



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 271**

51 Int. Cl.:
A61K 33/10 (2006.01)
A61P 13/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02764336 .0**
96 Fecha de presentación : **22.04.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1389102**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2004**

54 Título: **Uso de carbonato de lantano para la prevención de la enfermedad de cálculo renal.**

30 Prioridad: **23.04.2001 US 285901 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.06.2011

73 Titular/es: **Shire International Licensing B.V.**
Strawinskylaan 847
1077 XX Amsterdam, NL

72 Inventor/es: **Abrams, Michael, J.;**
Bridger, Gary, J.;
Fricker, Simon, P. y
Idzan, Stefan, R.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 271 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

Uso de carbonato de lantano para la prevención de la enfermedad de cálculo renal

Campo Técnico

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir o tratar la urolitiasis (enfermedad de cálculo renal) administrando sales de elementos de transición interna, *por ejemplo*, sales de lantano, para unirse al oxalato dietético y prevenir su absorción dentro del tracto gastrointestinal.

Antecedentes de la invención

- 10 La nefrolitiasis o urolitiasis es un trastorno frecuente definido como el desarrollo de cálculos dentro de las vías urinarias tales como la enfermedad de cálculo renal. Este trastorno representa un problema de salud grave. Dependiendo de las condiciones locales, entre el 1 y el 14% de la población se ve afectada por esta afección. El impacto económico de la urolitiasis en los EE.UU. se estima que es de 1.830 millones de dólares en 1993 (Grases, y col., International Urology and Nephrology, 31(5) páginas 591-600 (1999)). El tratamiento/preventivo actual para la urolitiasis no es fácil de tomar y no es tan efectivo, *por ejemplo*, comprimidos de citrato de potasio.

- 15 El oxalato de calcio es el componente dominante en los cálculos renales. La cantidad de oxalato excretado en la orina tiene un impacto significativo sobre la sobresaturación de oxalato de calcio y la formación de cálculos renales (R. Holmes, y col., Kidney International, 59, páginas 270-276 (2001)). Además, también se sabe que el oxalato de calcio está asociado con la artritis (Reginato AJ, Kurnik BRC: "Calcium oxalate and other crystals associated with kidney disease and arthritis," Semin Arthritis Rheum 18:198, 1989).

- 20 La publicación PCT WO 99/22744 sugiere el uso de poliaminas alifáticas para reducir los niveles de oxalato en el tracto gastrointestinal. Esta publicación sugiere que las poliaminas sean administradas oralmente de manera opcional en presencia de enzimas, tales como oxalato decarboxilasa u oxalato oxidasa, que pueden descomponer el oxalato. Se describen diversas formas de dosificación oral. Los contenidos de esta publicación están incorporados en el presente documento por referencia.

- 25 Los hidratos de carbonato de lantano $[La_2(CO_3)_3]$ se describen en los documentos U S 5.968.976 y WO 96/30029 para tratar hiperfosfatemia en pacientes con fallo renal eliminando los niveles elevados de fosfatos. Este tratamiento es especialmente útil en pacientes que se someten a diálisis de riñón. Estos compuestos son particularmente preferidos.

- 30 Existe la necesidad de agentes que se unan a oxalato y de este modo inhiban o prevengan la formación de cálculos renales. La presente invención trata esta necesidad usando compuestos de elementos de transición interna para disminuir los niveles de oxalato en animales, incluyendo los seres humanos.

Descripción de la invención

- 35 La invención se refiere al uso de carbonato de lantano hidratado para controlar, prevenir o tratar sujetos que tienen riesgo de o que muestran la sintomatología de depósitos de oxalato en los riñones, es decir, cálculos renales, a través de la administración oral de sales de elementos de transición interna, *por ejemplo*, sales de lantano, con propiedades de unión a oxalato de afinidad alta.

- 40 Por lo tanto, la invención se refiere al uso de un carbonato de lantano de fórmula $[La]_2[C03]_3 cH20$, en el que c es 0-10, para la fabricación de un medicamento oral para tratar una afección caracterizada por la absorción no deseada de oxalato del tracto gastrointestinal de un sujeto, en el que el carbonato de lantano es eficaz en la unión a oxalato en presencia de fosfato en exceso ya que el carbonato de lantano pasa a través del estómago y del intestino delgado del sujeto para inhibir la absorción de oxalato del tracto gastrointestinal.

Breve descripción de las figuras

- 45 Las figuras 1A y 1B muestran la retirada de oxalato por carbonato de lantano hidratado 0,1 M, es decir, carbonato de lantano tetrahidratado ($La_2(CO_3)_3 \cdot 4H_2O$) (Fig. 1A), y lantano pentahidratado ($La_2(CO_3)_3 \cdot 5H_2O$) (Fig. 1B), a pH 7 usando una solución de oxalato que contiene oxalato de sodio 0,01 M y 8,5 g/l de cloruro de sodio. La figura 2 muestra una comparación de unión a oxalato por carbonato de lantano tetrahidratado a de pH 3 a pH 7. Las figuras 3A y 3B muestran la unión competitiva de un oxalato 0,01 M y una solución de fosfato 0,1 M usando carbonato de lantano 0,1 M a pH 3 (Fig. 3A) y pH 7 (Fig. 3B).

- 50 Las figuras 4A y 4B muestran la unión a oxalato por carbonato de itrio $[Y_2(CO_3)_3 \cdot 3H_2O]$ (Fig. 4A) y carbonato de cerio $[Ce_2(CO_3)_3 \cdot XH_2O]$ (Fig. 4B) (suministrado por Aldrich) a pH 3 y pH 7. La figura 5 muestra la retirada de oxalato por cloruro de lantano a pH 7.

La figura 6 muestra la retirada de oxalato y fosfato por carbonato de lantano mientras el pH cambia desde pH 3 hasta pH 7.

Modos de llevar a cabo la invención

- 5 La divulgación proporciona composiciones farmacéuticas usando sales no tóxicas de elementos de transición interna opcionalmente en forma hidratada. Los cationes de elementos de transición interna normalmente son aniones trivalentes de la serie de lantánidos que incluye, pero no se limita a, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Y y Sc, preferentemente La, Y y Ce. El catión se equilibra mediante contraiones cargados negativamente o mezclas de contraiones seleccionados de carbonato, cloruro, formiato y acetato, preferentemente carbonato. Pueden estar presentes aguas de hidratación y, si están presentes, pueden incluir hasta 10 aguas de hidratación, preferentemente menos de ocho, más preferentemente menos de siete.
- 10 Las sales de elementos de transición interna preferidas de la divulgación son las de itrio, lantano y cerio. Estas sales de elementos de transición interna se pueden neutralizar con contraiones tales como acetatos, cloruros o carbonatos, siendo los carbonatos los más preferidos. También se prefieren las formas hidratadas de estas sales, especialmente los hidratos con aguas de hidratación de menos de 7 moles de agua por mol de sal, preferentemente 3-5 aguas de hidratación.
- 15 Las composiciones de la invención se diseñan para la retirada de oxalatos del tracto gastrointestinal. La administración de estas composiciones es preferentemente en el tracto gastrointestinal superior, del modo más adecuado, por administración oral. Los compuestos son efectivos en un intervalo de pH que se presenta en estas localizaciones, que varía desde pH 2 en el estómago hasta pH 7 en regiones posteriores a los mismos. Las composiciones de la invención no se someten a degradación a pH alto, y por tanto, es innecesario tomar precauciones especiales, tales como el suministro de los recubrimientos entéricos para administración oral.
- 20 Se cree que las afecciones caracterizadas por cálculos renales están relacionadas con la absorción inapropiada de oxalato del tracto gastrointestinal; la inhibición de tal absorción parece útil en el control de esta afección. Aunque no se pretende la vinculación a ninguna teoría, los solicitantes incluyen específicamente los cálculos renales entre las afecciones que se ven afectadas por una absorción de oxalato excesiva del tracto gastrointestinal. Además, la absorción inapropiada de oxalato del tracto gastrointestinal es en sí misma una afección que requiere una cura. Las secuelas de tal absorción inapropiada incluyen la sintomatología de cálculos renales, pero se pueden formar también otros depósitos de oxalato en otros órganos, o se pueden deteriorar por sí mismos los niveles de oxalato en el torrente sanguíneo. Por tanto, cualquier sujeto que muestre niveles de oxalato en la sangre o en el suero que sean más altos que un nivel normal también es candidato para el tratamiento de acuerdo con el procedimiento de la invención. Los procedimientos para determinar niveles de oxalato en la dieta y en el torrente sanguíneo o suero se conocen en la técnica.
- 25 Las composiciones farmacéuticas para administración oral de acuerdo con la invención se pueden formular y fabricar usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Los diluyentes, vehículos, excipientes y otros componentes adecuados son bien conocidos. Las composiciones pueden estar de manera deseable en una forma de dosificación, para proporcionar una dosis diaria única, o un número de subdosificaciones diarias. Se pueden usar procedimientos farmacológicos convencionales para comprobar los niveles de dosis adecuada. Las formulaciones adecuadas apropiadas para cualquier vía de administración son conocidas en la técnica y se encontrarán, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, última ed., MackPublishingCo., Easton, PA. Las formas adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas para administración oral incluyen formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas y grageas y formas líquidas tales como suspensiones o jarabes. Además de diluyentes y vehículos, es habitual en la formulación de preparaciones orales incluir ingredientes no activos tales como espesantes, componentes mejoradores de sabor y agentes colorantes. El compuesto en la composición farmacéutica también se puede recubrir o tratar para proporcionar formas de liberación retardada. Preferentemente, la dosificación diaria requerida se da en forma de comprimido, por ejemplo, en forma de comprimido masticable.
- 30 Por "tratar" se quiere significar mejorar una afección que ya existe o bien inhibir la adquisición de una afección o de una acreción adicional de una afección que aún no existe o que existe en una forma que tiene un potencial para progresar a niveles menos deseados. Por tanto, por "tratar" o "tratamiento" se incluye tanto usos terapéuticos como profilácticos.
- 35 Los individuos que se pueden tratar mediante los procedimientos de la invención incluyen los que muestran sintomatología de cálculos renales, han confirmado un diagnóstico de cálculos renales, o son sospechosos en virtud de síntomas alternativos de esta afección. También son sujetos adecuados para los procedimientos de la invención los que se beneficiarían de la retirada de oxalato de los intestinos en general; también deberían incluirse los individuos con dietas que tienen niveles altos de captación de oxalato, por ejemplo. Además, también se beneficiarían los individuos con antecedentes familiares que indican un riesgo de absorción inapropiada de oxalato de los intestinos. El médico especialista estaría en posición, en base a herramientas de diagnóstico disponibles en el campo, de identificar los individuos que se beneficiarían de la modulación de la absorción de oxalato del tracto gastrointestinal.
- 40 Las composiciones que se van a administrar pueden incluir ingredientes activos adicionales tales como las poliaminas alifáticas dadas a conocer como se describe anteriormente en el documento WO 99/22744 y cualquier otra medicación compatible con las sales de elementos de transición interna que se pueda desear para el tratamiento de otras afecciones experimentadas también por el sujeto. Aunque no se pretende la vinculación a ninguna teoría, se cree que los compuestos de elementos de transición interna de la invención forman materiales insolubles con el oxalato dietético y efectúan la excreción del oxalato insolubilizado del sujeto sin proporcionar la oportunidad de que el oxalato entre en el aparato urinario.
- 45
- 50
- 55

Habiendo descrito ahora de forma general la invención, será más fácil de entender lo mismo a través de referencia a los ejemplos siguientes que se proporcionan a modo de ejemplo,

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Ensayo de unión a oxalato

Con el fin de valorar la retirada de oxalato de una solución madre por carbonato de lantano, se desarrolló un ensayo de unión a oxalato. El ensayo se basó en el ensayo de unión a fosfato desarrollado previamente para evaluar la retirada de fosfato de una solución madre por carbonato de lantano (patente de los EE.UU. 5.968.976). Además, se diseñaron las condiciones de tampón para imitar las condiciones presentes en el estómago y en el intestino delgado. Brevemente, se ajustaron 50 ml de una solución madre de oxalato de sodio que contenía 8,5 g/l de cloruro de sodio al pH deseado usando HCl 5 N y el autovalorador DL58 de Mettler-Toledo. Se sometieron a prueba diversas combinaciones de concentraciones de carbonato de lantano y oxalato para determinar cual maximizaría la retirada de oxalato. Antes de la adición de la cantidad deseada de carbonato de lantano, se tomó una muestra de 2 ml para que actúe como una muestra de punto temporal cero. Se completa de nuevo el volumen de tampón hasta 50 ml añadiendo 2 ml del tampón de solución madre de oxalato de nuevo hasta ajustar el pH del tampón y se añadió el carbonato de lantano. Se puso en marcha un cronómetro y se retiraron muestras de 2 ml a intervalos temporales predeterminados durante veinte minutos y se filtró a través de un filtro de jeringuilla de 0,02 μm (n.º de Whatman Anotop 10 6809 1002). Se analizaron las muestras filtradas para determinar el oxalato usando una versión modificada del kit de ensayo de oxalato de Sigma Diagnostics (n.º de Sigma 591-D) y una curva estándar de oxalato. Modificaciones del ensayo de oxalato incluyeron someter a ensayo sólo 25 μl de muestra filtrada, apropiadamente diluida, en lugar de 50 μl , así como usar sólo 0,5 ml de reactivo de oxalato A (n.º de Sigma 591-10) y sólo 50 μl de reactivo de oxalato B (n.º de Sigma 591-2). Además, se sometieron a ensayo muestras a 590 nm en una microplaca de 96 pocillos Falcon usando el lector de placas Spectramax 190 de Molecular Devices.

Con respecto a este ensayo, mostrado en la figura 1, la unión a oxalato fue más fuerte cuando se ajustaron 50 ml de tampón de oxalato que contenía oxalato de sodio 0,01 M y 8,5 g/l de cloruro de sodio hasta pH 7 y se añadió carbonato de lantano a una concentración de 0,1 M (2,74 g de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (figura 1A) o 2,65 g de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (figura 1B). Con el fin de maximizar la precisión de los resultados, se sometieron a ensayo las muestras filtradas a una dilución de 1/20. Las figuras 1A y 1B muestran que diferentes formas hidratadas de carbonato de lantano, carbonato de lantano tetrahidratado y carbonato de lantano pentahidratado, se pueden unir de forma efectiva a oxalato a pH 7,0.

Se repitió el procedimiento descrito anteriormente a diversos pH en el intervalo de 3-7. Los resultados se muestran en la figura 2. Estos resultados demuestran que el lantano tetrahidratado se puede unir a oxalato en este intervalo de pH (3-7) con unión preferente a pH 6-7.

Ejemplo 2

Unión competitiva de oxalato y fosfato usando carbonato de lantano

Habiendo encontrado una combinación de concentraciones apropiadas de oxalato y carbonato de lantano, también se exploró la unión competitiva de oxalato y fosfato por carbonato de lantano. El ensayo de unión competitiva se basó en el ensayo de unión a fosfato desarrollado previamente para evaluar la retirada de fosfato de una solución madre por carbonato de lantano (patente de los EE.UU. 5.968.976) así como los resultados de los estudios actuales usando oxalato. Brevemente, se preparó una solución madre que contenía fosfato disódico anhidro 0,1 M, oxalato de sodio 0,01 M y 8,5 g/l de cloruro de sodio. Después, se ajustaron 50 ml de esta solución madre hasta pH 3 o bien pH 7 usando 5 N y un autovalorador DL58 de Mettler-Toledo. Justo antes de la adición de carbonato de lantano, se tomó una muestra de 2 ml para que actúe como una muestra de punto temporal cero. Se completa de nuevo el volumen de tampón hasta 50 ml añadiendo 2 ml del tampón de solución madre de oxalato/fosfato de nuevo hasta ajustar el pH del tampón y se añadió el carbonato de lantano. Se añadió carbonato de lantano de modo que estuviera presente una concentración de 0,1 M en los 50 ml de tampón de fosfato/oxalato tampón de pH 3 o bien pH 7. Se puso en marcha un cronómetro y se retiraron muestras de 2 ml a intervalos temporales predeterminados durante veinte minutos y se filtró a través de un filtro de jeringuilla de 0,02 μm (n.º de Whatman Anotop 10 6809 1002). Como se muestra en la figura 3, entonces se analizaron las muestras filtradas para determinar la retirada tanto de oxalato como de fosfato. Se evaluó la retirada de oxalato sometiéndolo a ensayo diluciones de 1/20 de cada muestra usando una versión modificada del kit de ensayo de oxalato de Sigma Diagnostics (n.º de Sigma 591-D) y una curva estándar de oxalato. Modificaciones del ensayo de oxalato incluyeron someter a ensayo sólo 25 μl de muestra filtrada, apropiadamente diluida, en lugar de 50 μl , así como usar sólo 0,5 ml de reactivo de oxalato A (n.º de Sigma 591-10) y sólo 50 μl de reactivo de oxalato B (n.º de Sigma 591-2). Además, se sometieron a ensayo muestras a 590 nm en una microplaca de 96 pocillos Falcon usando el lector de placas Spectramax 190 de Molecular Devices. Se evaluó la retirada de fosfato sometiéndolo a ensayo diluciones de 1/500 de cada muestra usando el kit de ensayo de fósforo inorgánico de Sigma Diagnostics (n.º de Sigma 670-C) y una curva estándar de fósforo inorgánico. El ensayo de fósforo se llevó a cabo como se destaca en el procedimiento de Sigma n.º 670.

Las figuras 3A y 3B muestran los resultados del ensayo de unión competitiva para soluciones de oxalato en comparación con soluciones de fosfato. Uno de los principales complementos dietéticos que podría competir con el oxalato es el fosfato. Los niveles de fosfato dietético son del orden de 10 veces superiores a oxalato. La captación de fosfato dietético está entre

800 - 1500 mg/día y aproximadamente 300 mg P/comida. La captación de oxalato dietético es aproximadamente de 100 mg/día. Los resultados de la figura 3 examinan el efecto competitivo potencial del fosfato sobre la unión a oxalato por carbonato de lantano. En presencia de un exceso de 10 veces de fosfato, se mostró que el carbonato de lantano pentahidratado se une preferentemente a oxalato sobre fosfato a pH 7,0, (figura 3B), el pH óptimo al que se mostró que el carbonato de lantano se unía a oxalato (figura 2). La unión preferente de fosfato se demostró a pH 3,0 (figura 3A). Por consiguiente, este resultado demuestra que incluso en presencia de un exceso de 10 veces de fosfato, el carbonato de lantano aún se puede unir eficazmente a oxalato, y los diferentes pH óptimos para la unión a fosfato y oxalato indican además que el fosfato no interferirá con la unión a oxalato.

Ejemplo 3

10 Unión a oxalato por compuestos de elementos de transición interna adicionales

Estos datos demuestran que otras sales de lantánidos se pueden unir eficazmente a oxalato. Se sometieron a prueba el carbonato de itrio y el carbonato de cerio para determinar la capacidad de unirse a oxalato, como se describe en el ejemplo 1. Como se muestra en la figura 4, tanto el carbonato de itrio 0,1 M (figura 4A) como el carbonato de cerio 0,1 M (figura 4B) fueron tan efectivos como el carbonato de lantano 0,1 M en la unión a oxalato a pH 7, pero menos eficaces a pH 3.

15 También se sometieron a ensayo los cloruros de elementos de transición interna, lantano, itrio y cerio, y los acetatos a pH 7 para determinar la unión a oxalato usando el procedimiento de ensayo del ejemplo 1. El ensayo fue similar al destacado en el ejemplo 1 excepto en que después de que se ajustara la solución de oxalato al pH deseado usando HCl 5 N, el pH se mantuvo con NaOH 1 N. Esta fue necesario ya que tanto los compuestos de cloruro así como los compuestos de acetato bajaron el pH de la solución significativamente después de su adición. Como se muestra en la figura 5, a pH 7 el cloruro de lantano se une a oxalato bastante rápido.

Se obtuvieron resultados similares para el cloruro de cerio así como para el cloruro de itrio. También se sometieron a ensayo los acetatos de elementos de transición interna tanto a pH 3 como a pH 7, sin embargo, los resultados indicaron que ninguno de los acetatos de elementos de transición interna se unió a oxalato suficientemente bien a ningún pH.

Ejemplo 4

25 Simulación de la transición de pH en el tracto gastrointestinal

Con el fin de simular el paso de oxalato de lantano a través del sistema digestivo, se diseñó un experimento final que estudiaría la retirada tanto de oxalato como de fosfato mientras el pH cambiaba desde pH 3 (es decir, pH del estómago) hasta pH 7 (es decir, pH aproximado del intestino). Este experimento se llevó a cabo para tratar la viabilidad del carbonato de lantano como aglutinante de oxalato en el intestino, en el que hay tanto un nivel de fosfato competidor alto como una transición de pH desde pH 3 en el intestino hasta pH 7 en el intestino delgado. Los resultados previos mostraron que (1) la unión a oxalato fue óptima alrededor de pH neutro, (2) el carbonato de lantano pudo competir exitosamente por fosfato a pH 7, y (3) que la capacidad de unión fue inferior a pH 3.

35 Para comenzar, se añadió carbonato de lantano 0,1 M a una solución que contenía fosfato 0,1 M y oxalato 0,01 M a pH 3. Se monitorizó la retirada tanto de oxalato como de fosfato durante diez minutos. Después de diez minutos, se incrementó gradualmente el pH hasta pH 7. Se tomaron muestras a pH 4, 5, 6 y 7 con el fin de valorar los cambios en la cantidad de oxalato y fosfato presentes en la solución. Como se muestra en la figura 6, después lograr pH 7, se monitorizó la solución durante diez minutos adicionales. Los resultados demostraron que el carbonato de lantano se puede unir exitosamente a oxalato en presencia de exceso de fosfato bajo las condiciones de pH halladas durante la transición desde el estómago al intestino delgado.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un carbonato de lantano de fórmula $[La]_2[CO_3]_3 \cdot cH_2O$, en el que c es 0-10, para la fabricación de un medicamento oral para tratar una afección, **caracterizado por** la absorción no deseada de oxalato del tracto gastrointestinal de un sujeto, en el que el carbonato de lantano es eficaz en la unión a oxalato en presencia de fosfato en exceso a medida de que el carbonato de lantano pasa a través del estómago y el intestino delgado del sujeto para inhibir la absorción de oxalato del tracto gastrointestinal.
2. Uso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que la afección es la enfermedad de cálculo renal.
3. Uso como se reivindica en la reivindicación 2, en el que dicho sujeto tiene riesgo de enfermedad de cálculo renal.
- 10 4. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho carbonato de lantano está hidratado.
5. El uso de la reivindicación 4, en el que c es 3-5.
6. El uso de la reivindicación 5, en el que c es 4 ó 5.
7. El uso de la reivindicación 1, que comprende además la retirada de oxalatos del tracto gastrointestinal del sujeto, en el que el sujeto tiene riesgo de, o presenta síntomas de, cálculos renales basados en oxalato.
- 15 8. El uso de la reivindicación 1, en el que el sujeto es un ser humano.
9. El uso de la reivindicación 1, en el que el fosfato está presente en el tracto gastrointestinal en una cantidad en exceso de hasta 10 veces el oxalato.
- 20 10. El uso de la reivindicación 1, en el que el tratamiento es aplicable a sujetos que muestran sintomatología de cálculos renales, que tienen diagnósticos confirmados de cálculos renales o que son sospechosos en virtud de síntomas alternativos de tener cálculos renales.

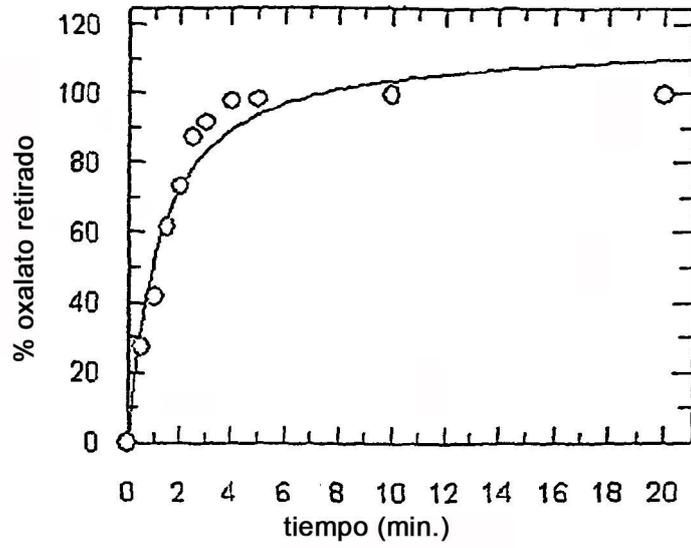


Figura 1A

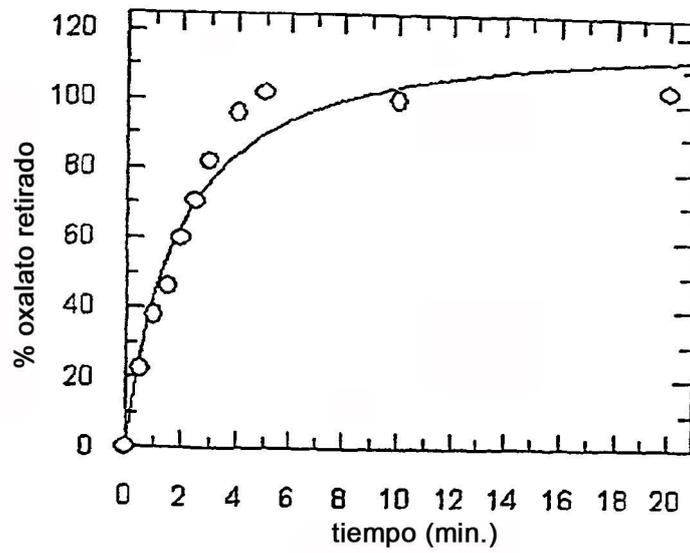


Figura 1A

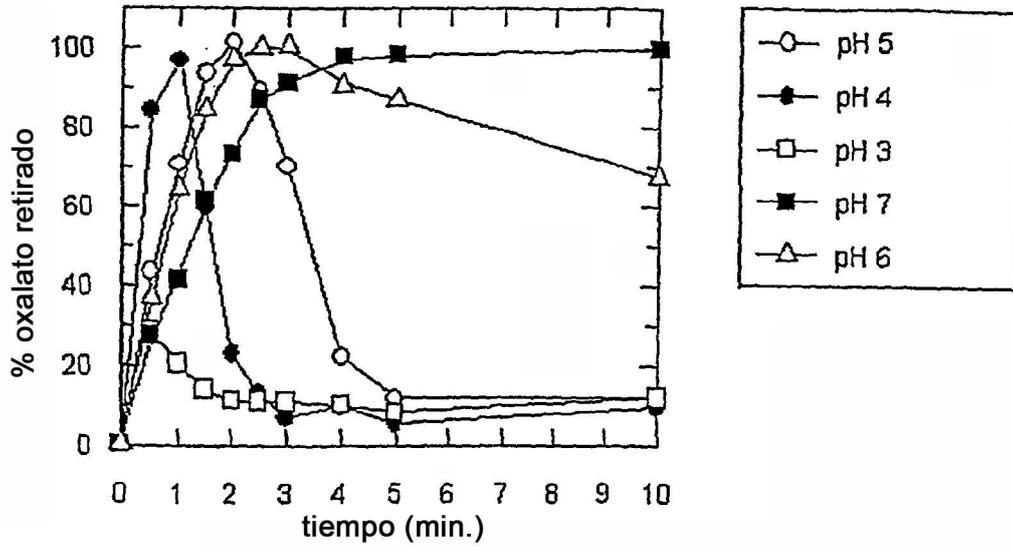


Figura 2

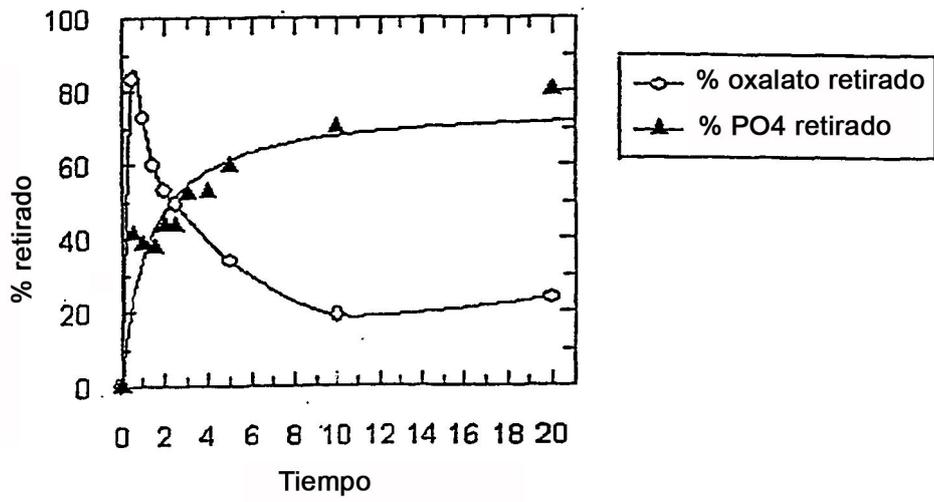


Figura 3A

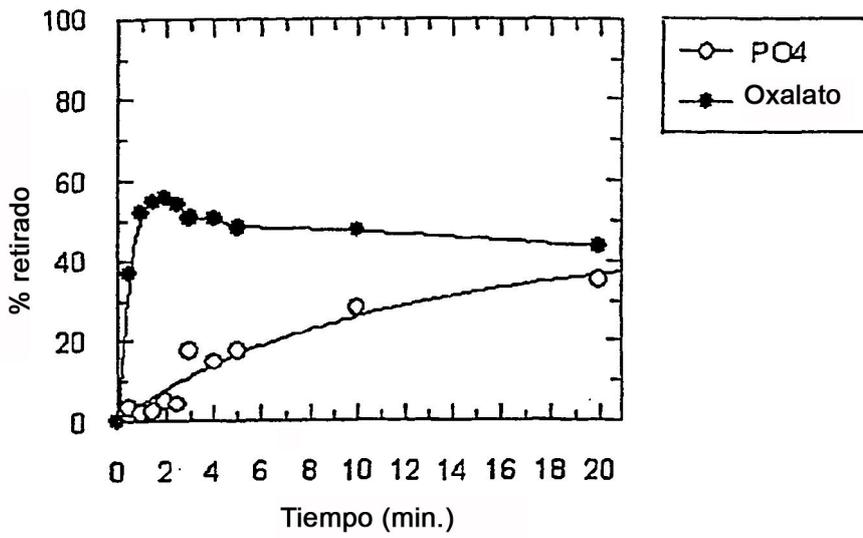


Figura 3B

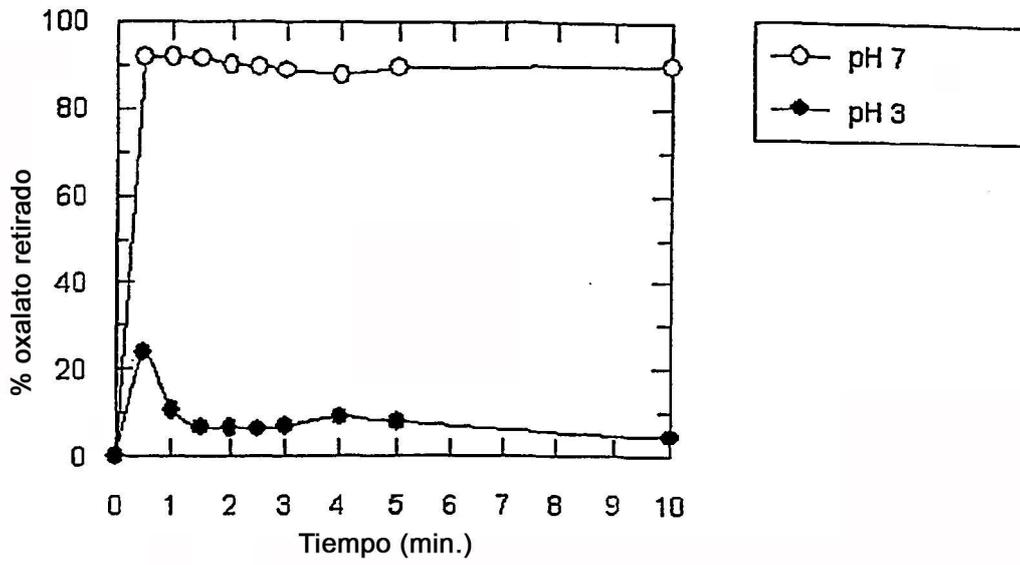


Figura 4A para referencia

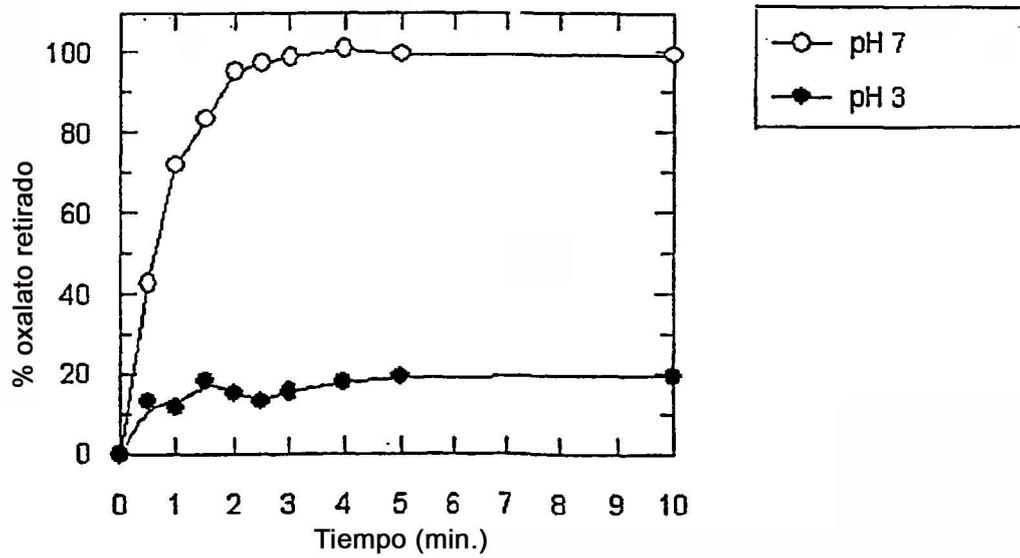


Figura 4B para referencia

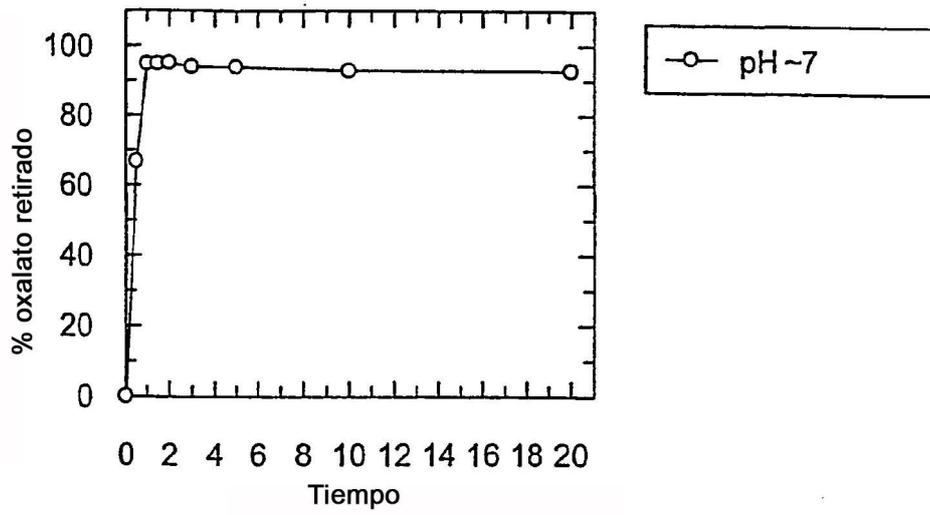


Figura 5

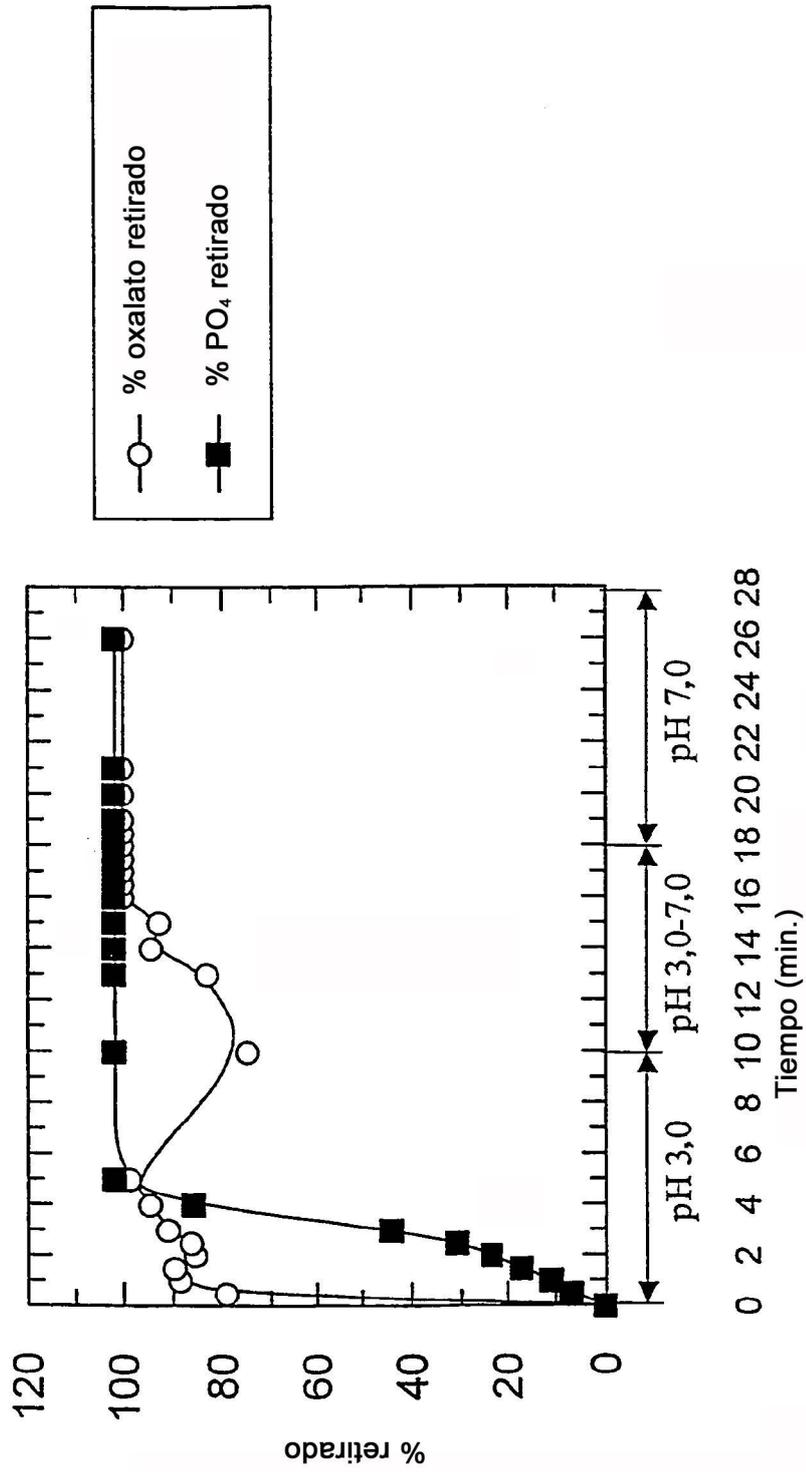


Figura 6