

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 863**

51 Int. Cl.:

A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 36/258 (2006.01)
A61K 36/484 (2006.01)
A61K 36/77 (2006.01)
A23L 33/105 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2015 PCT/ES2015/070250**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15150609**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2015 E 15717941 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3130337**

54 Título: **Combinaciones de un agente basificante urinario y un inhibidor de cristalización del ácido úrico para el tratamiento o prevención de la litiasis renal**

30 Prioridad:

02.04.2014 ES 201430480

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)
Edificio Son Lledo., Ctra. Valldemossa, Km 7.5
07120 Palma de Mallorca (Illes Balears), ES**

72 Inventor/es:

**GRASES FREIXEDAS, FÉLIX;
COSTA BAUZÁ, ANTONIA;
PRIETO ALMIRALL, RAFAEL MARÍA y
RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, ADRIÁN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 729 863 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

Combinaciones de un agente basificante urinario y un inhibidor de cristalización del ácido úrico para el tratamiento o prevención de la litiasis renal

5 La presente invención se refiere al uso de una combinación separada, secuencial o simultánea de al menos un agente basificante urinario con al menos un inhibidor de la cristalización del ácido úrico para basificar la orina como se define en las reivindicaciones; evitando así el valor de pH en el que se produce sobresaturación de ácido úrico y como consecuencia, la litiasis renal.

Estado de la técnica

10 Es conocido que el consumo oral de sustancias como el citrato, ácidos polihidroxicarboxílicos, bicarbonatos sódico y potásico, etc., aumentan los valores de pH urinario. Ello es debido a que estas sustancias, como consecuencia de su metabolismo, aumentan 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 existencia más o menos persistente de valores de pH urinario inferiores a 5,5. Aunque la sobresaturación de ácido úrico en orina, además de la excreción de esta sustancia es importante, prácticamente
15 en ningún caso se ha demostrado que es un factor decisivo en el desarrollo de la litiasis. Se cree que la presencia de inhibidores de la cristalización del ácido úrico es relevante, ya que ciertos individuos con los mismos valores de pH urinario y concentraciones de ácido úrico forman cálculos renales úricos mientras que otros no. Ahora bien, aunque se han realizado varios estudios "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), en el que 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.

25 En la actualidad el tratamiento profiláctico de litiasis renal úrica se basa en la implementación de medidas dietéticas diseñadas para disminuir los niveles de ácido úrico en la orina y a su vez aumentar los niveles de pH urinario. Por este motivo se recomienda disminuir el consumo excesivo de proteína de origen animal (carnes rojas, mariscos, pescado azul y vísceras, etc.) y bebidas alcohólicas así como aumentar 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 litiasis renal úrica es el citrato. En algunas ocasiones los agentes 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 dar lugar al 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, que ha aumentado notablemente en los últimos años, dado que, a pesar de que el tratamiento con citrato ha demostrado ser muy efectivo para disminuir la formación de este tipo de cálculos, el mismo sin embargo tiene a ser muy recidivantes. La
35 única limitación 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 puede inducir, mediante procesos de nucleación heterogénea, la formación de cálculos de oxalato cálcico aparentemente puros. Hisatome et al. exponen en la publicación Nephron, 65(4), 1993, 578-582 que la alcalinización de la orina por citrato de sodio o potasio puede ser un tratamiento eficaz para las piedras de ácido úrico. Grases et al. describen en la publicación Nutr. J., 5(1), 2006, 23-29 la prevención de cálculos de ácido úrico aumentando el pH de agentes alcalinizantes de la orina como citrato o bicarbonato. Heilberg et al. describen en la publicación Adv. Chron. Kidney Dis., 20(2), 2013, 165-174 que la variable más importante en las causas de las piedras urinarias es el pH bajo de la orina. El elemento fundamental de terapia es la alcalinización de la orina. La ingestión de verduras con elevado contenido de citrato aumenta el pH de la orina y está asociada con una menor cantidad de piedras. Grases et al. describen en la publicación Nephron, 73(4), 1996, 561-568 que el citrato inhibe totalmente el desarrollo de cristales de monohidrato de oxalato de calcio (COM). Las saponinas como la escina y el ácido glicirrónico exhiben efectos inhibidores considerables sobre la cristalización de COM, pero no evitan completamente la formación de cristales.

50 Esto genera la necesidad de hacer posible un aumento del pH de la orina de una manera eficaz y controlada, con el fin de evitar la sobresaturación de ácido úrico y, de esta forma, la litiasis.

Descripción de la invención

La presente invención tiene por objeto encontrar nuevas fórmulas para el tratamiento de litiasis renal de ácido úrico o de 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 aumento 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.

5 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 en el tratamiento o la prevención de litiasis renal, y en que el agente basificante urinario se selecciona entre citrato de potasio, citrato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de magnesio o sus mezclas; y en que el inhibidor de la cristalización se selecciona entre saponinas.

10 La expresión "agente basificante urinario" se refiere a todas las sustancias actualmente conocidas que, cuando son administradas por vía oral, aumentan los valores del pH urinario. En la actualidad, algunos de los ejemplos mejor conocidos y frecuentemente usados incluyen citrato de potasio o mezclas de citrato de potasio y magnesio. La dosis usada varía en el intervalo de 300 mg/día a 6000 mg/día. Se han usado también mezclas de bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio como agentes basificantes, en dosis que varían en el intervalo de 45-105 mM/día o 60-120 mM/día.

15 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.

Las expresiones "cristales de ácido úrico" o "cálculos de ácido úrico" incluyen todo los procedimientos o estados que implican/inducen la formación de precipitados sólidos en la orina en los que está implicada esta sustancia.

Según la invención, el basificante urinario se selecciona de entre citrato potásico, citrato magnésico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato magnésico o mezclas de los mismos.

20 Otros ácidos polihidroxicarboxílicos constituyen ejemplos de agentes basificantes, ejemplos de los cuales incluyen ácido etilendiaminotetraacético, ácido isocítrico, ácido málico o ácido succínico.

Según la invención, el inhibidor de la cristalización se selecciona de entre saponinas.

25 En una realización más preferida, las saponinas y los glicosaminglicanos proceden de una parte de una especie vegetal o animal con elevado contenido en estos compuestos, o de un extracto vegetal o animal de dicha especie con elevado contenido en estos compuestos.

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

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.

30 En otra realización de la invención, la preparación para ser usada en el tratamiento o la prevención de litiasis renal comprende al menos un agente basificante urinario y al menos un inhibidor de la cristalización de ácido cítrico, como se define en las reivindicaciones.

Según la invención, el basificante urinario se selecciona de entre citrato potásico, citrato magnésico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato magnésico o mezclas de los mismos.

35 Según la invención, el inhibidor de la cristalización se selecciona de entre saponinas, glicosaminglicanos o cualquiera de sus mezclas.

Según la invención, el inhibidor de la cristalización se selecciona entre saponinas.

40 En una realización más preferida, las saponinas proceden de una parte de una especie vegetal o animal con elevado contenido en estos compuestos, o de un extracto vegetal o animal de dicha especie con elevado contenido en estos compuestos.

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. Los siguientes constituyen ejemplos de la composición para ser usada en la invención:

Composición 1

Compuesto	Cantidad
Citrato de potasio	300 mg
Citrato de magnesio	250 mg
Extracto de ginseng con elevado contenido 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	50 mg

5

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.

10 En la presente invención se entiende como "nutraceutico" 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 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.

20 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 emulsionantes.

25 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.

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 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.

35 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 no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

5 FIG. 1. Muestra la representación gráfica de los tiempos de inducción (en minutos) para una solución de 400 mg/l de ácido úrico en tampón fosfato, a diferentes pH y concentración de escina.

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

Ejemplo

10 Ejemplo 1: medición de la cristalización de ácido úrico en presencia de saponinas

A partir de una solución 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) aumentan al aumentar el pH y la concentración de escina. Así, mientras que a pH 4,2, una solución 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, esa misma solución 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 aumento del tiempo de cristalización al aumentar el valor del pH de la solución.

Tabla 1: tiempos de inducción (en minutos) para una solución 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 de escina	5	6	21
10 ppm de escina	5	13	39
20 ppm de escina	9	26	100

25 El mismo comportamiento se evidencia para otro inhibidor de la cristalización del ácido úrico, como es el ácido glicirrínico, 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 solución de 400 mg/l de ácido úrico en tampón fosfato, a diferentes pH y concentración de ácido glicirrínico.

	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

30 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 aumentar 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

1. Una preparación que comprende al menos un agente basificante urinario combinado con al menos un inhibidor de la cristalización de ácido úrico para un uso secuencial, simultáneo o separado en el tratamiento o la prevención de litiasis renal; y en que el agente basificante urinario se selecciona entre citrato de potasio, citrato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de magnesio o sus mezclas; y
- 5 en donde el inhibidor de la cristalización se selecciona entre saponinas.
2. La preparación para uso según la reivindicación 1, en donde las saponinas son derivados de parte de una especie vegetal o animal con elevado contenido en estos compuestos, o un extracto vegetal o animal tomado a partir de dichas especies con elevado contenido de estos compuestos.
- 10 3. La preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un medicamento en una forma adecuada para una administración oral, parenteral, intravenosa o enteral.
4. La preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la litiasis renal es oxocálica e inducida por ácido úrico.
- 15 5. La preparación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la litiasis renal es mixta e inducida por ácido úrico y oxalato de calcio.
6. La preparación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la preparación es una composición que comprende al menos un agente basificante urinario según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un inhibidor de la cristalización de ácido úrico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 20 7. La preparación para su uso según la reivindicación 6, en donde la composición es una composición farmacéutica o un alimento nutracéutico o funcional.
8. La preparación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, en donde la composición comprende entre 25-45% en peso del agente basificante urinario y entre 20-30% en peso del inhibidor de la cristalización.

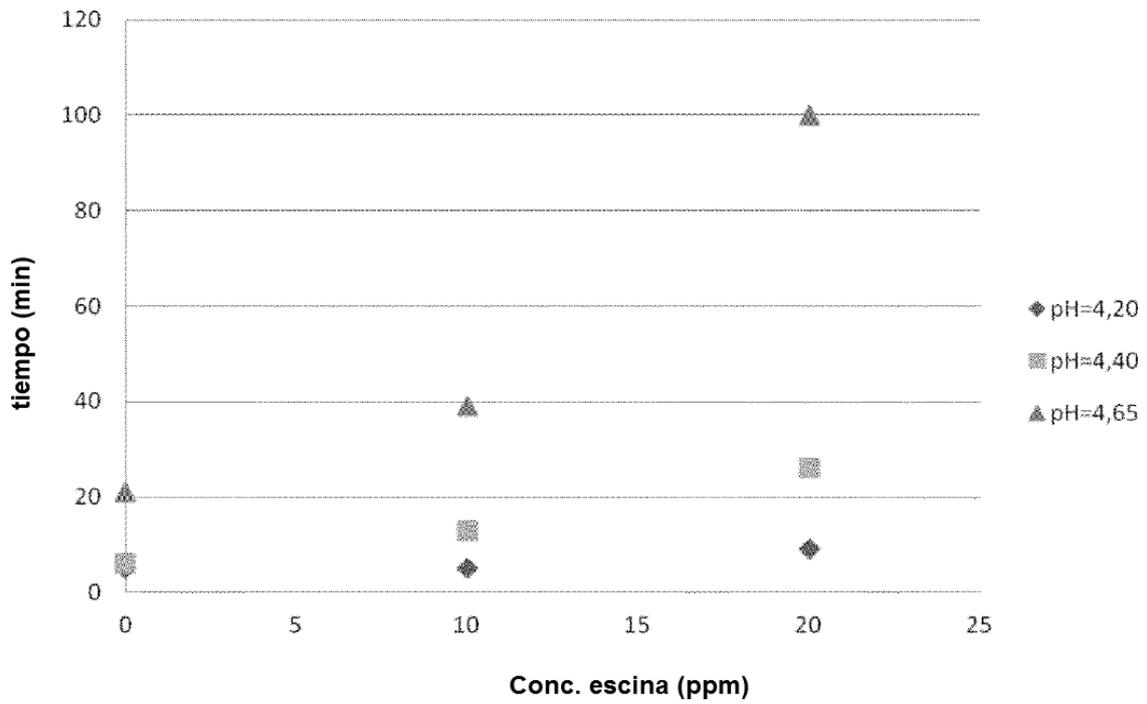


FIG. 1

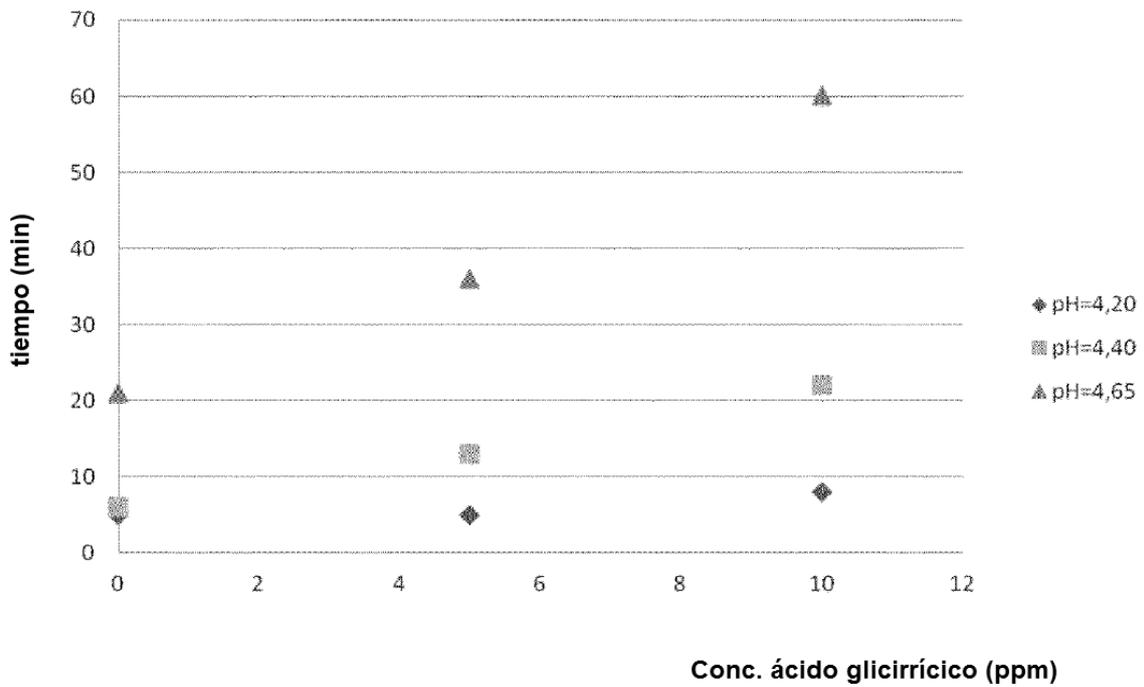


FIG. 2