

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 706**

21 Número de solicitud: 201430819

51 Int. Cl.:

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 13/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

29.05.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

01.12.2015

71 Solicitantes:

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)
Campus Universitario. Ctra. de Valldemossa,
Km.7,5. Edifici Son Lledo
07071 Palma de Mallorca (Illes Balears) ES

72 Inventor/es:

GRASES FREIXEDAS, Félix;
COSTA BAUZÁ, Antonia;
PRIETO ALMIRALL, Rafael Maria y
RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, Adrian

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **LA TEOBROMINA Y SUS DERIVADOS PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE LA LITIASIS RENAL**

57 Resumen:

La teobromina y sus derivados para el tratamiento o prevención de la litiasis renal.

La presente invención se refiere al uso de la teobromina o sus derivados como inhibidor de la cristalización del ácido úrico para evitar la formación de cristales de ácido úrico en orina y como consecuencia la litiasis renal o en particular la litiasis renal úrica.

ES 2 552 706 A1

**LA TEOBROMINA Y SUS DERIVADOS PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN
DE LA LITIASIS RENAL**

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere al uso de la teobromina o sus derivados como inhibidor de la cristalización del ácido úrico para evitar la formación de cristales de ácido úrico en orina y como consecuencia la litiasis renal úrica.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

15

En la actualidad se sabe que el problema fundamental de la litiasis renal úrica radica en la 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 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, donde se ha demostrado que las saponinas, glicosaminoglicanos y glicoproteínas exhiben una notable capacidad para inhibir la cristalización del ácido úrico, no se conoce ningún estudio clínico sobre esta materia.

20

25

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. Los únicos fármacos que en la actualidad se utilizan para el tratamiento de la litiasis renal úrica son el citrato como agente basificante urinario y, en aquellos casos en los que se detecta hiperuricemia, se disminuye la síntesis de úrico plasmático a través de la inhibición de la enzima xantina oxidasa, responsable de la síntesis de ácido úrico,

30

mediante administración oral de alopurinol o febuxostat (Grases F et al., Urol. Int. 1999; 62(4):201-4; Ngo TC, et al., Rev. Urol. 2007; 9(1):17-27).

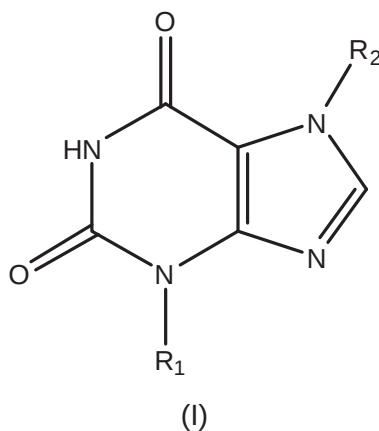
5 Por tanto el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la litiasis úrica es todavía muy limitado, siendo de interés la aportación de nuevas estrategias terapéuticas que aporten nuevas soluciones a esta patología.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10 La presente invención tiene por objeto presentar un nuevo producto para el tratamiento de la litiasis renal de ácido úrico basada en el descubrimiento de un nuevo y potente inhibidor de la cristalización del ácido úrico. Dicho producto será un derivado de la xantina, modificando las posiciones 3 y 7 mediante una cadena lineal o ramificada de grupos alquilo de uno a seis átomos de carbono y que pueden ser iguales o distintos
15 entre sí. Por ejemplo, con los grupos R_1 y R_2 como grupos metilo, una dimetilxantina llamada teobromina.

La teobromina ($C_7H_8N_4O_2$, de nombre químico 3,7-dimetilxantina o 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1H-purina-2,6-diona) es un alcaloide de la familia de las metilxantinas, familia
20 que incluye también a la teofilina y la cafeína. A diferencia de la cafeína, la teobromina tiene dos grupos metilo en lugar de tres.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I)



donde: R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo (C_1-C_6) o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de una

composición para el tratamiento y/o la prevención de la litiasis renal, preferiblemente la litiasis renal úrica.

5 El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a cadenas hidrocarbonadas saturadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono y más preferiblemente es un metilo.

10 En una realización preferida, R_1 es un grupo alquilo (C_1 - C_3), más preferiblemente R_1 es un metilo.

En otra realización preferida R_2 es un grupo alquilo (C_1 - C_3), más preferiblemente R_2 es un metilo.

15 En una realización más preferida, R_1 y R_2 son un grupo metilo.

20 Teniendo en cuenta que se ha demostrado en la presente invención que los compuestos de fórmula general (I) son inhibidores de la cristalización del ácido úrico, en otra realización particular, el compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente se utiliza para la elaboración de una composición destinada a reducir riesgos y mejorar el estado de salud de pacientes con enfermedades relacionadas con la cristalización del ácido úrico, como por ejemplo la litiasis renal úrica.

25 La teobromina se encuentra en concentraciones bastante altas en el chocolate. Una pieza de 50 g de chocolate negro o amargo, que contiene un mínimo de 34% hasta un máximo del 98% de cacao, podría contener en promedio 378 mg de teobromina. Esta cantidad de chocolate es obviamente segura y se puede consumir sin efectos secundarios de ningún tipo. Las dosis de más de 1000 mg se han utilizado con seguridad en los ensayos clínicos sin efectos secundarios ni tóxicos, pero puede
30 causar leves molestias estomacales. Debe ingerirse una gran cantidad de cacao para que la teobromina pueda tener efectos nocivos en los seres humanos. Aunque la teobromina no causa efectos nocivos a los seres humanos, es altamente tóxica para algunos animales domésticos, incluyendo perros y gatos. Una dosis baja de

teobromina en los animales, puede causar arritmias cardíacas y convulsiones, e incluso la muerte.

5 Por tanto, en una realización preferida la presente invención se refiere al uso de una preparación de un compuesto de fórmula (I), más preferiblemente de teobromina, para su uso en una composición (composición farmacéutica, nutracéutico, alimento funcional o complemento dietético) para el tratamiento o prevención de la litiasis renal, preferiblemente úrica. Las dosis utilizadas van desde 100 mg/día hasta 380 mg/día.

10 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 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.

15 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 orina en los que está implicada esta sustancia.

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

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
25 nutracéutico puede aplicarse a extractos o compuestos químicos obtenidos de alimentos comunes. Ejemplos de alimentos a los que se les atribuyen propiedades nutracéuticas son el aceite de oliva, el vino tinto, el brócoli, la soja, etc. Los nutracéuticos son normalmente empleados en mezclas nutricionales y en la industria farmacéutica. Del mismo modo que algunos alimentos pueden ser clasificados como
30 nutracéuticos, 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.

El compuesto de fórmula (I), y en particular la teobromina, 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
5 de conservantes, adición de estabilizantes o adición de emulsificantes.

La administración del compuesto de fórmula (I), en particular de la teobromina, 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,
10 talco, estearato de magnesio, celulosa, sales cálcicas, gelatina, ácidos grasos, así como con otras sustancias parecidas.

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
15 terapéuticas.

Para su aplicación en terapia, el compuesto de fórmula (I), en particular la teobromina, se encontrará, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente
20 aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales 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
25 preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales o solvatos.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o
30 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 no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG.1. Curvas cinéticas para la cristalización del ácido úrico (400 mg/L) en orina sintética a pH=4,67, a diferentes concentraciones de teobromina. Se representa la absorbancia (a 550 nm) frente al tiempo (en minutos).

FIG.2. Representación gráfica de los períodos de inducción (en minutos), para una disolución de 400 mg/L de ácido úrico en orina sintética, a diferentes valores de pH y concentración de teobromina.

FIG.3. Cristales de ácido úrico, observados mediante microscopía electrónica de barrido, obtenidos en orina sintética a pH=4,67 en ausencia de teobromina (A) y en presencia de 20 mg/L (B) y 40 mg/L (C) de teobromina.

FIG.4. Esquema del sistema en flujo utilizado, que consta de una disolución de orina sintética, una disolución de ácido úrico ambas impulsadas por dos bombas peristálticas a diferente caudal, una conexión en forma de T y una cámara que contiene el cálculo de ácido úrico.

FIG.5. Porcentaje de incremento de masa (con barra de error estándar) *in Vitro* de fragmentos de cálculos renales de ácido úrico de un mismo paciente, obtenidos después de litotricia extracorpórea por ondas de choque, al ser sometidos a un flujo constante de orina sintética durante 48 horas en presencia de diferentes concentraciones de teobromina.

FIG.6. Fragmentos de cálculos renales de ácido úrico observados mediante microscopía electrónica de barrido, que han crecido en contacto con orina sintética, sin teobromina (A) y con 20 mg/L de teobromina (B).

EJEMPLOS

A partir de una disolución de 400 mg/L de ácido úrico en orina sintética (de composición media similar a la orina), y a diferentes pH y concentraciones de teobromina, se registraron las correspondientes curvas cinéticas de cristalización del

ácido úrico con un turbidímetro. La FIG. 1 muestra las curvas cinéticas para el ácido úrico (sin teobromina), y para esa misma concentración de ácido úrico añadiendo 10, 20, y 40 mg/L de teobromina, a pH=4,67. Como puede verse, el tiempo de inducción (tiempo en el que empiezan a aparecer cristales) aumenta notablemente a medida que incrementamos la concentración de teobromina, lo cual indica que esta sustancia actúa como un inhibidor de la nucleación del ácido úrico.

Así, se calcularon los tiempos de inducción para 400 mg/L de ácido úrico en orina sintética, a diferentes pH y diferentes concentraciones de teobromina (tabla 2). Tal y como puede verse de forma gráfica en la FIG. 2, los tiempos de inducción aumentan al aumentar la concentración de teobromina. Además, ese efecto inhibitorio es mucho más acusado cuando se aumenta el pH urinario.

Tabla 1. Tiempos de inducción (y desviación estándar (DE)) para una disolución de 400 mg/L de ácido úrico en orina sintética a diferentes pH y concentraciones de teobromina.

	Conc. teobromina (mg/L)	Tiempo de inducción (min)	DE
pH=4,39	0	2,3	0,07
	10	4,3	0,4
	20	6,8	0
	40	15	2,8
pH=4,50	0	3	0
	10	3,9	0,5
	20	6,9	0,14
	40	14,8	1
pH=4,67	0	6	0,6
	10	13	3
	20	23	3
	40	38	4

El precipitado generado durante el experimento turbidimétrico se filtró al vacío, se dejaron secar los cristales, y se miraron a través de un microscopio electrónico de barrido para comprobar si había diferencia en la morfología de los cristales en función de la concentración de teobromina. La FIG. 3 muestra dichos cristales generados a partir de una disolución de 400 mg/L en orina sintética a pH=4,67, sin teobromina, y con 20 y 40 mg/L de teobromina. Como puede verse, a medida que se incrementa la concentración de teobromina, la morfología de los cristales de ácido úrico cambia, volviéndose mucho más estrechos y alargados. Esto se traduce en que el inhibidor actúa sobre las caras laterales del cristal, impidiéndole crecer por esa zona. Así, además de ser un inhibidor de la nucleación del ácido úrico, actúa también como un inhibidor del crecimiento cristalino.

El último experimento que se realizó fue un estudio del efecto de la teobromina como inhibidor del crecimiento cristalino del ácido úrico. Para ello, se utilizaron fragmentos de cálculos de ácido úrico de un mismo paciente (obtenidos mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque), a los cuales se les hizo pasar orina sintética con 400 mg/L de ácido úrico y diferentes concentraciones de teobromina, mediante un sistema en flujo como el que aparece representado en la FIG. 4. Dicho sistema consta de dos bombas peristálticas. Una de ellas impulsa la orina sintética sin ácido úrico a pH=3,00 (4-A). La otra de ellas impulsa una disolución de ácido úrico de 2 g/L a pH=10,70 (4-B). Ambas disoluciones estaban termostatizadas a 37°C (5). Cuando se quiso estudiar el efecto de la teobromina, ésta se disolvió en la orina sintética. Dichas disoluciones (orina sintética y ácido úrico) se mezclan en la conexión en forma de T (3), y se origina orina sintética a 400 mg/L de ácido úrico, a un pH de entorno 5,40. Las bombas peristálticas tienen diferentes caudales, teniendo en cuenta que la orina sintética final debe tener 400 mg/L de ácido úrico, y que el volumen total a lo largo de un día debe ser 750 mL, que es el volumen medio de orina que pasa por un riñón.

Una vez que se mezclan las disoluciones de ácido úrico y de orina sintética, ésta pasa por una cámara dentro de la estufa a 37°C (1) que contiene un cálculo de ácido úrico previamente pesado (2). El sistema en flujo se mantiene durante 48 horas. Al acabar, se secan los cálculos en una estufa, y se vuelven a pesar. Así, se calcula el % de incremento de masa.

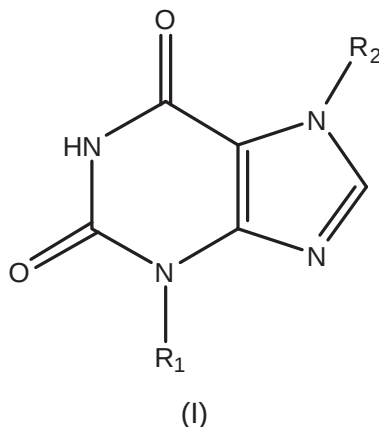
La FIG. 5 muestra el porcentaje de incremento de masa en función de la concentración de teobromina. Fueron utilizados 5 cálculos para cada concentración de teobromina. Como puede verse, a medida que aumenta la concentración de teobromina, el % en masa de los fragmentos de cálculos disminuye, siendo el incremento prácticamente nulo a 20 mg/L de teobromina.

Para ver si había diferencia en la morfología del cálculo en función de la concentración de teobromina tras ser sometidos los cálculos al proceso en flujo, se llevaron dos fragmentos al microscopio electrónico de barrido (FIG. 6). Puede verse que, cuando no hay inhibidor, los fragmentos que han crecido sobre la superficie del cálculo son más grandes que cuando había teobromina.

Todos los experimentos anteriores ponen de manifiesto una elevada capacidad de la teobromina para inhibir tanto la nucleación como el crecimiento cristalino del ácido úrico, con una potencial aplicación en el tratamiento y prevención de la litiasis renal.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula general (I)



donde: R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo (C_1 - C_6) o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de una composición para el tratamiento y/o la prevención de la litiasis renal.

2. Uso según la reivindicación 1, donde R_1 es un grupo alquilo (C_1 - C_3).

3. Uso según la reivindicación 2, donde R_1 es un metilo.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R_2 es un grupo alquilo (C_1 - C_3).

5. Uso según la reivindicación 4, donde R_2 es un metilo.

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R_1 y R_2 son un grupo metilo.

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la litiasis renal es litiasis renal úrica.

8. Uso del compuesto de formula general (I) descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la elaboración de una composición destinada a reducir riesgos y mejorar el estado de salud de pacientes con enfermedades relacionadas con la cristalización del ácido úrico.

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la composición es una composición farmacéutica, alimento funcional, un producto nutracéutico o un suplemento alimenticio.

5

10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el compuesto de fórmula general (I) se encuentra en una dosis adecuada para su administración de entre 100 mg/día y 380 mg/día.

10

11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la composición además de un compuesto de fórmula (I) comprende lactosa, sacarosa, talco, estearato de magnesio, celulosa, sales cálcicas, gelatina o ácidos grasos.

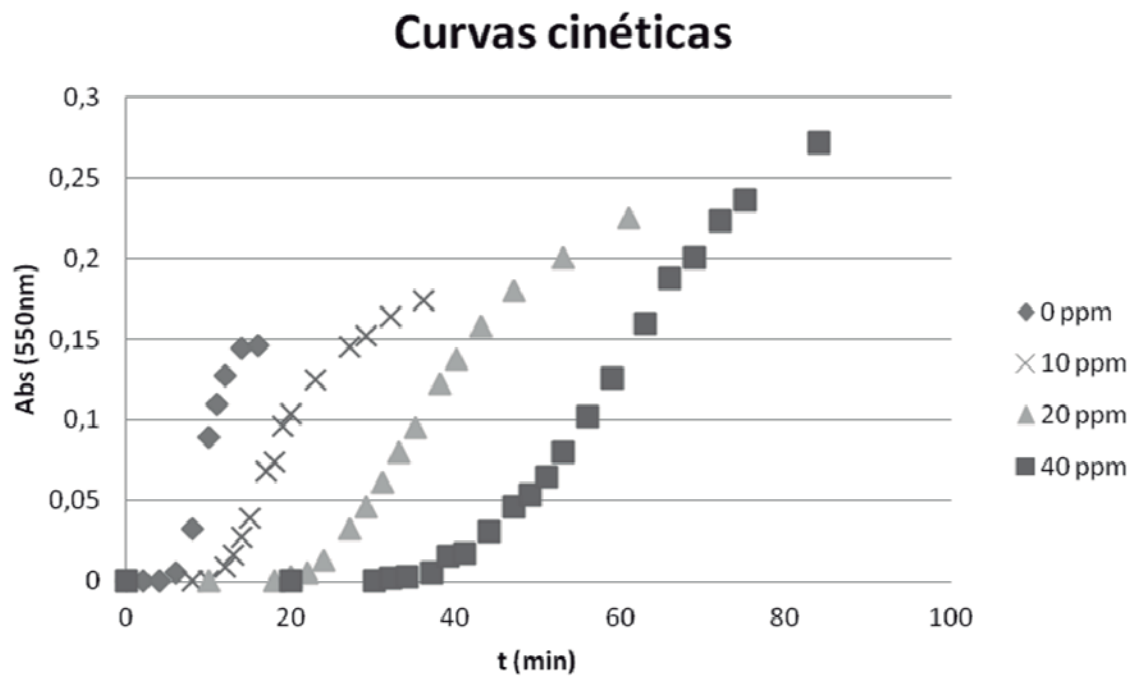


FIG. 1

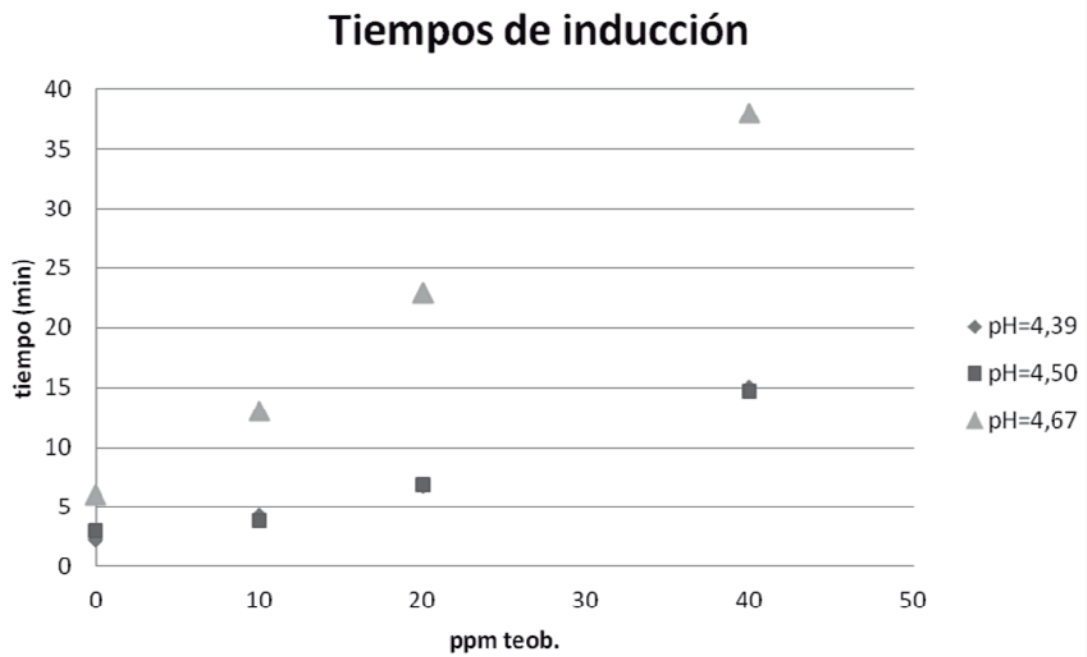


FIG.2

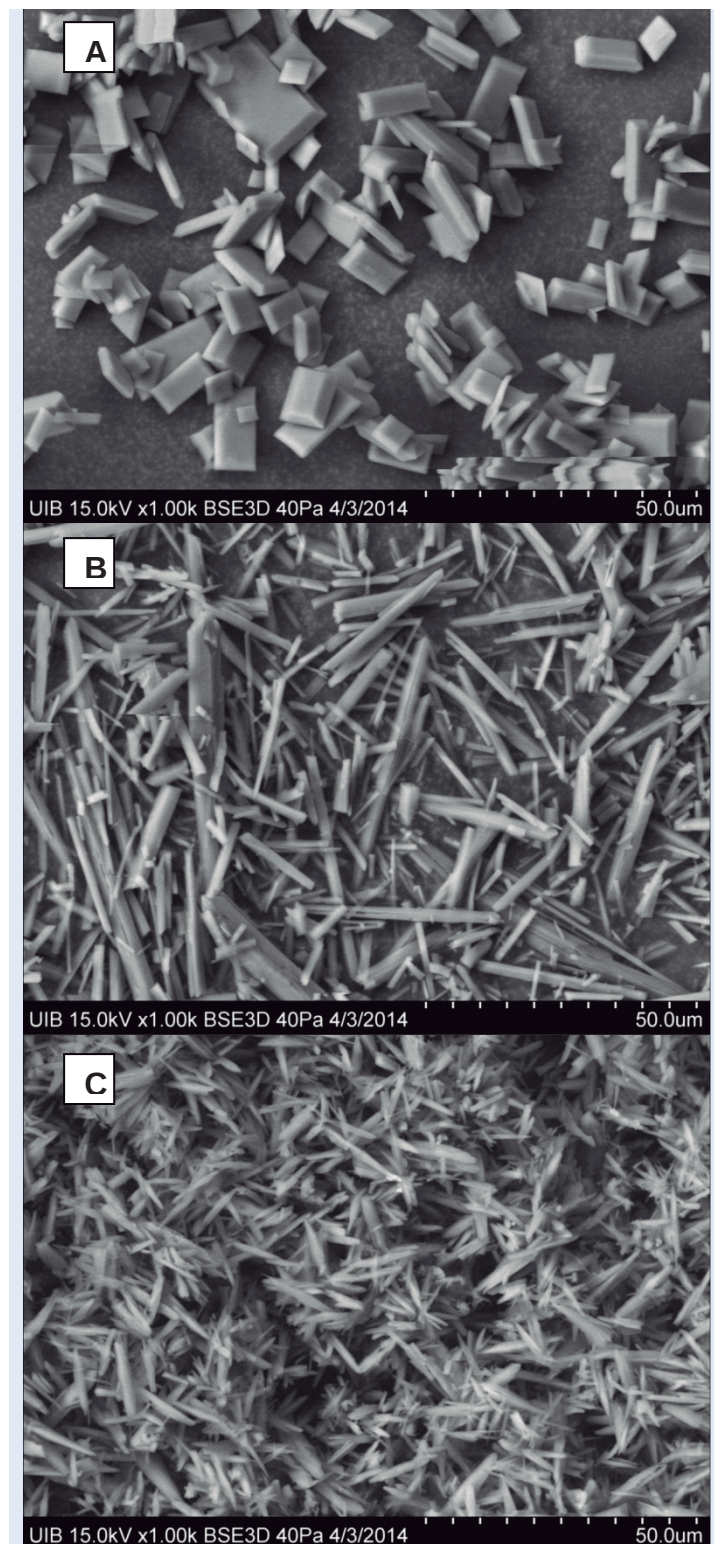


FIG.3

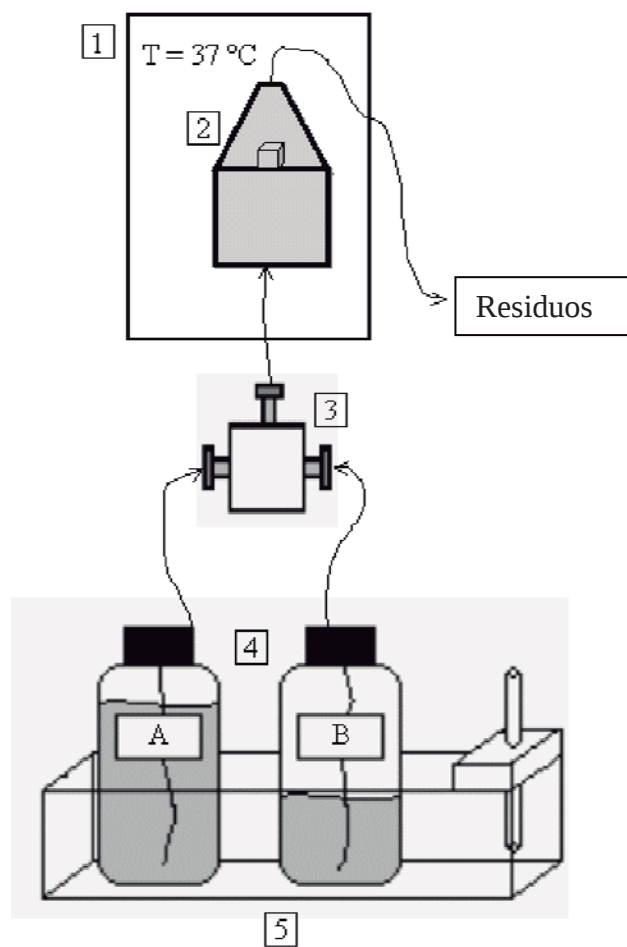


FIG.4

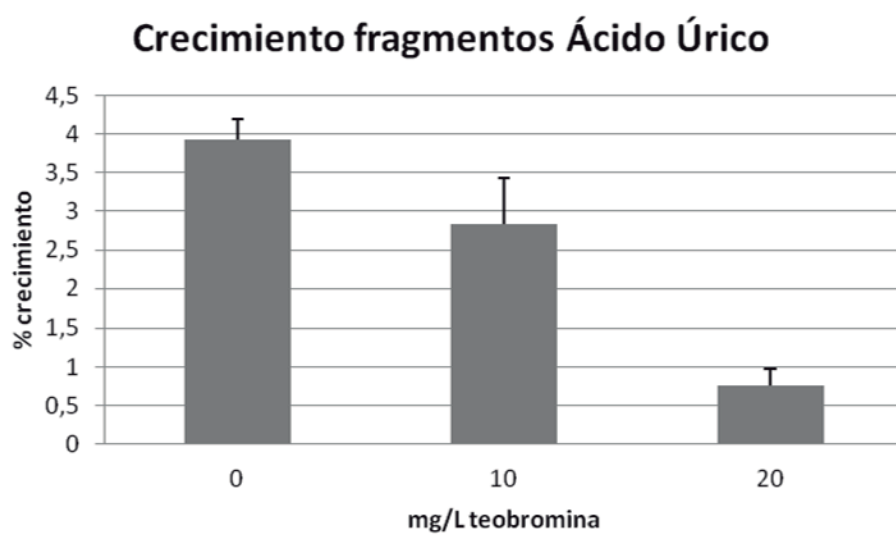


FIG.5

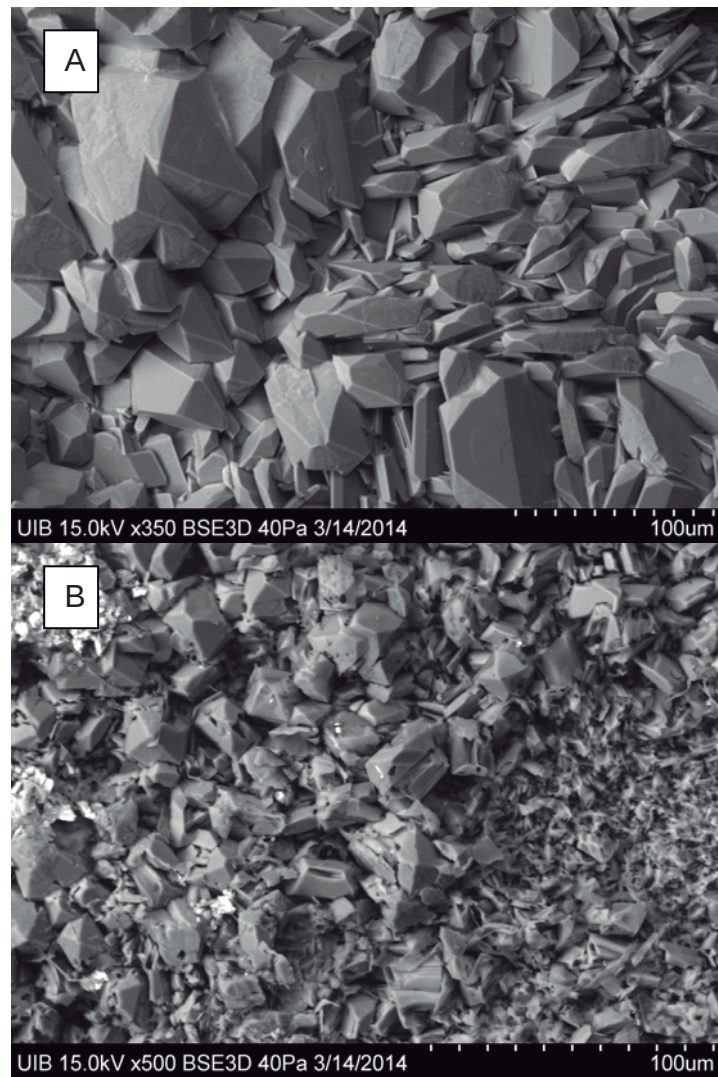


FIG.6



- ②① N.º solicitud: 201430819
②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.05.2014
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/522** (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, 19991101 Karger, CH 01/11/1999 VOL: 62 No: 4 Pags: 201 - 204 ISSN 0042-1138 Doi: doi:10.1159/000030395, todo el documento.	1-11
A	KARGUL BETUL et al. Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study..Oral health & preventive dentistry England 2012 00/00/2012 VOL: 10 No: 3 Pags: 275 - 282 ISSN 1602-1622 (Print) Doi: pubmed:23094271, resumen.	1-11
A	KHAN N et al. Regular consumption of cocoa powder with milk increases HDL cholesterol and reduces oxidized LDL levels in subjects at high-risk of cardiovascular diseases. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD Netherlands Dec 2012 00/12/2012 VOL: 22 No: 12 Pags: 1046 - 1053 ISSN 1590-3729 (Electronic) Doi: doi:10.1016/j.numecd.2011.02.001 pubmed:21550218, resumen.	1-11
A	NEUFINGERL NICOLE et al. Effect of cocoa and theobromine consumption on serum HDL-cholesterol concentrations: a randomized controlled trial .American Journal of Clinical Nutrition JUN 2013 00/06/2013 VOL: 97 No: 6 Pags: 1201-1209 ISSN 0002-9165(print) ISSN 1938-3207(electronic) Doi: doi:10.3945/ajcn.112.047373, resumen .	1-11

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
05.11.2015

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, NPL, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS,

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 05.11.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	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, 19991101 Karger, CH 01/11/1999 VOL: 62 No: 4 Pags: 201 - 204 ISSN 0042-1138 Doi: doi:10.1159/000030395, todo el documento	01.11.1999
D02	KARGUL BETUL et al. Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study..Oral health & preventive dentistry England 2012 00/00/2012 VOL: 10 No: 3 Pags: 275 - 282 ISSN 1602-1622 (Print) Doi: pubmed:23094271, resumen	30.11.2011
D03	KHAN N et al. Regular consumption of cocoa powder with milk increases HDL cholesterol and reduces oxidized LDL levels in subjects at high-risk of cardiovascular diseases. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD Netherlands Dec 2012 00/12/2012 VOL: 22 No: 12 Pags: 1046 - 1053 ISSN 1590-3729 (Electronic) Doi: doi:10.1016/j.numecd.2011.02.001 pubmed:21550218, resumen	30.11.2012
D04	NEUFINGERL NICOLE et al. Effect of cocoa and theobromine consumption on serum HDL-cholesterol concentrations: a randomized controlled trial .American Journal of Clinical Nutrition JUN 2013 00/06/2013 VOL: 97 No: 6 Pags: 1201-1209 ISSN 0002-9165(print) ISSN 1938-3207(electronic) Doi: doi:10.3945/ajcn.112.047373, resumen	31.05.2013

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 invención se refiere al uso de la teobromina o sus derivados como inhibidor de la cristalización del ácido úrico para evitar la formación de cristales de ácido úrico en orina y como consecuencia la litiasis renal.

El documento D1 se refiere a un estudio 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.

En los documentos D2-D4 se citan las aplicaciones que tiene la teobromina, así protección de la superficie del esmalte dental (documento D2) e incremento de HDL colesterol plasmático y disminución del LDL colesterol, lo que conlleva a una protección cardiovascular y disminución del riesgo de enfermedad coronaria (documentos D3 y D4).

Por lo tanto, a la vista de los documentos citados, si bien es conocida la utilización de teobromina para algunas aplicaciones terapéuticas, no se conoce su uso en la litiasis renal.

En consecuencia, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-11 tiene novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.