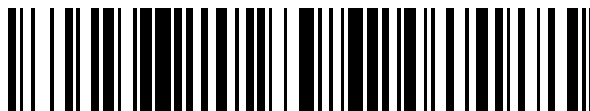


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 863**

21 Número de solicitud: 201730326

51 Int. Cl.:

A61K 31/625 (2006.01)

A61P 13/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

10.03.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.10.2017

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE GRANADA (50.0%)
HOSPITAL REAL. AVDA. DEL HOSPICIO S/N
18071 GRANADA ES y
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DÍAZ GAVILÁN, Mónica;
GÓMEZ VIDAL, José Antonio;
MOYA GARZÓN, María Dolores;
SALIDO RUIZ, Eduardo;
MARTÍN HIGUERAS, Cristina y
FERNANDES, Miguel Xavier**

54 Título: **COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR LA ACUMULACIÓN DE OXALATO**

57 Resumen:

Compuestos para el tratamiento de enfermedades causadas por la acumulación de oxalato.

La presente invención se refiere al uso de derivados del ácido salicílico, para el tratamiento de enfermedades o patologías relacionadas la actividad de las enzimas GO y/o PRODH2, en particular en enfermedades relacionadas con un exceso de oxalato, y para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal (uremia o hiperazoemia) que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal, en particular pacientes tratados con ácido ascórbico (vitamina C), que se metaboliza a oxalato o de pacientes con fibromialgia y dolor vulvar.

ES 2 639 863 A1

REIVINDICACIONES

5 1.- Uso de derivados de ácido salicílico para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o patologías relacionadas con un exceso de oxalato.

10 2.- Uso según reivindicación anterior en enfermedad o patología mediada con exceso de oxalato se selecciona del grupo formado por hiperoxaluria primaria (PH-1), hiperoxaluria secundaria, litiasis renal idiopática por oxalato cálcico.

3.- Uso de derivados de ácido salicílico según la reivindicación anterior, caracterizado por que la enfermedad o patología es hiperoxaluria primaria.

15 4.- Uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de derivados de ácido salicílico con estructura general I

5.- Uso, según reivindicación anterior, de derivados de ácido salicílico con estructura general A, B o C.

20 6.- Uso, según reivindicación anterior, de derivados de ácido salicílico con fórmula general 74 o 78.

25 7.- Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de derivados de ácido salicílico con estructura general II

8.- Uso, según reivindicación anterior, de derivados de ácido salicílico con estructura general D, E o F.

30 9.- Uso, según reivindicación anterior, de derivados de ácido salicílico con fórmula general 73 o 77.

35



- ②① N.º solicitud: 201730326
②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.03.2017
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/625** (2006.01)
A61P13/04 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	Fargue Sonia et al. MULTIPLE MECHANISMS OF ACTION OF PYRIDOXINE IN PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1. Biochimica et Biophysica Acta , 30/09/2013, Vol. 1832, Nº 10, páginas 1776-1783, ISSN 0925-4439 (print) ISSN 0006-3002(electronic), <DOI: doi:10.1016/j.bbadis.2013.04.010>. resumen, introducción y página 1782, conclusión	1-9
A	Fargue Sonia et al. EFFECTS OF ALANINE:GLYOXYLATE AMINOTRANSFERASE VARIANTS AND PYRIDOXINE SENSITIVITY ON OXALATE METABOLISM IN A CELL-BASED CYTOTOXICITY ASSAY. Biochimica et biophysica acta. molecularbasis of disease, AMSTERDAM, NL. WaterhamH R; Wanders R J A, 06/02/2016, Vol. 1862, Nº 6, páginas 1055 - 1062, ISSN 0925-4439, <DOI: doi:10.1016/j.bbadis.2016.02.004>. resumen y página 1058, apartado 3.6.	1-9
A	Lorenzo, V. et al. HIPEROXALURIA PRIMARIA. Nefrologia,2014, Vol. 34, Nº 3, Páginas 398-412. Figura 1, páginas 406-409	1-9

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
18.10.2017

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/7



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201730326

22 Fecha de presentación de la solicitud: 10.03.2017

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: **A61K31/625** (2006.01)
A61P13/04 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	Cristina Martin-Higueras et al. GLYCOLATE OXIDASE IS A SAFE AND EFFICIENT TARGET FOR SUBSTRATE REDUCTION THERAPY IN A MOUSE MODEL OF PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE I. Molecular therapy, Academic Press,US. 01/04/2016, Vol. 24, Nº 4, páginas 719 - 725, ISSN 1525-0016, <DOI: doi:10.1038/mt.2015.224>. resumen, página 722, columna 1	1-9
A	Candice b Summitt et al. PROLINE DEHYDROGENASE 2 (PRODH2) IS A HYDROXYPROLINE DEHYDROGENASE (HYPDH) AND MOLECULAR TARGET FOR TREATING PRIMARY HYPEROXALURIA. Biochemical Journal, Portland Press Ltd, GB. 01/03/2015, Vol. 466, Nº 2, páginas 273 - 281, ISSN 0264-6021, <DOI: doi: 10.1042/BJ20141159>. resumen, página 8, ln 8-15.	1-9
A	Stenberg k a j et al. THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE OF GLYCOLATE OXIDASE WITH BOUND ACTIVE-SITE INHIBITOR. Protein Science, Wiley, US. 01/01/1997, Vol. 6, páginas 1009 - 1015, ISSN 0961-8368. Todo el documento.	1-9

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
18.10.2017

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
2/7



21 N.º solicitud: 201730326

22 Fecha de presentación de la solicitud: 10.03.2017

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: **A61K31/625** (2006.01)
A61P13/04 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	Klessig Daniel F et al. MULTIPLE TARGETS OF SALICYLIC ACID AND ITS DERIVATIVES IN PLANTS AND ANIMALS. Frontiers in immunology Switzerland 2016. Vol. 7, artículo 206, páginas 1-9 <DOI: doi: 10.3389/fimmu.2016.00206, pubmed: 27303403>. todo el documento	1-9

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
18.10.2017

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
3/7

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, EMBASE, MEDLINE, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.10.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-9	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-9	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	Fargue Sonia et al. Biochimica et Biophysica Acta 2013. Vol. 1832, Nº 10, Páginas 1776-1783, ISSN 0925-4439(print) ISSN 0006-3002(electronic), DOI: doi:10.1016/j.bbadis.2013.04.010>	30.09.2013
D02	Fargue Sonia et al. Biochimica et biophysica acta. molecular basis of disease, AMSTERDAM, NL. Waterham H R; Wanders R J A, Vol. 1862, Nº 6, Páginas 1055 - 1062, ISSN 0925-4439, <DOI: doi:10.1016/j.bbadis.2016.02.004>	06.02.2016
D03	Lorenzo, V. et al. Nefrologia, Vol. 34, Nº 3, Páginas 398-412	00/00/2014
D04	Cristina Martin-Higueras et al..Molecucar therapy. Vol. 24, Nº 4, Páginas 719 - 725, ISSN 1525-0016, <DOI: doi:10.1038/mt.2015.224>	01.04.2016
D05	Candice b Summitt et al. Biochemical Journal, Vol. 466, Nº 2, Páginas 273 - 281, ISSN 0264-6021, <DOI: doi:10.1042/BJ20141159>	01.03.2015
D06	STENBERG K A J et al. Protein Science, Vol. 6, Páginas 1009 - 1015, ISSN 0961-8368	01.01.1997
D07	Klessig Daniel F et al. Frontiers in immunology Vol. 7, Artículo 206, Páginas 1-9 <DOI: doi:10.3389/fimmu.2016.00206 pubmed:27303403>	20.05.2016

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 derivados del ácido salicílico para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o patologías relacionadas con un exceso de oxalato, estas enfermedades se seleccionan del grupo formado por hiperoxaluria primaria, secundaria o litiasis renal idiopática por oxalato.

Los documentos D1 y D2 se refieren a la acción que presenta la piridoxina (vitamina B6) en reducir la excreción del oxalato que se produce en la hiperoxaluria primaria tipo 1 (PH1) causada por una deficiencia en la enzima alanina: glioxalato aminotransferasa (AGT). Esta enzima cataliza la transaminación del glioxilato a glicina. Pero en PH1 la deficiencia de AGT permite que el glioxilato se difunda hacia el citosol donde es oxidado a oxalato reacción catalizada por lactato deshidrogenasa. El objetivo de la administración de piridoxina es restaurar la actividad AGT redirigiéndola a su lugar correcto que son los peroxisomas y disminuir la producción de oxalato y glioxilato (ver documento D1, página 1777, primer párrafo y página 1782, conclusión y documento D2, página 1058, apartado 3.6).

El documento D3 es una revisión sobre la hiperoxaluria primaria y en él se citan los tratamientos que se conocen para evitar el acúmulo de oxalato tales como inhibidores de la cristalización, empleo de análogos de la vitamina D, dieta, enzimas degradadoras de oxalato, piridoxina... (ver páginas 406-409).

Los documentos D4 - D6 se refieren a los dos enzimas utilizados como dianas moleculares para el tratamiento de la hiperoxaluria. Por un lado, glicolato oxidasa (GO) enzima que cataliza la oxidación de glicolato a glioxilato (también participa en la oxidación de éste último a oxalato) (ver documento D4). En este documento se cita la utilización de un compuesto inhibidor de GO (CCPST) (ver página 722, columna 1). Por otro lado la enzima prolina deshidrogenasa (PRODH2) que cataliza de forma exclusiva la primera etapa en la conversión de trans-4-hidroxi-L-prolina en glioxilato (ver documento D5). La inhibición de PRODH2 se postula efectiva para el tratamiento de los tres tipos de hiperoxaluria mientras que la inhibición de GO resultaría útil en la PH-1 primaria. En el documento D6 se citan inhibidores de GO.

Los documentos citados (D1-D6) se refieren a diferentes formas de tratar la hiperoxaluria, pero en ninguno de ellos se encuentra referencia al ácido salicílico y su utilización en el tratamiento de dicha enfermedad.

Por otro lado, la utilización del ácido salicílico es de sobra conocida en el estado de la técnica. Así, el documento D7 se refiere a las múltiples utilidades de dicho compuesto y sus derivados en plantas y animales. Sin embargo, en dicho documento no se recoge el uso reivindicado en la presente solicitud, esto es, enfermedades o patologías asociadas con un exceso de oxalato.

En consecuencia, a la vista de los documentos citados D1-D7, de ninguno de ellos ni de ninguna combinación relevante de los mismos, sería evidente para un experto en la materia deducir la utilización del ácido salicílico en enfermedades relacionadas con un exceso de oxalato, en particular en la hiperoxaluria.

Por lo tanto, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-9 de la presente solicitud tiene novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.