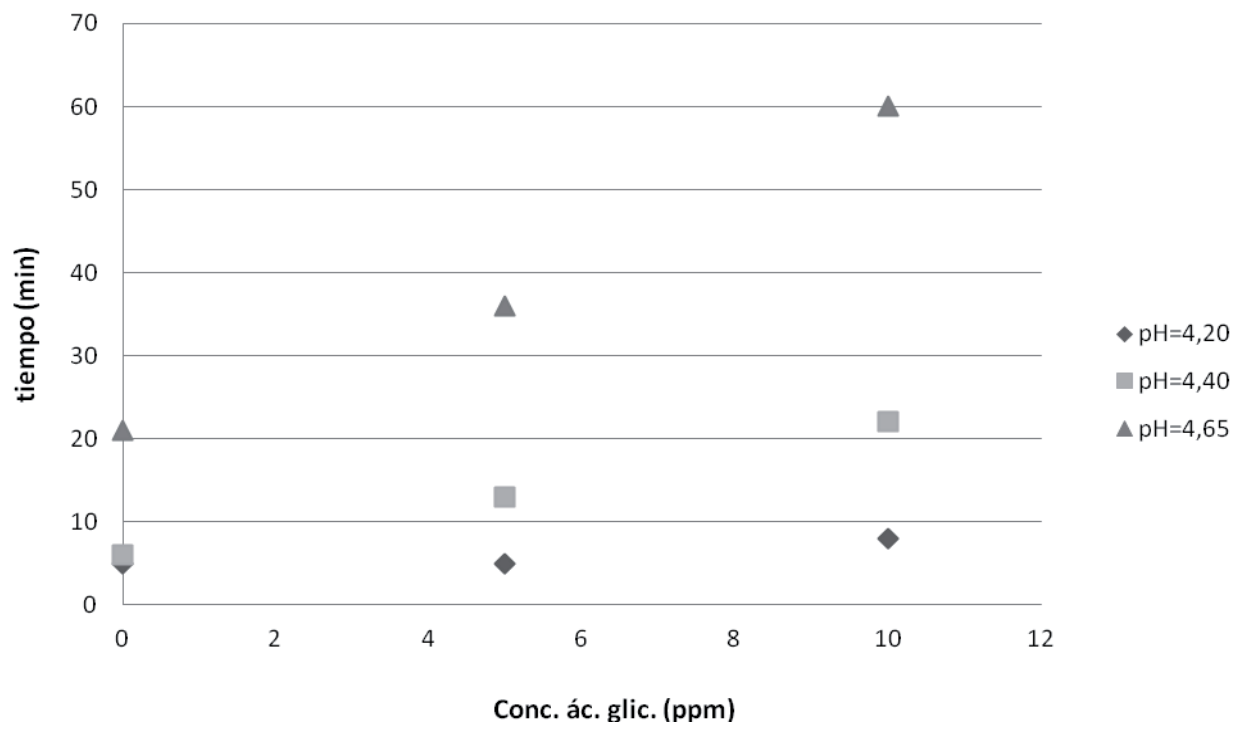


FIG. 2



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201430480

②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.04.2014

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/704** (2006.01)
A61P13/04 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	GRASES F et al. Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors. Urologia Internationalis Nov., 1999 (11.1999) VOL: 62 No: 4 Págs: 201-204 ISSN 0042-1138, todo el documento.	1-22
A	ROBINSON M R et al. DOES RISING URINE PH INCREASE THE STONE FORMATION RATE?. JOURNAL OF UROLOGY, 20090401 Lippincott Williams & Wilkins, BALTIMORE, MD, US 01.04.2009 VOL: 181 No: 4 Págs: 521-522 ISSN 0022-5347 Doi: doi:10.1016/S0022-5347(09)61472-5, resumen.	1-22

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
31.07.2014

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.07.2014

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones 1-22
Reivindicaciones

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones 1-22
Reivindicaciones

SI
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	GRASES F et al. Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors. Urologia Internationalis Nov., 1999 (11.1999) VOL: 62 No: 4 Págs: 201-204 ISSN 0042-1138, todo el documento.	31.10.1999
D02	ROBINSON M R et al. DOES RISING URINE PH INCREASE THE STONE FORMATION RATE?. JOURNAL OF UROLOGY, 20090401 Lippincott Williams & Wilkins, BALTIMORE, MD, US 01.04.2009 VOL: 181 No: 4 Págs: 521-522 ISSN 0022-5347 Doi: doi:10.1016/S0022-5347(09)61472-5, resumen.	01.04.2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere al uso de una preparación que comprende al menos un basificante urinario combinado de forma secuencial, simultánea o separada con al menos un inhibidor de la cristalización del ácido úrico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la litiasis renal. El basificante se selecciona entre ácido cítrico o cualquiera de sus sales o ácido carbónico y cualquiera de sus sales y el inhibidor de la cristalización se selecciona entre saponinas, glicosaminoglicanos o cualquiera de sus mezclas. Se reivindica así mismo la composición farmacéutica y el kit que los contiene.

El documento D1 se refiere a un estudio sobre el efecto de diferentes sustancias sobre el efecto inhibidor de la cristalización del ácido úrico en la orina. Se deduce que principalmente glicoproteínas, glicosaminoglicanos y sustancias surfactantes ejercen un efecto protector sobre dicha cristalización. Saponinas, tales como escina y ácido glicirricínico también producen un considerable retraso en dicha cristalización.

El documento D2 se refiere a un estudio sobre si la utilización del citrato potásico como basificante urinario provoca un aumento de los depósitos de fosfato cálcico. El estudio concluye que no se produce un incremento de fosfato cálcico. Por lo tanto, si bien son conocidas las utilidades de los dos componentes por separado, es decir de los componentes basificantes y del inhibidor de la cristalización (ver documentos citados), no se conoce la mezcla de ambos componentes ni su uso combinado.

Según se concluye de los ejemplos de la presente solicitud, tanto con la utilización de escina (tabla 1) como con el ácido glicirricínico (tabla 2) se aprecia que para una misma cantidad de inhibidor se produce un notable aumento del tiempo de cristalización al aumentar el pH, lo que demuestra un efecto sinérgico entre la basificación urinaria y la inhibición de la cristalización.

En consecuencia, a la vista de los documentos citados, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-22 de la presente solicitud tiene novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.