

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 522**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/59** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2005 E 05718625 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 1732579**

54 Título: **Extracto herbal para trastornos renales**

30 Prioridad:

**09.04.2004 US 561335 P**

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

**26.11.2013**

73 Titular/es:

**PIRAMAL ENTERPRISES LIMITED (100.0%)  
Piramal Tower, Ganpatrao Kadam Marg, Lower  
Parel  
Mumbai 400 013, IN**

72 Inventor/es:

**ACHARYA, VIDYA, NARAYANNICHO;  
MUKHOPADHYAY, TRIPTIKUMAR y  
PIRAMAL, SWATI, AJAYNICHOLAS**

74 Agente/Representante:

**RUO, Alessandro**

**ES 2 431 522 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

Extracto herbal para trastornos renales

5 **Campo de la invención**

10 [0001] La presente invención se refiere a procedimientos y composiciones para tratar trastornos renales. Más específicamente, la presente invención se refiere a procedimientos y composiciones que comprenden un extracto normalizado de *Tinospora cordifolia* para el tratamiento de trastornos renales tales como infecciones recurrentes crónicas del tracto urinario, tanto con complicaciones como sin complicaciones.

**Antecedente de la invención**

15 [0002] Los trastornos renales constituyen componentes importantes tanto del "estilo de vida" como de las "enfermedades infecciosas" en seres humanos. Ambos tipos de enfermedad pueden llevar a una lesión renal crónica y pueden evolucionar a enfermedad renal en estado terminal e insuficiencia renal crónica. Las infecciones del tracto urinario complicadas representan el grupo de trastornos más habituales e importantes que constituyen una causa principal de la insuficiencia renal crónica.

20 [0003] Una enfermedad renal importante asociada con la morbilidad y la evolución hasta insuficiencia crónica en fase terminal es la infección recurrente del tracto urinario crónica, que puede ocasionar cicatrices renales que ocasionan pielonefritis. La infección recurrente del tracto urinario crónica se trata habitualmente mediante tratamiento con antibióticos. Sin embargo, el desarrollo de una creciente resistencia contra los antibióticos donde cada episodio tiene un importante papel en la no curación con una evolución lenta y progresiva hasta un estado crónico se debe a un desequilibrio en la inmunidad ocasionado por las infecciones repetidas.

30 [0004] Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las enfermedades infecciosas más frecuentes que aparecen actualmente en la práctica de la medicina. Las ITU abarcan una amplia gama de dolencias clínicas y patológicas que implican diferentes partes del tracto urinario. Los síndromes van de la bacteriuria sintomática al absceso periférico con sepsia. Cada una tiene su propia epidemiología única, historia natural y consideraciones diagnósticas. La diferenciación entre los síndromes asociados a las ITU tiene implicaciones importantes para el tratamiento y el pronóstico.

35 [0005] La infección del tracto urinario complicada se refiere a una infección urinaria, que tiene lugar en un individuo con anomalías metabólicas funcionales o estructurales del tracto genitourinario. Estas anomalías promueven la infección alterando negativamente el drenaje adecuado de la orina o estableciendo un punto de infección, del que no se pueden erradicar las bacterias, como en el caso de los sujetos diabéticos y los que tienen insuficiencia renal.

40 [0006] La infección recurrente puede ser tanto una recaída, donde la infección recurre con el organismo responsable de la infección anterior al tratamiento, y sugiere un fallo en la erradicación del organismo del tracto genitourinario, o bien una reinfección, donde un organismo nuevo crea una infección. En la ITU recurrente, el sistema de defensa del hospedador afectado negativamente y la capacidad de las bacterias para adherirse a las paredes de los vasos que revisten los uréteres tienen un papel importante en las recurrencias.

45 [0007] *E. coli* es la causa de la mayoría de los casos de ITU, y el tratamiento consiste en un ciclo de antibióticos. Otros organismos implicados son *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas*. Los antibióticos sintéticos de los miembros antiguos de la familia de la quinolona tales como el ácido nalidíxico han estado disponibles para el tratamiento de las ITU. Sin embargo, estos fármacos tienen una utilidad terapéutica limitada y los organismos desarrollan resistencia rápidamente.

50 [0008] Los nuevos fármacos tales como 4-quinolonas fluoradas como ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, lomefloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol y otros antibióticos tales como amoxicilina, nitrofurantoina y ampicilina son agentes igualmente eficaces contra las ITU. Las ITU complicadas requieren habitualmente un ciclo de tratamiento con antibióticos de mayor duración que está asociado con efectos secundarios.

55 [0009] Por tanto, existe necesidad de analizar el presente tratamiento de trastornos renales y desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos eficaces que estén desprovistos de efectos secundarios para los trastornos renales anteriores.

60 [0010] *Tinospora cordifolia*, también conocida en la India como Guduchi/ amruta es uno de los Rasayanas que se ha denominado como "Ekadravya Rasayana" en el antiguo sistema de medicina de la India [Ayurveda], es decir, para usarse como entidad única por su actividad inmunoestimulante en favor del hospedador, y se ha denominado "el Néctar de la vida". Se trata de uno de los productos vegetales que ha sido más estudiado como inmunoestimulante por especialistas médicos bien conocidos de la moderna medicina alopática.

65

5 [0011] Numerosas formulaciones de múltiples plantas tanto clásicas como patentadas que tienen *Tinospora cordifolia* como uno de sus ingredientes están disponibles en el mercado indio y para la exportación. Asimismo, productos tales como ADBAC™ e IMMUMOD™, que tienen *Tinospora cordifolia* como componente vegetal único como inmunoestimulante natural, están comercialmente disponibles en la India. Estos productos reivindican contener una cantidad acuosa extra de *Tinospora cordifolia*.

10 [0012] Un amplio trabajo experimental y clínico ha demostrado los efectos potenciadores del sistema inmune de *Tinospora cordifolia*. Se ha establecido que esto viene mediado por la estimulación de la actividad de los macrófagos que, a su vez, lleva a un incremento en la secreción del factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF).

[0013] La solicitud de patente PCT WO 9108750 describe el uso de partes de la planta *Tinospora cordifolia* natural para el tratamiento de dolencias cancerosas.

15 [0014] Singh y col., Indian Journal of Pharmacology, vol. 35(2), 2003, pp 83-91 revisa las propiedades químicas y medicinales de *Tinospora cordifolia*. Las propiedades medicinales notificadas incluyen actividades antidiabéticas, antirrecurrencias, antiespasmódicas, antiinflamatorias, antiartríticas, antioxidantes, antialérgicas, antiestrés, antileproticas, antimaláricas, hepatoprotectoras, inmunomoduladora y antineoplásicas.

20 [0015] Majrekar y col., Fitoterapia, vol. 71(3), 2000, pp 254-257 presenta un estudio comparativo entre tallos de *Tinospora cordifolia* y *Tinospora sinensis*, cuyos resultados indican que ambas muestran actividades inmunomoduladoras y capacidad para inhibir la anemia inducida por ciclofosfamida.

25 [0016] Bishayi Biswadev y col., The Journal of Toxicological Sciences, vol. 27(3), 2002, pp139-146 divulga un estudio que demuestra los efectos de *Tinospora cordifolia* sobre la función hepática y la inmunomodulación en ratas intoxicadas con CCl<sub>4</sub>.

30 [0017] Grover y col., Journal of Ethnopharmacology, vol. 76(3), 2001, pp 233-238 divulga un estudio que evalúa la eficacia de una serie de plantas antidiabéticas, una de las cuáles es *Tinospora cordifolia*, en la nefropatía diabética.

35 [0018] La patente de los EE.UU. con nº 5.529.778 describe una composición con varios productos vegetales que contiene *Tinospora cordifolia* como uno de los componentes para la profilaxis y el tratamiento de la gripe, infección por tuberculosis, SIDA, y otras dolencias inmunodeficientes. Sin embargo, el papel o ventaja de *Tinospora cordifolia* en la composición no se notifica en la patente.

[0019] La patente de los EE.UU. con nº 6.136.316 describe una composición con varios productos vegetales que contiene *Tinospora cordifolia* como uno de los componentes para tratar la Hepatitis E y la Hepatitis B agudas.

40 [0020] La patente de los EE.UU. con nº 5.886.029 divulga una composición de epicatenina y ácido gimnémico con *Tinospora* para el tratamiento de la diabetes. La patente India con nº 183805 describe un procedimiento para preparar un inmunomodulador a partir de *Tinospora* y reivindica un polisacárido como un principio activo.

45 [0021] La solicitud PCT WOO02053166 divulga una formulación que comprende un extracto normalizado de plantas de *Tinospora cordifolia* como agente inmunomodulador, un procedimiento para la normalización del extracto de *Tinospora cordifolia*, y un procedimiento de tratamiento de una patología asociada con la modulación de la inmunidad tal como la osteomielitis, cáncer, cáncer de mama, diabetes, infección del tracto respiratorio, tonsilitis, bronquitis crónica, otitis media, tuberculosis, hepatitis, SIDA, quemaduras, dolencia pediátrica.

50 [0022] Aunque se dispone de gran cantidad de datos sobre el uso de *Tinospora cordifolia* en diferentes enfermedades, no hay indicaciones en la bibliografía publicada con respecto al uso de *Tinospora cordifolia* como inmunoadyuvante en el tratamiento de trastornos renales tales como las infecciones recurrentes del tracto urinario crónicas; tanto con complicaciones como sin complicaciones.

### Sumario de la invención

55 [0023] La presente invención comprende un extracto normalizado de *Tinospora cordifolia*, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos renales de acuerdo con la reivindicación 1.

60 [0024] No se pretende que el sumario anterior de la presente invención describa cada realización descrita de la presente invención. Este es el fin de la descripción detallada que sigue a continuación.

### Descripción detallada de la invención

65 [0025] Las infecciones del tracto urinario complicadas representan el grupo de trastornos más habituales e importantes que constituyen una causa principal de la insuficiencia renal crónica.

**[0026]** La infección urinaria en el marco de anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario no se tratará eficazmente hasta que la anomalía subyacente que suscita la infección sea corregida; esto refleja que los individuos con ITU complicadas tienden a tener infecciones recurrentes e intervenciones múltiples. Tanto el tratamiento previo con antibacterianos como el potencial de adquisición extrahospitalaria de microorganismos aumentan la posibilidad de tener microorganismos más resistentes que aparezcan en infecciones posteriores.

**[0027]** Se ha observado que la infección recurrente es la norma para individuos con ITU complicadas en los que no se pueden corregir las anomalías subyacentes del tracto genitourinario; o si las anomalías metabólicas se pueden controlar; pero no se pueden curar. Los síntomas de la infección frecuentemente remiten antes que desaparezca por completo la bacteria causante de la infección, lo que requiere por tanto una pauta de tratamiento a largo plazo.

**[0028]** En el caso de las ITU recurrentes, el tratamiento con antibacterianos convencionales significa el uso de agentes antibacterianos seleccionados entre trimetoprim, la combinación trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina, cefalotina, nitrofurantoína, gentamicina y fluoroquinolonas (por ejemplo ciprofloxacina, norfloxacin).

**[0029]** Los presentes inventores han desarrollado un tratamiento inmunoadyuvante para el tratamiento de enfermedades renales tal como la infección recurrente del tracto urinario crónica.

**[0030]** En una realización, la presente invención se refiere al uso novedoso del extracto de *Tinospora cordifolia* como inmunoadyuvante en el tratamiento de trastornos renales tales como las infecciones recurrentes del tracto urinario crónicas; tanto con complicaciones como sin complicaciones.

**[0031]** En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de trastornos renales tal como la infección recurrente del tracto urinario que se produce debido a recaídas con infecciones producidas por *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas* proporcionando un tratamiento inmunoadyuvante eficaz, junto con tratamiento antibacteriano convencional.

**[0032]** En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un extracto normalizado de *Tinospora cordifolia* junto con otros vehículos farmacéuticos.

**[0033]** En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un extracto normalizado de *Tinospora cordifolia* junto con al menos otro constituyente vegetal.

**[0034]** En otra realización, la invención se dirige a un procedimiento para preparar una composición útil para tratar trastornos renales tal como la infección recurrente del tracto urinario crónica mezclando el extracto de *Tinospora cordifolia* con un vehículo o diluyente.

**[0035]** Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que los efectos potenciadores del sistema inmune de *Tinospora cordifolia* están potenciados por la estimulación de la actividad de los macrófagos que lleva a un incremento en la secreción del factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos [GM-CSF]. Como resultado, el aumento en IL2 e IFN-gamma da como resultado un aumento en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, que conduce finalmente a un efecto antiinflamatorio.

**[0036]** *Tinospora cordifolia* se puede obtener comercialmente. A modo de ejemplo, *Tinospora cordifolia* se puede obtener comercialmente de Kisalaya Herbals Limited, Indore, India. El extracto de *Tinospora cordifolia* se puede preparar. A modo de ejemplo, un procedimiento para la preparación de un extracto de *Tinospora cordifolia* comprende las siguientes etapas: 1) pulverizar tallos secos de *Tinospora cordifolia* seguido por su tratamiento con agua, 2) extracción de los mismos con agua caliente, 3) filtrar el extracto obtenido en la etapa 2,4) concentrando parcialmente el filtrado a vacío, y 5) secar por pulverización el material obtenido en la etapa 4 para obtener el extracto en forma de un polvo fino.

**[0037]** El extracto de *Tinospora cordifolia* se puede normalizar mediante la técnica de medición de la fagocitosis usando leucocitos polimorfonucleares (PMNL) que evalúa el potencial inmunomodulador del extracto (Indian drugs, 1998, 35(7), 427-433). La bioactividad del extracto se mide determinando el porcentaje de fagocitosis usando los leucocitos PMNL comparado con un valor inicial tal como se ha descrito en el ejemplo. Todos los extractos activos de *Tinospora cordifolia* tienen una fagocitosis porcentual no inferior a un 30 % comparada.

**[0038]** La composición que comprende un extracto normalizado de *Tinospora cordifolia* se puede mezclar con vehículos farmacéuticamente aceptables y formularse en formas farmacéuticas terapéuticas tales como comprimidos, cápsulas, líquidos orales, pulverizaciones nasales, cremas, preparaciones inyectables estériles, supositorios, etc. La composición se puede administrar por técnicas conocidas, tal como por vía oral, parenteral (incluyendo técnicas de inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal o de infusión), mediante pulverizador para inhalación, por vía tópica, por absorción a través de una membrana mucosa, o por vía recta, en formas farmacéuticas unitarias que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, o portadores. El extracto de *Tinospora cordifolia*, como figura en la composición, puede ser un líquido, un polvo, etc.

[0039] Tal como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a una carga de material no tóxico, sólido, semisólido o líquido inerte, diluyente, encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa, y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; 5 celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; 10 disolución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y disoluciones tamponadas con fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes; conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, a criterio del formulador.

15 [0040] La composición de la invención se puede preparar mezclando los diferentes componentes de la composición usando procedimientos convencionales. La composición preferida de la invención se puede preparar de acuerdo con los intervalos de componentes establecidos en el presente documento en la Tabla 2.

20 [0041] En una realización, la dosis del extracto normalizado varía entre 20-80 mg/kg de peso corporal por día. En una realización particular, la dosis varía entre 20-25 mg/kg de peso corporal por día administrada en partes equivalentes dos veces al día o tres veces al día. En una realización adicional, en niños, la dosis varía entre 25-30 mg/kg de peso corporal por día administrada en partes equivalentes dos veces al día o tres veces al día. En una realización, la dosis total del extracto normalizado varía entre 400 mg-4000 mg por día.

25 [0042] En una realización, el extracto normalizado se administra a pacientes que padecen ITU durante un periodo entre un mes y 3 meses, de forma continuada, y de forma intermitente hasta 18 meses.

[0043] El periodo de administración del extracto normalizado puede variar dependiendo de la intensidad de la enfermedad y la respuesta del paciente.

30 [0044] En una realización ilustrativa, se preparó una composición de un extracto normalizado de *Tinospora cordifolia* en forma de una cápsula para estudiar el efecto del extracto vegetal del *Tinospora cordifolia* como inmunoadyuvante en pacientes en el tratamiento de la infección recurrente del tracto urinario crónica.

35 [0045] Durante los estudios clínicos se observó que, en un grupo de pacientes con ITU crónica en tratamiento con un antibacteriano tal como lomefloxacin, trimetoprim, sulfametoxazol, ciprofloxacina y similares, el recuento de colonias en un cultivo urinario era superior a aproximadamente  $10^5$ . Tras el tratamiento con la composición farmacéutica que comprende *Tinospora cordifolia* ya no había crecimiento, o bien el recuento en el cultivo urinario era inferior a aproximadamente  $10^3$ .

40 [0046] Esto indica que el tratamiento de los casos con infección recurrente del tracto urinario con episodios demostrados de más de aproximadamente 20 ocasiones durante un periodo de más de aproximadamente 15 meses, con una composición farmacéutica que comprende un extracto de *Tinospora cordifolia* detiene cualquier episodio adicional de infección del tracto urinario y el cultivo urinario podría resultar negativo en el futuro. Esto indica 45 que una composición farmacéutica que comprende un extracto normalizado de *Tinospora cordifolia* puede actuar sobre la causa raíz de las recaídas en la infección del tracto urinario eliminando el organismo del sistema.

[0047] Lo siguiente son ejemplos meramente previstos para ilustrar con más detalle la presente invención, pero en ningún caso se deberán interpretar como limitantes del alcance de la invención.

50 Ejemplo 1: Ensayo de normalización de *Tinospora cordifolia*

[0048] El extracto de *Tinospora cordifolia* se puede obtener comercialmente de Kisalaya Herbals Limited, Indore, India. El extracto era un polvo fino de color marrón, y flujo libre que tenía un gusto amargo. El extracto se caracterizó 55 mediante ensayos analíticos tal como la densidad aparente (cono), pH, extracción de productos solubles en alcohol y extracción de productos solubles en agua. Los resultados obtenidos fueron: densidad aparente (cono): 0,55 - 0,65/ml; pH, (1 % p/v en agua): 5-6,8; extractos solubles en alcohol: 8-15 % p/p en base seca; y extractos solubles en agua: no menos del 95 % p/p en base seca.

60 [0049] Se extrajo sangre humana (2-3 gotas) en un porta de vidrio esterilizado. El porta se puso encima de un lecho de algodón en una placa Petri esterilizada. Esta se incubó a 37°C durante 25 minutos, el coágulo se retiró, y el porta se lavó con suero salino (disolución acuosa de NaCl al 0,9 %) La presencia de PMNL (leucocitos polimorfonucleares) se confirmó observando el porta en un microscopio. A continuación, los PMNL se incubaron con diferentes concentraciones del extracto de *Tinospora cordifolia* o un control a 37°C durante 35-40 min.

[0050] Después de 40 minutos, el porta se drenó, después se inundó con un cultivo de *Candida albicans* y se incubó a 37°C durante 1 h.

[0051] A continuación, el porta se lavó con agua, se fijó con metanol, se tiñó con colorante Giemsa y se observó con un microscopio de inmersión en aceite. Se determinó el número promedio de células fagocitadas en el porta para 100 granulocitos usando criterios morfológicos.

[0052] Se calculó el porcentaje de fagocitosis tanto para el control como para *Tinospora cordifolia* y esto se muestran en la Tabla 1 siguiente:

**Tabla 1**

Porcentaje de fagocitosis	
Control	14,33%
<i>Tinospora cordifolia</i> (0,5 mg/ml)	25,33 %
<i>Tinospora cordifolia</i> (1 mg/ml)	40,00%

[0053] Los valores del porcentaje de fagocitosis son indicadores del nivel de actividad del sistema inmune. Un mayor porcentaje de fagocitosis demuestra una actividad potenciada del sistema inmune. Por lo tanto, los datos indican que *Tinospora cordifolia* activa el sistema inmune más que el control.

Ejemplo 2: Composición con extracto normalizado de *Tinospora cordifolia*

[0054] Un extracto normalizado de *Tinospora cordifolia* se combinó con dióxido de sílice coloidal y estearato de magnesio para formar una composición con las cantidades relacionadas a continuación en la Tabla 2. A continuación, la composición se conformó en forma de cápsula.

**Tabla 2: Contenido de cada cápsula:**

Ingredientes	mg/cápsula
Extracto normalizado de <i>Tinospora cordifolia</i>	500,0
Dióxido de silicio coloidal	1,0
Estearato de magnesio	3,0
Peso total del relleno	504,0

Ejemplo 3: Efecto de *Tinospora cordifolia* como inmunoadyuvante en pacientes con infección recurrente del tracto urinario

[0055] La composición de *Tinospora cordifolia* del Ejemplo 2 se administró por vía oral a pacientes con infección recurrente del tracto urinario. Los pacientes se dividieron en 2 grupos. El Grupo 1 consistió en pacientes, varones jóvenes, y mujeres que tuvieron infecciones recurrentes durante un periodo de tres meses a pesar de recibir el tratamiento adecuado con antibacterianos y para los que no había una causa subyacente, tal como anomalías de tipo anatómico o fisiológico [por ejemplo, relación con el embarazo]. El Grupo II consistió en pacientes de grupos de edad intermedio y mayor con infección recurrente del tracto urinario crónica que continuaron más allá de 3 meses y hasta 18 meses, a pesar del hecho que las causas que se podían remediar como obstrucción o tuberculosis subyacente del tracto GU se habían corregido hace tiempo.

[0056] Los sujetos del Grupo 1 consistieron en 4 pacientes que recibieron la composición de *Tinospora cordifolia* a la dosificación de 20 - 25 mg/kg de peso corporal durante un mes, aproximadamente 10 días antes y 20 días después de comenzar a recibir un agente antibacteriano adecuado tal como lomefloxacin, trimetoprim, sulfametoxazol, y Ciprofloxacina. La duración de la administración de *Tinospora cordifolia* se puede reducir a 20 - 24 días dependiendo de los resultados de los cultivos de orina rutinarios, y los ensayos de sensibilidad del antibacteriano.

[0057] Los sujetos del Grupo II recibieron la composición de *Tinospora cordifolia* en la misma dosificación; pero se les administró durante un período más prolongado de 3 meses. Un paciente del Grupo II recibió 2 ciclos de *Tinospora cordifolia* distribuido durante un periodo de nueve meses. Tuvo ITU recurrente con episodios demostrados mediante cultivo urinario en 21 ocasiones durante un periodo de 18 meses antes de administrar *Tinospora cordifolia*.

[0058] El recuento de colonias procedentes del cultivo urinario se calculó antes y después de la administración de *Tinospora cordifolia*. Los resultados se muestran en la Tabla 3 siguiente.

**Tabla 3**

	<b>Recuento de colonias</b>
Tratamiento con el agente antibiótico	$10^5$
Tratamiento con el agente antibiótico junto con <i>Tinospora cordifolia</i>	$< 10^3$ o sin crecimiento

5 **[0059]** Además, todos los pacientes tratados tuvieron una remisión completa tras un periodo de observación de un año sin episodios adicionales de ITU y los cultivos de orina resultaron negativos y siguieron siéndolo durante el periodo de observación.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un extracto normalizado de *Tinospora cordifolia* para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos renales, donde el extracto se utiliza como inmunoadyuvante junto con agentes antibióticos, y donde el trastorno renal es infecciones recurrentes del tracto urinario crónicas, tanto con complicaciones como sin complicaciones, y donde el extracto se aplica a una dosis de 20-80 mg/kg de peso corporal por día.
- 10 2. El extracto normalizado de *Tinospora cordifolia* para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la infección recurrente del tracto urinario crónica se debe a una recaída en la infección bacteriana.
- 15 3. El extracto normalizado de *Tinospora cordifolia* para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde la infección recurrente del tracto urinario crónica se debe a una recaída en infecciones por *E. coli* y *Klebsiella*.
4. El extracto normalizado de *Tinospora cordifolia* para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibiótico se ha seleccionado del grupo que consiste en ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina, nitrofurantoína, ampicilina y lomefloxacina.