

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 543**

51 Int. Cl.:

A61K 31/455 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2008 E 08801597 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2194984**

54 Título: **Medicamento para el tratamiento o la prevención de una proteinuria**

30 Prioridad:

13.09.2007 DE 102007045038

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

06.05.2013

73 Titular/es:

**MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO.
KG (100.0%)
KUHLOWEG 37
58638 ISERLOHN, DE**

72 Inventor/es:

LANG, FLORIAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 402 543 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

Medicamento para el tratamiento o la prevención de una proteinuria

- 5 El presente invento se refiere a un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de una proteinuria, a un procedimiento para la preparación de un tal medicamento así como a un procedimiento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un ser viviente, que está afectado por una proteinuria y/o en cuyo caso existe el peligro de sufrir una proteinuria.
- 10 Por el concepto de proteinuria, que en el área lingüística alemana se designa también como "orina con una cantidad aumentada de proteínas", se entiende la segregación aumentada de proteínas del suero en la orina. Una proteinuria se presenta cuando la segregación de proteínas a través de la orina es desde más que 200 hasta 300 mg por día. Un valor de umbral crítico para el diagnóstico de una proteinuria lo constituye en este caso una concentración de 150 mg de proteínas en un litro de orina. En el caso un sobrepasamiento de esta concentración se habla asimismo de una proteinuria.
- 15 En el caso de las proteínas del suero segregadas se trata en particular de una albúmina y una transferrina, de proteínas propias de los riñones y de proteínas de las vías urinarias eferentes.
- 20 En el caso de la mayoría de los seres humanos, una vez que ha aparecido una proteinuria no se encuentra ninguna enfermedad subyacente. En el caso de una aparición frecuente y crónica de una proteinuria, se comprueba frecuentemente un daño para los glomérulos renales, de tal manera que se habla de una proteinuria glomerular. Si se encuentra un daño de los túbulos renales, se habla entonces de una proteinuria tubular.
- 25 Así, se pone de manifiesto que las causas de la proteinuria son extremadamente variadas. La proteinuria glomerular puede tener como fundamento, por ejemplo, una diabetes mellitus. Otras causas pueden estar situadas en una hipertensión arterial, inflamaciones de los riñones, una dependencia de medicamentos, una gestosis EPH (con edema, proteinuria e hipertensión) durante el embarazo, daños hereditarios o un estrés o respectivamente unas temperaturas corporales demasiado altas o bajas.
- 30 Las causas de la proteinuria tubular pueden ser unas inflamaciones en la región de los túbulos, unos valores demasiado altos de ácido úrico (gota), un abuso prolongado de agentes analgésicos, un mieloma múltiple, unos trastornos de la evacuación de la vejiga urinaria con una retención en los riñones, una hipocalcemia o una hipercalcemia.
- 35 Las causas pueden estar localizadas, sin embargo, también "corriente arriba" de los riñones. En este caso, la mayoría de las veces se presenta una oferta excesiva de una determinada proteína en la sangre, tal como en los casos de una hemólisis, una mioglobinemia o un plasmocitoma con la formación de proteínas de Bence Jones.
- 40 Las causas pueden estar localizadas, además, "corriente abajo" de los riñones, por ejemplo, en forma de cálculos en el uréter, cálculos en la vejiga urinaria, inflamaciones del uréter o respectivamente de la vejiga urinaria, o tumores.
- 45 Por lo tanto, una proteinuria no es (solamente) un factor en la progresión de una enfermedad renal, sino que constituye un cuadro patológico autónomo.
- 50 La terapia de una proteinuria se limita actualmente en lo esencial al tratamiento de la enfermedad subyacente, siempre y cuando que la misma sea conocida, por ejemplo, una diabetes mellitus o una inflamación de los riñones. Frecuentemente, el tratamiento de la enfermedad subyacente no es lo suficientemente satisfactorio como para evitar la aparición de una proteinuria. Frecuentemente, tampoco se conoce la enfermedad subyacente, de tal manera que no es posible realizar ninguna terapia planificada para conseguir el objetivo.
- 55 En el documento de patente francesa 2.703.248 se describe que la administración de una combinación del ácido 4-hidroxi-butírico y de la amida de ácido nicotínico, y de la amida de ácido nicotínico a solas, reduce el nivel de azúcar en la sangre y la segregación de azúcar a través de la orina. Por lo tanto, se propone emplear una combinación del ácido 4-hidroxi-butírico y de la amida de ácido nicotínico para el tratamiento de una diabetes mellitus.
- Owada y colaboradores (2003), The American Journal of Medicine, tomo 114, páginas 347-353 describen que la administración de niceritol puede reducir la proteinuria.
- 60 Frente a estos antecedentes, la misión del invento es poner a disposición un medicamento con el que se pueda tratar o prevenir una proteinuria de un modo planificado para conseguir el objetivo.
- El problema planteado por esta misión es resuelto mediante la puesta a disposición de un medicamento, que como la única sustancia activa contra una proteinuria contiene la amida de ácido nicotínico.
- 65

Los autores del invento han comprobado sorprendentemente a través de ensayos con ratones diabéticos, que mediante la administración de la amida de ácido nicotínico se puede inhibir de un modo significativo la segregación de proteínas del suero, tales como, por ejemplo, una albúmina, a través de la orina.

5 Este reconocimiento de los autores del invento fue sorprendente. La amida de ácido nicotínico, que también es designada como nicotinamida, niacinamida, vitamina antipelagra, vitamina PP (del inglés "pellagra preventive factor" = factor preventivo de la pelagra) y 3-piridinacarboxamida (IUPAC), es un componente del complejo de vitamina B2 así como de la NAD(P). La amida de ácido nicotínico se presenta en el hígado, en un pescado, en una levadura y en plantículas de cereales. La amida de ácido nicotínico tiene un peso molecular de 122,12, la fórmula empírica
10 $C_6H_6N_2O$ y el número CAS 98-92-0.

A la amida de ácido nicotínico se le han atribuido hasta ahora unas propiedades totalmente distintas.

15 Así, por ejemplo, Eto y colaboradores en: Nicotinamide prevents the development of hyperphosphataemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenine-induced renal failure [La nicotinamida previene el desarrollo de una hiperfosfatemia mediante la supresión del transportador intestinal de fosfato dependiente de sodio en ratas con una insuficiencia renal inducida por adenina]. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20:1378-1384, describen que la amida de ácido nicotínico inhibe en ratas al transportador de fosfato dependiente de sodio NaPiIIb y por consiguiente a la absorción de fosfato en el organismo. Los autores lanzan la hipótesis de que la amida de ácido nicotínico puede ofrecer una protección contra un empeoramiento de la función renal.

20 Tenenhouse H.S. y Chu Y.L. en: Hydrolysis of nicotinamide-adenine dinucleotide by purified renal brush-border membranes. Mechanism of NAD^+ inhibition of brushborder membrane phosphate-transport activity [Hidrólisis del dinucleótido de nicotinamida y adenina por membranas renales de borde estriado purificadas. Mecanismo de la inhibición por NAD^+ de la actividad de transporte de fosfato en membranas de borde estriado]. *Biochem. J.* 1982; 204:635-638, afirman además, que la amida de ácido nicotínico inhibe la resorción renal de fosfato, y por consiguiente aumenta la segregación renal de fosfato.

30 Katai y colaboradores en: Nicotinamide inhibits sodium-dependent phosphate cotransport activity in red small intestine [La nicotinamida inhibe a la actividad de transporte concomitante de fosfato dependiente de sodio en un intestino delgado de color rojo]. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 1195-1201, proponen que la amida de ácido nicotínico podría inhibir a la actividad de transporte concomitante de Na y Pi (= fósforo intracelular) en los túbulos próximos renales.

35 Takahashi y colaboradores en: Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients (La nicotinamida inhibe a una hiperfosfatemia en pacientes de hemodialisis). *Kidney International* 2004; 65: 1099-1104, proponen que la amida de ácido nicotínico podría ser empleada para la represión de una hiperfosfatemia y de un hiperparatiroidismo en pacientes sometidos a diálisis.

40 Acerca de la amida de ácido nicotínico se ha descrito, además, que una deficiencia de la misma puede dar lugar al cuadro patológico de la denominada pelagra, que se manifiesta como una dermatitis con hiperpigmentación en la región de la piel que ha sido expuesta al sol. Para el tratamiento de una pelagra se propone, por ejemplo, la administración de la amida de ácido nicotínico.

45 Diversos autores proponen la administración de la amida de ácido nicotínico para la prolongación de la duración de la vida o respectivamente para el retardo de los procesos de envejecimiento; compárense Crane y Low: Plasma membrane redox and control of sirtuin [Sistema redox de una membrana plasmática y represión por sirtuina]. *Age* 2005; 27:147-152, Bitterman y colaboradores: Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast sir2 and human SIRT1 [Inhibición de un silenciamiento y un envejecimiento acelerado por la nicotinamida, un regulador negativo putativo de sir2 de levadura y de SIRT1 humana]. *J. Biol. Chem.* 2002; 277:45099-45107 (en una levadura), y Kang y colaboradores: Nicotinamide extends replicative lifespan of human cells [La nicotinamida prolonga la duración de vida de replicación de células humanas]. *Aging Cell* 2006; 5:423-436 (en células humanas).

55 En el documento de patente alemana no publicado DE 10 2007 003 524 se propone además la utilización de la amida de ácido nicotínico para el tratamiento de la arteriosclerosis.

60 La utilización de la amida de ácido nicotínico para el tratamiento y/o la prevención de una proteinuria no se ha descrito hasta ahora dentro del estado de la técnica.

El problema planteado por la misión que constituye el fundamento del invento, se resuelve totalmente, por consiguiente, mediante la puesta a disposición de la amida de ácido nicotínico.

65 El problema planteado por esta misión se resuelve además mediante un procedimiento para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de una proteinuria, que tiene las siguientes etapas:

(1) puesta a disposición de la amida de ácido nicotínico, y (2) formulación de la amida de ácido nicotínico en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se han descrito extensamente en el estado de la técnica. A modo de ejemplo, se remite a las obras de Bauer y colaboradores: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Libro de texto de la tecnología farmacéutica], 6ª edición, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999; Rowe y colaboradores: Handbook of pharmaceutical excipients [Manual de excipientes farmacéuticos] 5ª edición, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association 2006. El contenido de las publicaciones precedentemente mencionadas se recoge por su referencia como una parte componente de la solicitud.

En el caso de la utilización conforme al invento o respectivamente del procedimiento conforme al invento se prefiere que el tratamiento y/o la prevención de una proteinuria se efectúen en el caso de un paciente, que padece de una enfermedad o un trastorno o que tiene una predisposición para una enfermedad o un trastorno, que se escoge entre el conjunto que se compone de: una insuficiencia renal crónica, una inflamación renal, una inflamación del uréter, inflamaciones de la vejiga urinaria, una diabetes mellitus, una hipertensión arterial, una dependencia de medicamentos, una gestosis EPH, una temperatura corporal aumentada/disminuida, unos valores aumentados de ácido úrico (gota), un mieloma múltiple, trastornos de la evacuación de la vejiga urinaria con una retención en los riñones, una hipocalcemia, una hipercalcemia, una hemólisis, una mioglobinemia, tumores, un plasmocitoma con la formación de proteínas de Bence Jones, cálculos en el uréter y cálculos en la vejiga urinaria.

Las enfermedades o respectivamente complicaciones precedentemente identificadas se pueden manifestar en una proteinuria. La administración de la amida de ácido nicotínico a un paciente afectado tiene, por lo tanto, la ventaja de que se pueden restringir las repercusiones desventajosas de una proteinuria sobre el organismo.

En el caso de la utilización conforme al invento o respectivamente del procedimiento conforme al invento se prefiere que el medicamento esté estructurado para una aplicación, que se escoge entre el conjunto que se compone de: unas administraciones por las vías oral, rectal, parenteral, local y transdérmica.

Esta medida técnica tiene la ventaja de que, según sea la forma de aplicación deseada, el medicamento ya está estructurado de un modo adecuado. Para el médico que efectúa el tratamiento está a disposición de este modo una selección de las más diversas formas de estructuración del medicamento, pudiéndose orientar la forma concreta al estado del paciente, al respectivo programa de tratamiento y a otros factores.

Frente a estos antecedentes, se prefiere también que el medicamento esté estructurado en una forma que se escoge entre el conjunto que se compone de: unos polvos, una tableta, un zumo, unas gotas, una cápsula, un supositorio, una solución, una solución para inyección, un aerosol, una pomada, una loción de enjuague, un emplastro, unos gránulos, una gragea, y una forma de administración que libera de una manera modificada.

Con esta medida técnica ya se pone a disposición de una manera ventajosa una variante de formulación, que hace posible el empleo inmediato de la amida de ácido nicotínico para el tratamiento o respectivamente la prevención de una proteinuria. Una forma de administración, que libera de una manera modificada, tal como por ejemplo una forma retardada, es especialmente ventajosa para garantizar una liberación uniforme de la amida de ácido nicotínico en el organismo. Esto es tanto más válido por cuanto que existen indicios de que la amida de ácido nicotínico es resorbida predominantemente en el duodeno. Mediante la formulación como una forma de administración, que libera de una manera modificada, la sustancia activa llega, por el contrario, también hasta las zonas posteriores de los intestinos.

En el caso de la utilización conforme al invento o respectivamente del procedimiento conforme al invento se prefiere además que el medicamento contenga la amida de ácido nicotínico en una concentración, que se escoge entre el conjunto que se compone de (en cada caso indicado como el peso de la sustancia activa amida de ácido nicotínico referido al peso total del medicamento): 1 µg/g, 10 µg/g, 100 µg/g, 1 mg/g, 10 mg/g, 100 mg/g y 1 g/g.

Esta medida técnica tiene la ventaja de que el medicamento ya contiene la sustancia activa, amida de ácido nicotínico, en una concentración que se adecua para el tratamiento o respectivamente la prevención de una proteinuria.

Además, se prefiere que la cantidad absoluta de la sustancia activa, amida de ácido nicotínico, en una unidad de dosificación del medicamento, ya esté situada entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3.000 mg, de manera preferida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1.500 mg, de manera aún más preferida entre aproximadamente 100 y aproximadamente 750 mg, y de manera sumamente preferida en aproximadamente 500 mg.

Con esta medida técnica, la amida de ácido nicotínico se pone a disposición ya en una cantidad tal que en el paciente se puedan alcanzar sin problemas los niveles deseados de la amida de ácido nicotínico. Por una unidad de dosificación se designa conforme al invento a una de las variantes de formulación arriba mencionadas, por ejemplo, una tableta, una gragea, una cápsula, etc.

Además, en el caso de la utilización conforme al invento o respectivamente del procedimiento conforme al invento, se prefiere que el medicamento contenga adicionalmente otra sustancia activa contra una proteinuria.

5 Esta medida técnica tiene la ventaja de que mediante la adición se pueden mejorar todavía más los efectos del medicamento conforme al invento contra una proteinuria. Así, mediante la combinación con otra sustancia adicional, es posible una intervención sobre la proteinuria en otro lugar, con el fin de combatir todavía más eficazmente el cuadro patológico por medio de efectos sinérgicos.

10 En el caso de la otra sustancia se trata, conforme al invento, de manera preferida de unos esteroides o de unos agentes antiflogísticos no esteroidales.

15 Esta medida técnica tiene la ventaja de que el medicamento incluye dicha otra sustancia adicional, que, como se puede comprobar, muestra un efecto contra una proteinuria y se emplea de un modo rutinario. Conforme al invento, mediante la acción conjunta de la amida de ácido nicotínico y de la otra sustancia adicional se pueden conseguir eventualmente unos efectos sinérgicos.

20 Frente a estos antecedentes, un objeto adicional del presente invento se refiere a un procedimiento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un ser viviente, que está afectado por una proteinuria o/y en cuyo caso existe el peligro de una proteinuria, que tiene las siguientes etapas: (1) puesta a disposición de la amida de ácido nicotínico, (2) incorporación de la amida de ácido nicotínico en el ser viviente, y (3) eventualmente una repetición múltiple de las etapas (1) y (2).

25 La amida de ácido nicotínico se puede poner a disposición e incorporar en el ser viviente, en el caso de este procedimiento, en forma del medicamento conforme al invento. Las propiedades, características y ventajas anteriormente descritas son, por consiguiente, correspondientemente válidas para este procedimiento.

30 Se da por entendido que las características anteriormente mencionadas y las características que seguidamente deben de ser explicadas todavía, son utilizables no sólo en la combinación indicada en cada caso, sino también en otras combinaciones o a solas, sin que se abandone el marco del presente invento.

El invento se describe más detalladamente a continuación con ayuda de unos Ejemplos de realización, a partir de los que se establecen otras propiedades, características y ventajas. En este caso, se hace referencia a las Figuras adjuntas, en la que se representa lo siguiente:

35 La Fig. 1 muestra la concentración de glucosa en el plasma y la segregación de glucosa a través de la orina antes y después de la administración de la amida de ácido nicotínico; valores medios aritméticos \pm SEM (n = 9) de (A) la concentración de glucosa en el plasma (mg/dl) y (B) la segregación de glucosa a través de la orina (mg/24 h) antes (barras no rellenas) y después (barras rellenas) de la administración de la amida de ácido nicotínico (0,5 mg/g, que se había añadido al agua potable);

40 la Fig. 2 muestra la absorción de alimentos y de líquidos así como también el peso corporal antes y después de la administración de la amida de ácido nicotínico; valores medios aritméticos \pm SEM (n = 9) de (A) las absorciones de alimentos (g/24 h) y (B) de líquidos (ml/24 h) así como (C) el peso corporal (g) antes (barras no rellenas) y después (barras rellenas) de la administración de la amida de ácido nicotínico (0,5 mg/g), que se había añadido al agua potable. * Indica una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05) en la comparación emparejada con el respectivo valor antes de la administración de la amida de ácido nicotínico;

50 la Fig. 3 muestra la concentración de fosfato en el plasma antes y después de la administración de la amida de ácido nicotínico; valores medios aritméticos \pm SEM (n = 9) de la concentración de fosfato en el plasma (mg/dl) antes (barras no rellenas) y después (barras rellenas) de la administración de la amida de ácido nicotínico (0,5 mg/g), que se había añadido al agua potable. * Indica una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05) en la comparación emparejada con el respectivo valor antes de la administración de la amida de ácido nicotínico;

55 la Fig. 4 muestra la velocidad de flujo de la orina antes y después de la administración de la amida de ácido nicotínico, valores medios aritméticos \pm SEM (n = 9) de la velocidad de flujo de la orina (μ l/24 h) antes (barras no rellenas) y después (barras rellenas) de la administración de la amida de ácido nicotínico (0,5 mg/g), que se había añadido al agua potable;

60 la Fig. 5 muestra la segregación de fosfato a través de la orina antes y después de la administración de la amida de ácido nicotínico; valores medios aritméticos más/menos el SEM (n = 9) de la excreción a través de la orina de (A) fosfato (μ g por 24 h/g de peso corporal) antes (barras no rellenas) y después (barras rellenas) de la administración de la amida de ácido nicotínico (0,5 mg/g), que se había añadido al agua potable.

65 * Indica una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05) en la comparación emparejada con el respectivo valor antes de la administración de la amida de ácido nicotínico;

la Fig. 6 muestra la segregación de albúmina a través de la orina antes y después de la administración de la amida de ácido nicotínico; valores medios aritméticos más/menos el SEM (n = 9) de la segregación de albúmina a través de la orina de (A. μg por 24 h o B. mg/mg de creatinina o C. micromoles/24 h/g de peso corporal) antes (barras no rellenas) y después (barras rellenas) de la administración de la amida de ácido nicotínico (0,5 mg/g), que se había añadido al agua potable. * Indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en la comparación emparejada con el respectivo valor antes de la administración de la amida de ácido nicotínico.

Ejemplos de realización

1. **Material y métodos**

1.1 **Ensayos con animales**

Todos los ensayos con animales se llevaron a cabo de acuerdo con las pautas de la Sociedad Fisiológica Americana y en coincidencia con la Ley Alemana para la Protección de Animales y fueron aprobados por las administraciones locales.

Los experimentos se llevaron a cabo con unos ratones Akita de 6 a 10 meses de edad, que desarrollan espontáneamente una diabetes del tipo 1; Dreyer y colaboradores: Diabetic nephropathy: leveraging mouse genetics [Nefropatía diabética: Genética de un ratón aprovechado] *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15: 227-232. Los animales fueron mantenidos con una dieta testigo (C1314 - 0,2 % de Na^+ , 1 % de K^+ , 0,9 % de Ca^{++} , Altromin, Heidenau, Alemania) y ellos tuvieron durante los experimentos un libre acceso al agua potable. Siempre y cuando que se haya indicado, se añadió la amida de ácido nicotínico (0,5 mg/g) al agua potable. Para la valoración de la segregación renal y de la recogida de orina durante 24 h, los ratones fueron colocados individualmente en jaulas metabólicas (Tecniplast, Hohenpeißenberg, Alemania), estando garantizado el libre acceso al agua potable. La pared interna de las jaulas metabólicas estaba siliconada y la orina se recogió bajo un aceite saturado con agua.

Con el fin de obtener unas muestras de sangre, los animales fueron anestesiados ligeramente con isoflurán (Abbott, Wiesbaden, Alemania) y mediante una punción del plexo retroorbital se extrajeron 200 μl de sangre en capilares heparinizados.

Las heces recolectadas se secaron a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 3 horas y a continuación se determinó el peso en seco de las heces. Se añadieron a las heces 5 ml de HNO_3 0,75 M y la muestra se sacudió durante 48 horas en un sacudidor eléctrico. Las muestras se centrifugaron luego a 3.500 rpm durante 10 minutos y se recogió 1 ml del material sobrenadante. El material sobrenadante se centrifugó de nuevo a 14.000 rpm durante 5 minutos. El material sobrenadante se almacenó a -20°C hasta realizar su análisis. El material sobrenadante se analizó tal como se describe más abajo.

1.2 **Mediciones de las concentraciones en el plasma y en la orina**

Las concentraciones de Na^+ y K^+ en el plasma y en la orina se midieron mediante una fotometría de llamas (ELEX 6361, Eppendorf, Alemania). Las concentraciones de fosfato y Ca^{++} se determinaron por colorimetría mediante utilización de un estuche de diagnóstico comercial (Rohrsteig Nostiscore Mannheim, Alemania). Las concentraciones de Cl^- se analizaron mediante una valoración electrométrica (en el Chloridometer 6610, Eppendorf, Alemania).

Las concentraciones de glucosa en el plasma y en la orina se determinaron mediante utilización de un glucómetro (Accutrend, Bosch, Mannheim, Alemania). Las concentraciones de creatinina en el suero se midieron mediante utilización de un estuche enzimático (Demeditec, Kiel, Alemania), y se midieron en la orina mediante utilización de la reacción de Jaffe (Sigma, St. Louis, EE.UU.) de acuerdo con los datos del fabricante.

1.3 **Determinación de las concentraciones de albúmina en la orina**

Las concentraciones de albúmina en la orina se midieron por fluorimetría mediante utilización del colorante sensible a la albúmina Albumin Blau 580 después de una excitación a 600 nm y con una emisión a 645 nm de acuerdo con los datos del fabricante (microfluoral, Progen, Heidelberg, Alemania). Se generaron unas curvas patrón con una albúmina de ratón (Sigma, Taufkirchen, Alemania), y las mediciones se llevaron a cabo dentro del intervalo lineal de 0 a 156 mg/l.

1.4 **Procedencia de las sustancias**

Todas las sustancias procedían de la entidad Sigma (Taufkirchen, Alemania) o Roth (Karlsruhe, Alemania)

1.5 **Estadística**

Los datos se representaron como valores medios \pm SEM (= el error típico de la media), **n** representa el número de los experimentos independientes. Todos los datos se ensayaron en cuanto a la significancia mediando utilización del ensayo de Student no emparejado, con la corrección de Welch.

2. **Resultados**

2.1 **Concentración de glucosa en el plasma y segregación de glucosa a través de la orina**

Tal como se esperaba, los ratones Akita desarrollaron una diabetes mellitus en el transcurso de unas pocas semanas. Las concentraciones de glucosa en la sangre estaban situadas cerca de 20 mmol por litro; compárese la Fig. 1. La hiperglucemia aumentó la carga filtrada con glucosa a través de la velocidad máxima de transporte, lo que dio lugar a una glucosuria.

La administración de la amida de ácido nicotínico (0,5 mg de peso corporal) sólo mostró un pequeño efecto sobre la concentración de glucosa en el plasma (Fig. 1a), mientras que, por el contrario, la segregación de glucosa a través de la orina aumentó significativamente; compárese la Fig. 1b.

2.2 **Absorción de líquidos y alimentos, peso corporal**

La administración de la amida de ácido nicotínico dio lugar a un pequeño pero significativo aumento de la absorción de alimentos (Fig. 2a) y de líquidos (Fig. 2b), pero no mostró ninguna repercusión sobre el peso corporal (Fig. 2c).

2.3 **Concentración de fosfato en el plasma**

La administración de la amida de ácido nicotínico dio lugar a la esperada disminución significativa de la concentración de fosfato en el plasma; compárese la Fig. 3.

2.4. **Segregación en la orina**

La segregación en la orina, después del tratamiento con la amida de ácido nicotínico, tendió a un ligero aumento (Fig. 4a), si bien este efecto no alcanzó ninguna significancia estadística.

2.5 **Segregación de fosfato a través de la orina**

El tratamiento con la amida de ácido nicotínico, a pesar de la disminución de la concentración de fosfato en el plasma, dio lugar a un significativo aumento de la segregación renal de fosfato (Fig. 5).

2.6 **Inhibición de la proteinuria**

La proteinuria fue debilitada significativamente mediante el tratamiento con la amida de ácido nicotínico. La concentración de albúmina en la orina se redujo en más de un 50 % mediante la administración de la amida de ácido nicotínico; compárese la Fig. 6A. La segregación de la albúmina a través de la orina se redujo en más de un 60 %; compárese la Fig. 6B (en lo que respecta a la concentración de creatinina, con el fin de normalizar la diversa concentración en la orina) y la Fig. 6C (por 24 h y por peso corporal).

3. **Resultado**

Los autores del invento pudieron demostrar, con ayuda de ensayos con animales, que la segregación aumentada de proteínas a través de la orina, observada en el caso de una proteinuria, es reducida mediante la administración de la amida de ácido nicotínico. En el caso de la amida de ácido nicotínico se trata por lo tanto de una nueva sustancia para el tratamiento y/o la prevención de una proteinuria.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de la amida de ácido nicotínico para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de una proteinuria, siendo la amida de ácido nicotínico la única sustancia activa contra la proteinuria.
- 10 2. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el tratamiento y/o la prevención de una proteinuria se efectúan en el caso de un paciente, que está afectado por una enfermedad o un trastorno o que tiene una predisposición para una enfermedad o un trastorno, que se escoge entre el conjunto que se compone de: una
- 15 insficiencia renal crónica, una inflamación renal, una inflamación del uréter, inflamaciones de la vejiga urinaria, una diabetes mellitus, una hipertensión arterial, una dependencia de medicamentos, una gestosis EPH, una temperatura corporal aumentada/disminuida, unos valores aumentados de ácido úrico (gota), un mieloma múltiple, trastornos de la evacuación de la vejiga urinaria con una retención en los riñones, una hipocalcemia, una hipercalcemia, una hemólisis, una mioglobinemia, tumores, un plasmocitoma con la formación de proteínas de Bence Jones, cálculos en el uréter y cálculos en la vejiga urinaria.
- 20 3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el medicamento está estructurado para una aplicación, que se escoge entre el conjunto que se compone de las administraciones por las vías oral, rectal, parenteral, local y transdérmica.
- 25 4. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizada porque el medicamento está estructurado en una forma, que se escoge entre el conjunto que se compone de: unos polvos, una tableta, un zumo, unas gotas, una cápsula, un supositorio, una solución, una solución para inyección, un aerosol, una pomada, una loción de enjuague, un emplasto, unos gránulos, una gragea, y una forma de administración que libera de una manera modificada.
- 30 5. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizada porque el medicamento tiene la amida de ácido nicotínico en una concentración, que se escoge entre el conjunto que se compone de (en cada caso indicado en peso de la sustancia activa, amida de ácido nicotínico, referido al peso total del medicamento): 1 µg/g, 10 µg/g, 100 µg/g, 1 mg/g, 10 mg/g, 100 mg/ y 1 g/g.
- 35 6. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizada porque la cantidad absoluta de la sustancia activa, amida de ácido nicotínico, en una unidad de dosificación del medicamento está situada entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3.000 mg, de manera preferida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1.500 mg, de manera aún más preferida entre aproximadamente 100 y aproximadamente 750, y de manera sumamente preferida en aproximadamente 500 mg.

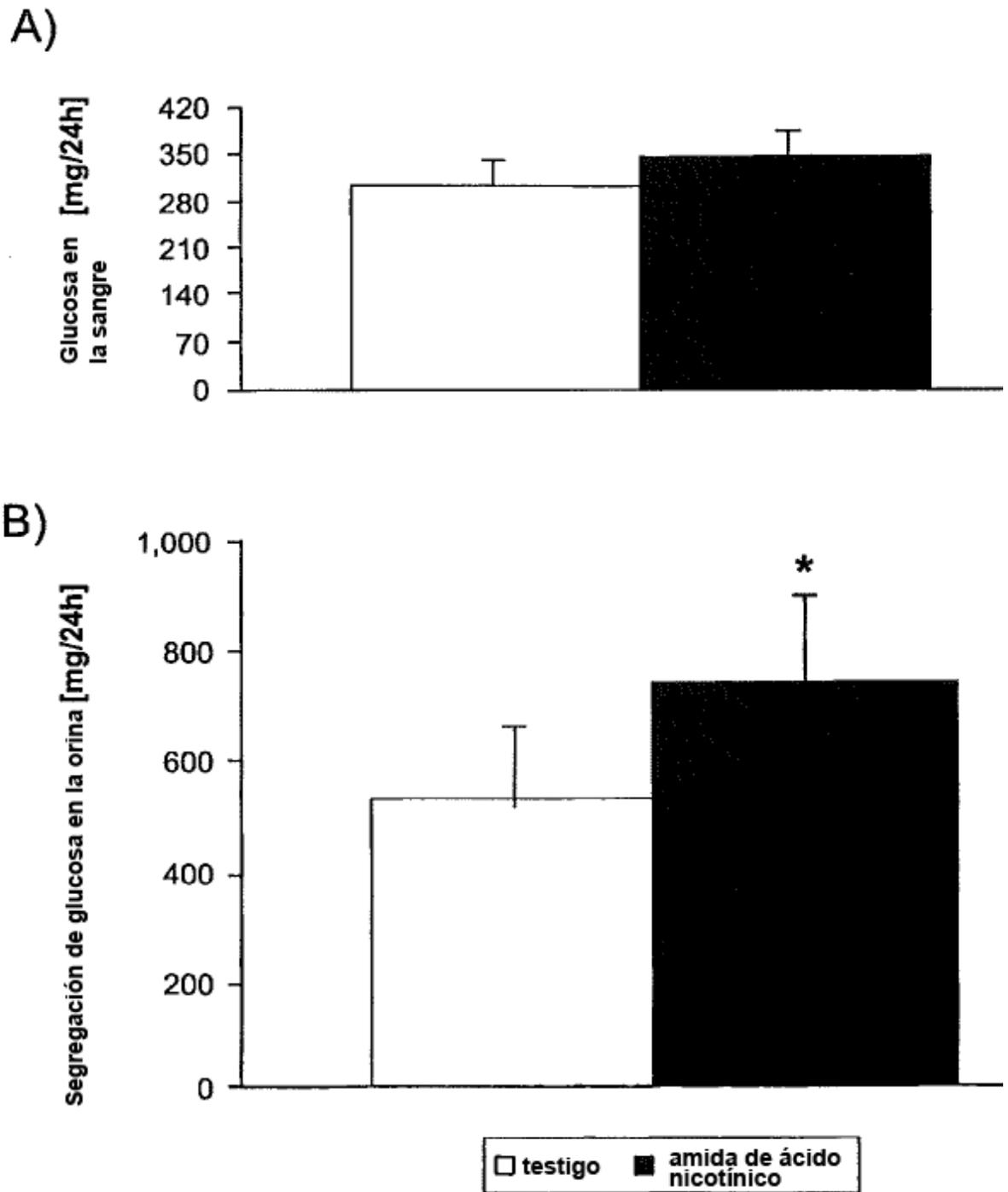


Figura 1

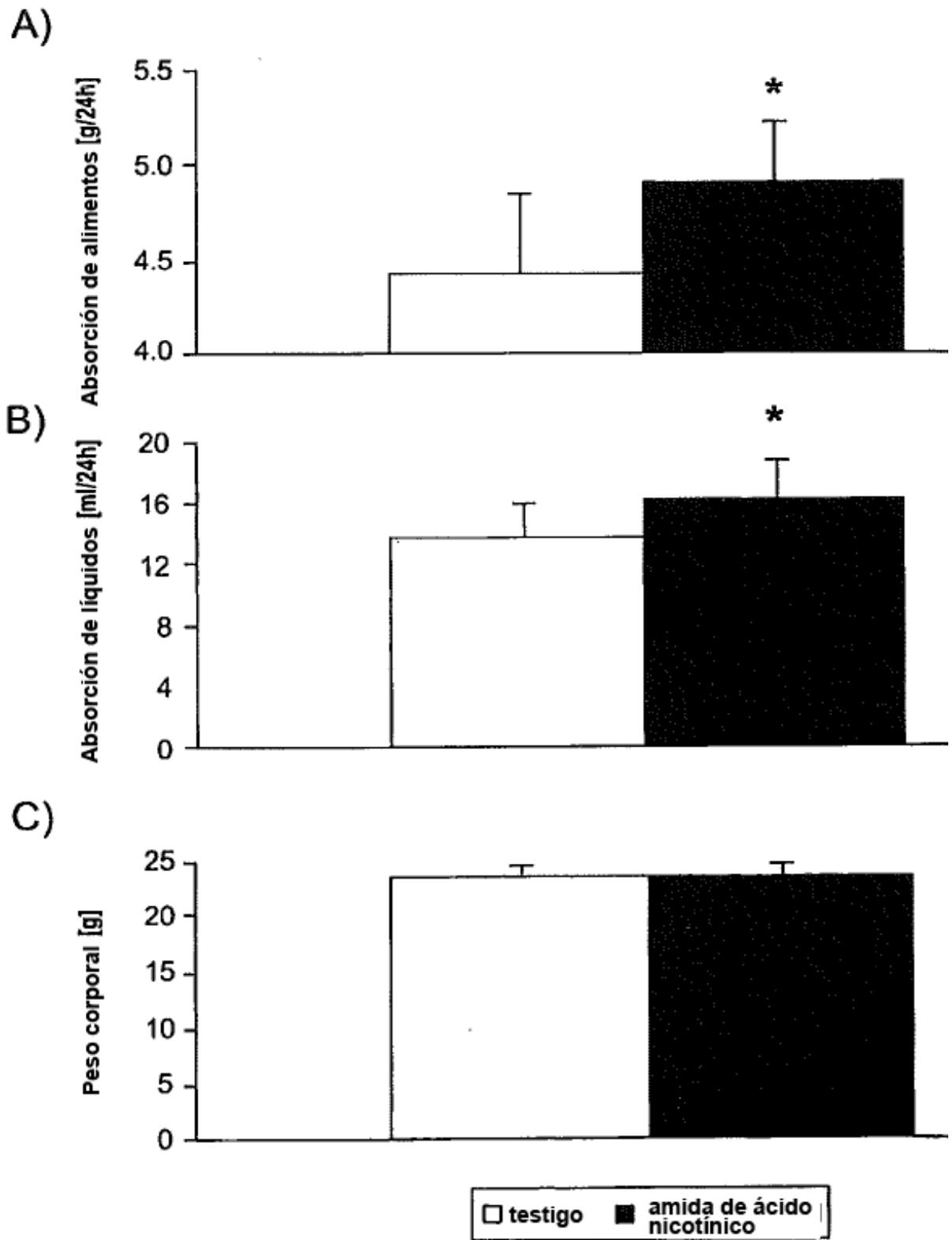


Figura 2

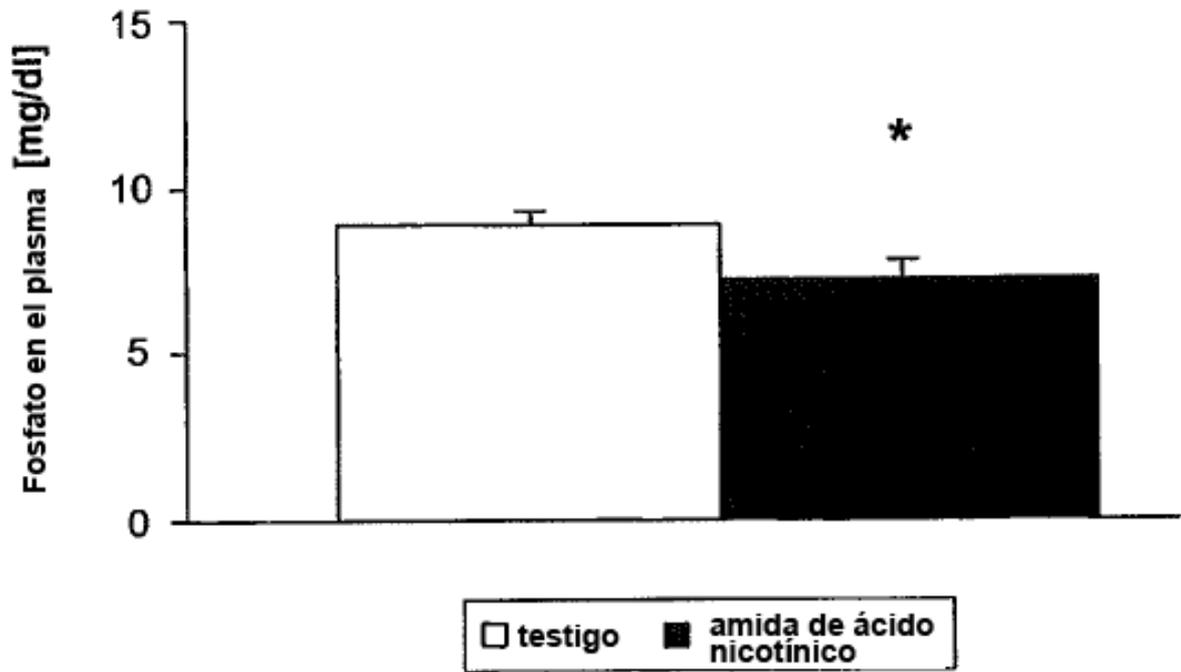


Figura 3

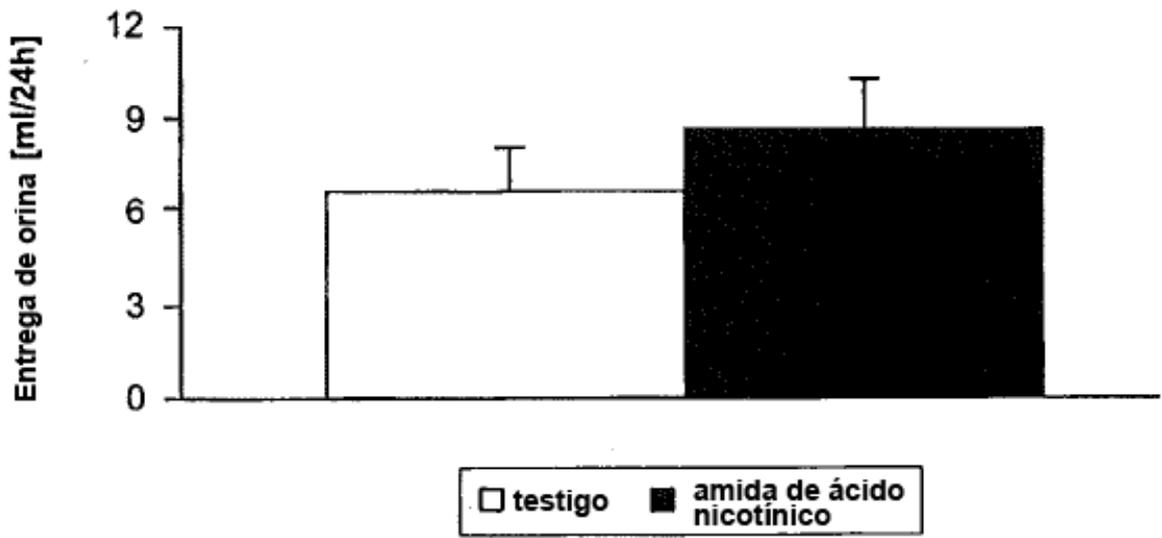


Figura 4

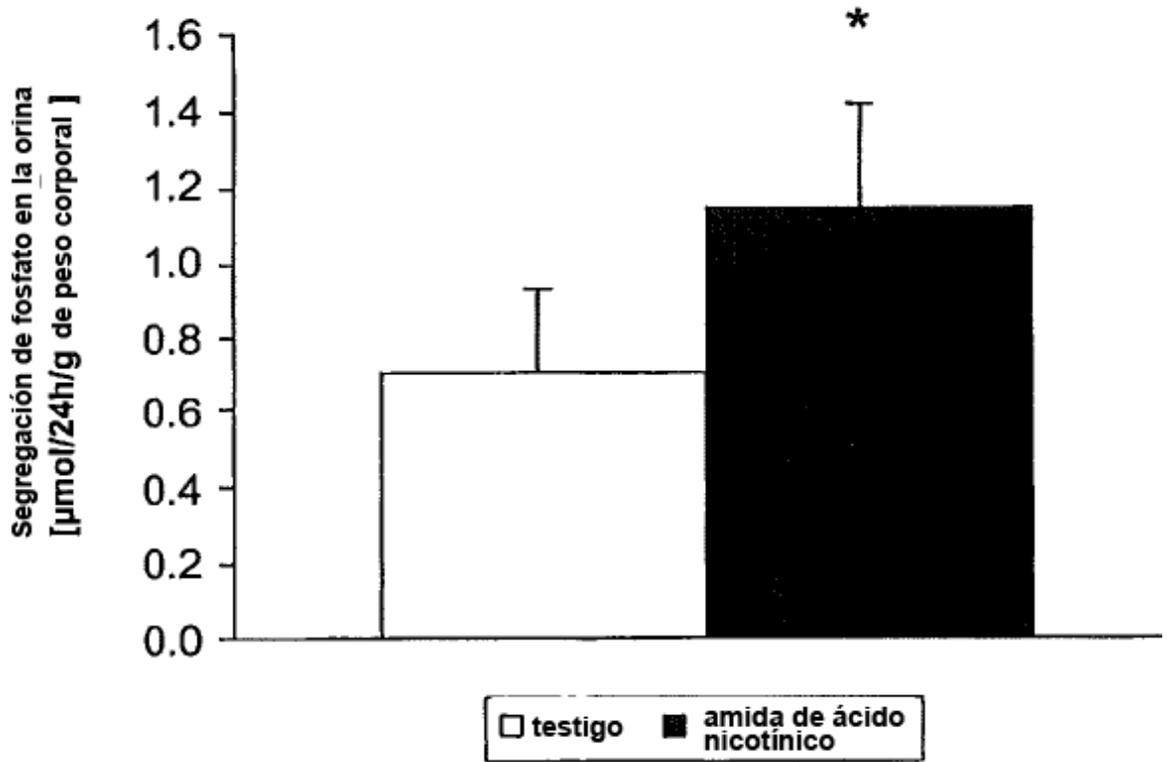


Figura 5

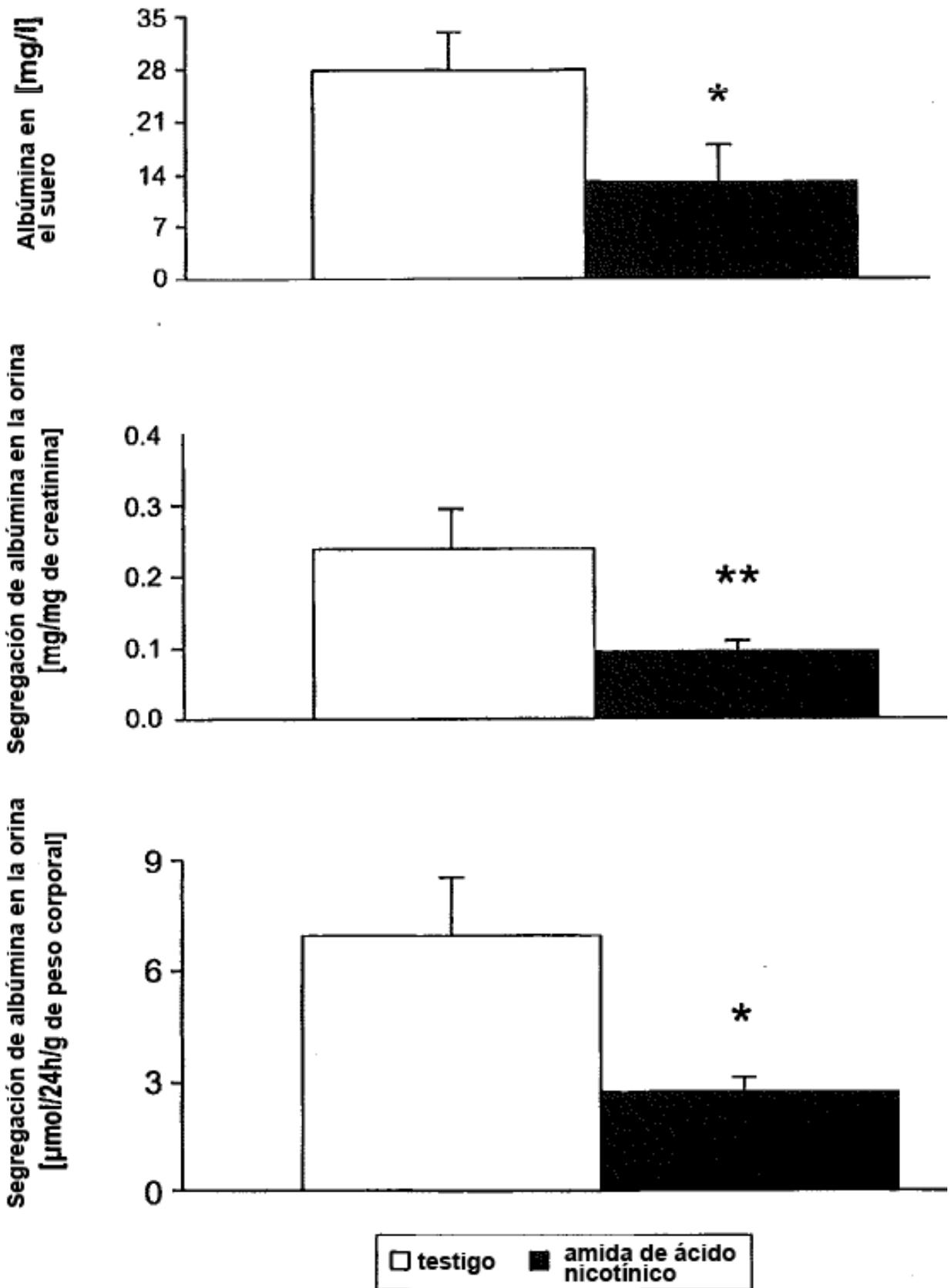


Figura 6