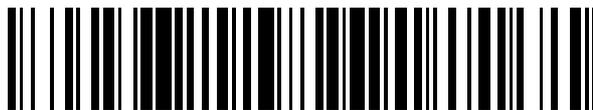


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 441**

21 Número de solicitud: 201430479

51 Int. Cl.:

A61K 31/7028 (2006.01)

A61P 13/04 (2006.01)

A61K 33/42 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

02.04.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.08.2014

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)
Ctra. de Valldemossa, Km.7,5 - Edifici Son Lledó
07120 Palma de Mallorca (Illes Balears) ES**

72 Inventor/es:

**GRASES FREIXEDAS, Félix;
COSTA BAUZÁ, Antonia;
PRIETO ALMIRALL, Rafel María y
RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, Adrián**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Preparaciones combinadas de acidificantes urinarios e inhibidores de la cristalización y su aplicación para el tratamiento o prevención de la litiasis renal fosfática o inducida por fosfato cálcico**

57 Resumen:

Preparaciones combinadas de acidificantes urinarios e inhibidores de la cristalización y su aplicación para el tratamiento o prevención de la litiasis renal fosfática o inducida por fosfato cálcico.

La presente invención se refiere al uso de una combinación separada, secuencial o simultánea de al menos un acidificante urinario con al menos un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico para la acidificación de la orina, y evitar así el pH en el que se produce sobresaturación de fosfato cálcico y como consecuencia, la litiasis renal.

ES 2 486 441 A1

PREPARACIONES COMBINADAS DE ACIDIFICANTES URINARIOS E INHIBIDORES DE LA CRISTALIZACIÓN Y SU APLICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE LA LITIASIS RENAL FOSFÁTICA O INDUCIDA POR FOSFATO CÁLCICO

5

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere al uso de una combinación separada, secuencial o simultánea de al menos un acidificante urinario con al menos un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico para la acidificación de la orina, y evitar así el pH en el que se produce sobresaturación de fosfato cálcico y como consecuencia, la litiasis renal.

ESTADO DE LA TÉCNICA

15

La acidificación de la orina no es una tarea fácil y en la actualidad es sabido que sustancias como el cloruro amónico o la arginina, en cantidades del orden de 1 g/día, consiguen disminuir los valores de pH urinario. Ello es debido a que actúan como transportadores de hidrogeniones hasta la nefrona, donde son liberados y por tanto acidifican la orina. El principal problema del uso continuado de estos productos es que cuando se consumen durante temporadas muy prolongadas dejan de ser efectivos. También es conocido que el consumo de frutos rojos como los arándanos consigue una importante acidificación de la orina, con la ventaja de que se mantiene este efecto aunque su consumo sea prolongado en el tiempo. El mecanismo preciso del proceso de acidificación no es conocido, aunque se han identificado algunos componentes de esta fruta a los que puede atribuirse esta capacidad de acidificación (Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry Juice and Urinary Tract Infection. Clin Infect Dis 2004; 38(10):1413-1419).

20

25

30

35

Actualmente se sabe que para valores de pH urinario superiores a 6,2 la orina humana se encuentra siempre sobresaturada con respecto al fosfato cálcico, que puede cristalizar en forma de brushita (forma cinéticamente favorable) o hidroxiapatita (forma termodinámicamente estable). Estos valores elevados del pH urinario en ocasiones están relacionados con el consumo de dietas estrictamente vegetarianas, ingesta excesiva de bebidas carbónicas o el consumo de antiácidos. Por este motivo, la modificación de estos hábitos puede en algunas ocasiones ser suficiente para evitar estos valores elevados de pH urinario, si bien

desgraciadamente en muchos casos no se consigue. Por otra parte, también existe una alteración del mecanismo de excreción de hidrogeniones a nivel de la nefrona, conocido como acidosis tubular renal, que impide acidificar la orina por lo que pH
5
casos fallan todos los procedimientos destinados a acidificarla (Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol 2002; 13:2160-2170).

La formación de cristales de fosfato cálcico en orinas sobresaturadas, es decir para valores de pH superiores a 6,2, depende también de la presencia de inhibidores de
10
la cristalización. En este caso, se han descrito diversas sustancias con esta capacidad entre las que cabe destacar el citrato, el pirofosfato y el fitato (16-18). De ellas solo el citrato y el fitato pueden administrarse por vía oral ya que el pirofosfato se hidroliza en el estómago y por tanto no es absorbido como tal (Grases F, Ramis M, Costa-Bauzá A. Effects of phytate and pyrophosphate on brushite and
15
hydroxyapatite crystallization. Comparison with the action of other polyphosphates. Urol Res 2000; 28:136-140). El citrato, además de inhibidor de la cristalización, es un basificante urinario muy efectivo, por tanto, a excepción de los pacientes con acidosis tubular renal la cual tiene un tratamiento específico, ya que no se puede disminuir el pH urinario, no será adecuado para pacientes cuyo problema se
20
atribuye a valores elevados del pH urinario. Por tanto, de los inhibidores de la cristalización que actualmente se pueden suministrar por vía oral, sólo queda el fitato. Es sabido que las especies iónicas del ácido fítico (fitatos) presentan una capacidad para inhibir el desarrollo de sales cálcicas en fluidos biológicos, disminuyendo así tanto el riesgo de desarrollar cálculos renales cálcicos (Grases F, Isern B, Sanchis P, Perello J, Torres JJ, Costa-Bauza A. Phytate acts as an inhibitor
25
in formation of renal calculi. Front Biosci 2007; 12:2580-2587), como de desarrollar otras calcificaciones patológicas (Grases F, Sanchis P, Perello J, Isern B, Prieto RM, Fernandez Palomeque C, Torres JJ. Effect of crystallization inhibitors on vascular calcifications induced by Vitamin D. A pilot study in Sprague-Dawley rats.
30
Circ J 2007; 71(7): 1152-1156). También es conocido que el fitato, que se encuentra en los tejidos y fluidos de los mamíferos, proviene fundamentalmente de la dieta.

La litiasis renal fosfática no infecciosa en algunas ocasiones puede estar también
35
asociada a hipercalciuria. El tratamiento profiláctico de esta litiasis se basa en primer lugar en implementar medidas dietéticas para disminuir el pH urinario. Por este motivo se recomienda disminuir el consumo excesivo de vegetales, evitar los

cítricos, evitar las bebidas carbónicas y los antiácidos, aumentar la ingesta de proteína animal y consumir arándanos. Si además se asocia con hipercalciuria, ésta deberá tratarse adecuadamente en función del tipo de hipercalciuria.

5 La presencia de cristales de fosfato cálcico en la orina, además de estar ligada a la génesis de cálculos de fosfato, puede inducir el desarrollo de cálculos de oxalato cálcico (aparentemente “puros”) a través de mecanismos de nucleación heterogénea y a la formación de cálculos renales mixtos de oxalato cálcico/ fosfato cálcico.

10

Por tanto existe una necesidad de poder disminuir de forma efectiva y controlada el pH de la orina para evitar la sobresaturación de fosfato cálcico y con ello la litiasis.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15

La presente invención proporciona un método para el tratamiento y prevención de los cálculos de fosfato cálcico o de oxalato cálcico inducidos por fosfato cálcico mediante el uso combinado de acidificantes urinarios e inhibidores de la cristalización de las sales cálcicas. La combinación de estos dos tipos de compuestos produce un efecto sinérgico con el que se consigue aumentar el tiempo que tarda el fosfato cálcico en precipitarse, la primera etapa en la formación de cálculos renales.

20

25

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 disminuir el pH del medio, hecho desconocido hasta el presente y que demuestra un efecto sinérgico entre la acidificación urinaria y la inhibición de la cristalización. Teniendo en cuenta este efecto, para evitar la formación de sales de fosfato cálcico se puede administrar a un paciente acidificantes de la orina de forma simultánea o secuencial, por separado o en una misma composición junto a inhibidores de la cristalización de las sales cálcicas.

30

35

Por tanto, en un primer aspecto la presente invención se refiere al uso de una preparación que comprende al menos un acidificante urinario combinado de forma secuencial, simultánea o separada con al menos un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico, para la fabricación de un medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una preparación que comprende al menos un acidificante urinario combinado de forma secuencial, simultánea o separada con al menos un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la litiasis renal.

5

El término acidificantes urinarios se refiere a todas aquellas sustancias conocidas en la actualidad que al ser suministradas oralmente, disminuyen los valores del pH urinario. Entre las más conocidas y utilizadas en la actualidad están los arándanos (en forma pulverizada, de extracto, o en forma desecada), el cloruro amónico y el cloruro de arginina. Las dosis utilizadas de cloruro amónico y cloruro de arginina van desde 200 mg/día hasta 3000 mg/día.

10

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.

15

El término "cristales de fosfato cálcico" o "cálculos de fosfato cálcico" incluye todo aquel proceso o condiciones que implica/induce la formación de precipitados sólidos en la orina en los que está implicada esta sustancia.

20

En una realización preferida, el acidificante urinario se selecciona de entre una parte o un extracto de la especie vegetal *Vaccinum*, sales amónicas farmacéuticamente aceptables, arginina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, cisteína o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, fenazopiridina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

25

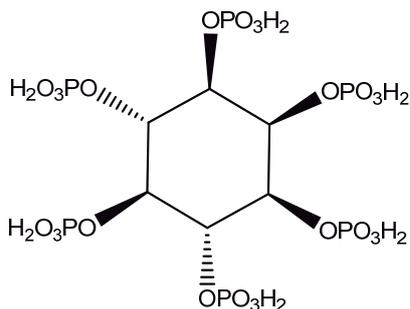
En una realización más preferida, el acidificante urinario se selecciona de entre arándano rojo, cloruro amónico, L-arginina, L-cisteína o mezclas de los mismos.

30

En otra realización preferida, el inhibidor de la cristalización es el ácido fítico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35

En la presente invención, por "fitato" o "myo-inositol-hexafosfato", se entiende la molécula de fórmula:



5 y sus sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen pero no se limitan a sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc y cálcico-magnésicas. Para los fines de la presente invención, el ácido fítico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en forma libre como sustancias puras, extractos de especies vegetales que los contengan, como por ejemplo extractos de arroz integral, o bien
 10 vehiculados en especies vegetales que las contengan, como pueden ser los gérmenes o bien partes externas de los granos o frutos de trigo, avena, soja, almendra, garrofín, etc.

En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables del ácido fítico se seleccionan de entre fitato sódico, fitato potásico, fitato cálcico, fitato magnésico, fitato de zinc, fitato cálcico-magnésico o combinaciones de las mismas.
 15

En una realización más preferida, el ácido fítico o sus sales proceden de una parte de una especie vegetal rica en ácido fítico o sus sales, o de un extracto vegetal de dicha especie.
 20

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

25 En otra realización preferida, la litiasis renal es oxocálcica inducida por fosfato cálcico.

En otra realización preferida, la litiasis renal es mixta de oxalato cálcico/ fosfato cálcico, inducida por fosfato cálcico.

30

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende al menos un acidificante urinario y al menos un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico.

- 5 En una realización preferida, el acidificante urinario incluido en la composición se selecciona de entre una parte o un extracto de la especie vegetal *Vaccinum*, sales amónicas farmacéuticamente aceptables, arginina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, cisteína o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, fenazopiridina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, metionina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.

- 10 En una realización más preferida, el acidificante urinario incluido en la composición se selecciona de entre arándano rojo, cloruro amónico, L-arginina, L-cisteína o mezclas de los mismos.

- 15 En otra realización preferida, el inhibidor de la cristalización incluido en la composición es el ácido fítico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 En una realización más preferida, las sales farmacéuticamente aceptables del ácido fítico incluidas en la composición se seleccionan de entre fitato sódico, fitato potásico, fitato cálcico, fitato magnésico, fitato de zinc y fitato cálcico-magnésico.

- 25 En otra realización preferida, el ácido fítico o sus sales incluidos en la composición proceden de una parte de una especie vegetal rica en ácido fítico o sus sales, o de un extracto vegetal de dicha especie.

- 30 En otra realización preferida, la composición de la invención comprende entre 20-40% en peso de un acidificante urinario y entre 15-30% en peso del inhibidor de la cristalización. Ejemplos no limitantes de la composición de la invención son los siguientes:

Composición 1

Compuesto	Cantidad
Arándano rojo americano	200 mg
L-arginina	180 mg
L-cisteína	180 mg
Fitato cálcico magnésico (fitina)	120 mg

Composición 2

Compuesto	Cantidad
Arándano rojo americano	250 mg
L-arginina	150 mg
L-cisteína	150 mg
Fitato cálcico magnésico (fitina)	150 mg

5

Composición 3

Compuesto	Cantidad
Arándano rojo americano	220 mg
L-arginina	160 mg
L-cisteína	160 mg
Fitato cálcico magnésico (fitina)	180 mg

Composición 4

Compuesto	Cantidad
Arándano rojo americano	230 mg
L-arginina	130 mg
L-cisteína	130 mg
Fitato potásico	130 mg

En otra realización preferida, la composición es una composición farmacéutica o un nutraceutico o alimento funcional.

5 En la presente invención se entiende como “nutracéutico” o “alimento funcional”, un alimento que posee un efecto beneficioso sobre la salud. Del mismo modo, el término nutracéutico puede aplicarse a extractos o compuestos químicos obtenidos de alimentos comunes. Ejemplos de alimentos a los que se les atribuyen propiedades nutracéuticas son el aceite de oliva, el vino tinto, el brócoli, la soja etc.

10 Los nutracéuticos son normalmente empleados en mezclas nutricionales y en la industria farmacéutica. Del mismo modo que algunos alimentos pueden ser clasificados como nutracéuticos, 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.

15 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la composición descrita anteriormente para la elaboración de un medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la composición descrita anteriormente para el tratamiento y/o prevención de la litiasis renal.

20

Otro aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende al menos un acidificante urinario y al menos un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico.

25 En una realización preferida, el acidificante urinario incluido en el kit se selecciona de entre una parte o un extracto de la especie vegetal *Vaccinum*, sales amónicas farmacéuticamente aceptables, arginina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, cisteína o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, fenazopiridina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

30

En otra realización preferida, el acidificante urinario incluido en el kit se selecciona de entre arándano rojo, cloruro amónico, L-arginina, L-cisteína o mezclas de los mismos.

35 En otra realización preferida, el inhibidor de la cristalización incluida en el kit es el ácido fítico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización más preferida, las sales farmacéuticamente aceptables del ácido fítico incluidas en el kit se seleccionan de entre fitato sódico, fitato potásico, fitato cálcico, fitato magnésico, fitato de zinc y fitato cálcico-magnésico.

5

En otra realización preferida, el ácido fítico o sus sales proceden de una parte de una especie vegetal rica en ácido fítico o sus sales, o de un extracto vegetal de dicha especie.

10

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición anteriormente descrita para su uso en el tratamiento o prevención de litiasis renal.

15

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de la litiasis renal que comprende la administración simultánea o secuencial de al menos un acidificante urinario y de al menos un inhibidor de la cristalización de fosfato cálcico, ya sea por separado o juntos en una misma composición, a un individuo que lo necesite.

20

La combinación de agentes acidificantes urinarios e inhibidores de la cristalización del fosfato cálcico, 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 acidificantes urinarios e inhibidores de la cristalización del fosfato cálcico 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.

30

35

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.

Para su aplicación en terapia, los acidificantes urinarios y los inhibidores de la cristalización del fosfato cálcico 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.

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

20

FIG. 1. Muestra la representación gráfica de los tiempos de inducción (en minutos) para una disolución 15 mM en fosfato y 3 mM en calcio, en orina artificial, a diferentes pH y concentración de fitato.

25

FIG. 2. Muestra la representación gráfica del tiempo de inducción (en minutos) frente a concentración de fitato (μM), en función del pH.

EJEMPLOS

30

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

Ejemplo 1: medida de los tiempos de cristalización de fosfato cálcico

35

A partir de una disolución 15 mM en ión fosfato y 3 mM en ión calcio en orina artificial, se han calculado los tiempos de inducción para la cristalización del fosfato cálcico a diferentes pH y concentración de fitato. La orina artificial no tenía

magnesio, ya que está demostrado que el ión magnesio es un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico. En la tabla 1 aparecen dichos tiempos de inducción, que como puede verse claramente (figura 1) aumentan al disminuir el pH y al aumentar la concentración de fitato. Así, mientras que a pH 6,75, la disolución de fosfato cálcico (sin inhibidor) tarda 1 minuto en cristalizar, con 1 μM de fitato tarda 2 minutos (el retraso en el tiempo de inducción a este valor de pH es de 1 minuto, para 1 μM de fitato). Sin embargo, al disminuir el pH a 6,60, la disolución de fosfato cálcico (sin inhibidor) tarda 6 minutos en cristalizar, mientras que con 1 μM de fitato tarda 33 minutos (el retraso en el tiempo de inducción a este valor de pH es de 27 minutos, para 1 μM de fitato). Por tanto, para una misma cantidad de inhibidor se produce un notable incremento del tiempo de cristalización al disminuir el valor del pH de la disolución.

Tabla 1: tiempos de inducción (en minutos) para una disolución 15 mM en fosfato y 3 mM en calcio, en orina artificial, a diferentes pH y concentración de fitato.

	t (min) pH=6,75	t (min) pH=6,65	t (min) pH=6,60
0 μM fitato	1	3	6
0,5 μM fitato	1	4	12
1,0 μM fitato	2	6	33

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una preparación que comprende al menos un acidificante urinario combinado de forma secuencial, simultánea o separada con al menos un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico, para la fabricación de un medicamento.
- 10 2. Uso de una preparación que comprende al menos un acidificante urinario combinado de forma secuencial, simultánea o separada con al menos un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la litiasis renal.
- 15 3. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 donde el acidificante urinario se selecciona de entre una parte o un extracto de la especie vegetal *Vaccinium*, sales amónicas farmacéuticamente aceptables, arginina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, cisteína o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, fenazopiridina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, metionina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.
- 20 4. El uso según la reivindicación 3 donde el acidificante urinario se selecciona de entre arándano rojo, cloruro amónico, L-arginina, L-cisteína o mezclas de los mismos.
- 25 5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el inhibidor de la cristalización es el ácido fítico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 6. El uso según la reivindicación 5 donde las sales farmacéuticamente aceptables del ácido fítico se seleccionan de entre fitato sódico, fitato potásico, fitato cálcico, fitato magnésico, fitato de zinc, fitato cálcico-magnésico o combinaciones de las mismas.
- 35 7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6 donde el ácido fítico o sus sales proceden de una parte de una especie vegetal rica en ácido fítico o sus sales, o de un extracto vegetal de dicha especie.

8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el medicamento se encuentra en una forma adecuada para su administración, oral, parenteral, intravenosa o enteral.
- 5
9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 donde la litiasis renal es oxocálcica inducida por fosfato cálcico.
10. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 donde la litiasis renal es mixta de oxalato cálcico/fosfato cálcico inducida por fosfato cálcico.
- 10
11. Composición que comprende al menos un acidificante urinario y al menos un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico.
- 15
12. Composición según la reivindicación 11 donde el acidificante urinario se selecciona de entre una parte o un extracto de la especie vegetal *Vaccinum*, sales amónicas farmacéuticamente aceptables, arginina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, cisteína o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, fenazopiridina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20
13. Composición según la reivindicación 12 donde el acidificante urinario se selecciona de entre arándano rojo, cloruro amónico, L-arginina, L-cisteína o mezclas de los mismos.
- 25
14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 donde el inhibidor de la cristalización es el ácido fítico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30
15. Composición según la reivindicación 14 donde las sales farmacéuticamente aceptables del ácido fítico se seleccionan de entre fitato sódico, fitato potásico, fitato cálcico, fitato magnésico, fitato de zinc y fitato cálcico-magnésico.
- 35
16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15 donde el ácido fítico o sus sales proceden de una parte de una especie vegetal rica en ácido fítico o sus sales, o de un extracto vegetal de dicha especie.

17. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, donde la composición es una composición farmacéutica o un nutraceutico o un alimento funcional.
- 5 18. Uso de la composición descrita según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17 para la elaboración de un medicamento.
19. Uso de la composición descrita según cualquiera de las reivindicación 11 a 17 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la
- 10 litiasis renal.
20. Kit que comprende al menos un acidificante urinario y al menos un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico.
- 15 21. Kit según la reivindicación 20 donde el acidificante urinario se selecciona de entre una parte o un extracto de la especie vegetal *Vaccinum*, sales amónicas farmacéuticamente aceptables, arginina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, cisteína o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, fenazopiridina o cualquiera de sus sales
- 20 farmacéuticamente aceptables.
22. Kit según la reivindicación 21 donde el acidificante urinario se selecciona de entre arándano rojo, cloruro amónico, L-arginina, L-cisteina o mezclas de los mismos.
- 25 23. Kit según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 donde el inhibidor de la cristalización es el ácido fítico o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 24. Kit según la reivindicación 23 donde las sales farmacéuticamente aceptables del ácido fítico se seleccionan de entre fitato sódico, fitato potásico, fitato cálcico, fitato magnésico, fitato de zinc y fitato cálcico-magnésico.
- 35 25. Kit según cualquiera de las reivindicaciones 23 ó 24 donde el ácido fítico o sus sales proceden de una parte de una especie vegetal rica en ácido fítico o sus sales, o de un extracto vegetal de dicha especie.

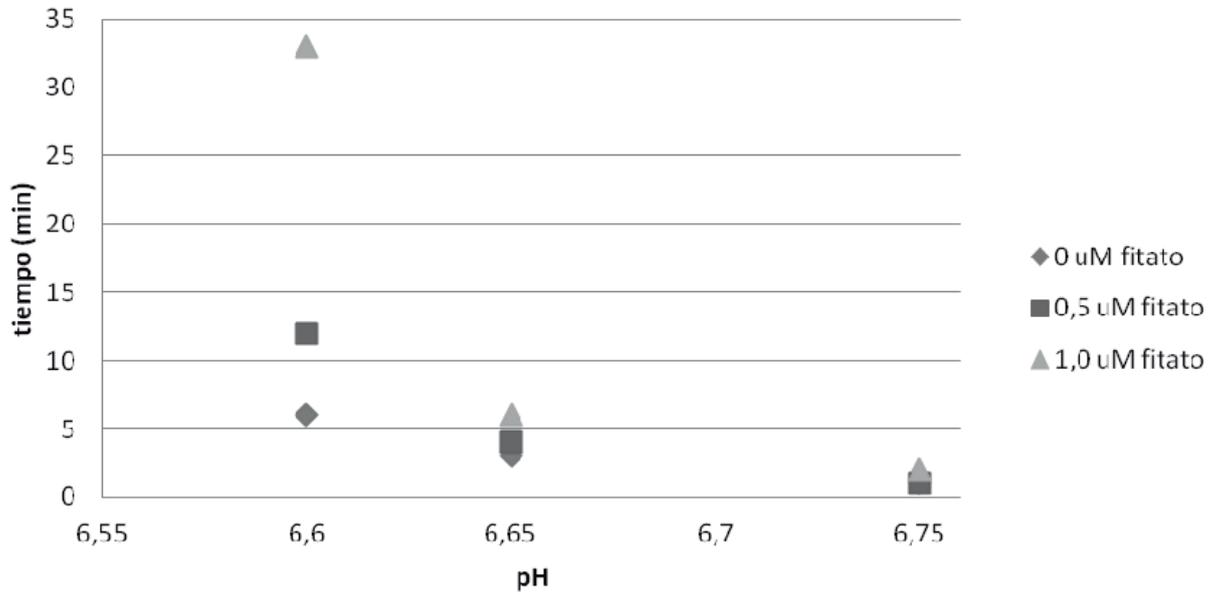


FIG. 1

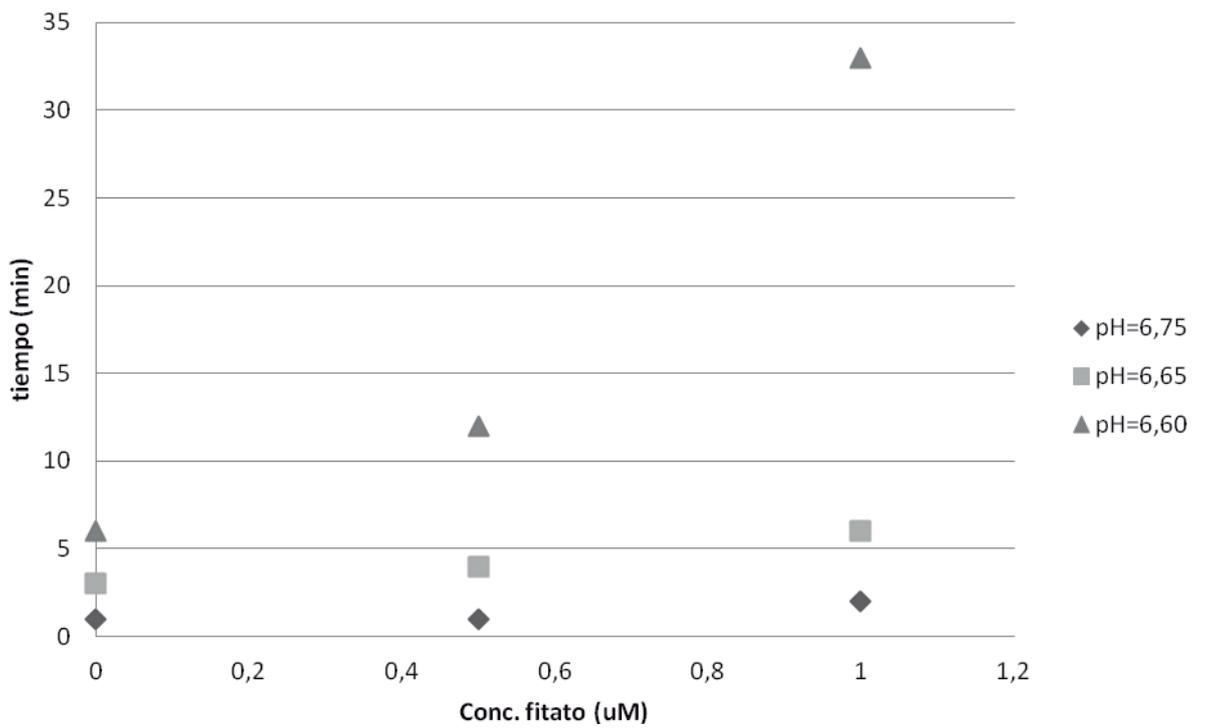


FIG. 2



- ②① N.º solicitud: 201430479
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.04.2014
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	GRASES F et al. Effects of phytate and pyrophosphate on brushite and hydroxyapatite crystallization: Comparison with the action of other polyphosphates. UROLOGICAL RESEARCH, 20000401 SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE 01.04.2000 VOL: 28 No: 2 Págs: 136-140 ISSN 0300-5623 Doi: doi:10.1007/s002400050152, todo el documento.	1-25
A	US 2014056994 A1 (FREIXEDAS FELIX GRASES et al.) 27.02.2014, todo el documento.	1-25
A	RAZ R et al. Cranberry and Urinary Tract Infection. 20040515 15.05.2004 VOL: Págs: 1413-1419 ISBN 15376591; ISBN 15376593 Doi: doi:10.1086/386328, todo el documento.	1-25

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.07.2014

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/7028 (2006.01)

A61P13/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, MEDLINE, NPL, BIOSIS, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.07.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-25	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-25	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	GRASES F et al. Effects of phytate and pyrophosphate on brushite and hydroxyapatite crystallization: Comparison with the action of other polyphosphates. UROLOGICAL RESEARCH, 20000401 SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE 01.04.2000 VOL: 28 No: 2 Págs: 136-140 ISSN 0300-5623 Doi: doi:10.1007/s002400050152, todo el documento.	01.04.2000
D02	US 2014056994 A1 (FREIXEDAS FELIX GRASES et al.)	27.02.2014
D03	RAZ R et al. Cranberry and Urinary Tract Infection.20040515 15.05.2004 VOL: Págs: 1413-1419 ISBN 15376591; ISBN 15376593 Doi: doi:10.1086/386328, todo el documento.	15.05.2004

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere al uso de una preparación que comprende al menos un acidificante urinario combinado de forma secuencial, simultánea o separada con al menos un inhibidor de la cristalización del fosfato cálcico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la litiasis renal. El acidificante se selecciona entre arándano rojo, cloruro amónico, L-arginina, L-cisteína y el inhibidor de la cristalización es el ácido fítico o cualquiera de sus sales. Se reivindica así mismo la composición farmacéutica que los contiene y el kit.

Los documentos D1 y D2 se refieren a la utilización del fitato para inhibir la cristalización de la hidroxapatita y de la brushita (formas de cristalización del fosfato cálcico). En el documento D1 se estudia el efecto del fitato y del pirofosfato y se compara con otros polifosfatos. Y en el documento D2 se usa una mezcla de fitato y de zinc.

Por otro lado, el documento D3 se refiere al uso del zumo de arándanos en las infecciones urinarias. Y se refiere a la capacidad de acidificación de la orina por algunos componentes de esta fruta.

Por lo tanto, si bien son conocidas las utilidades de los dos componentes por separado, es decir de los componentes acidificantes y del inhibidor de la cristalización (ver documentos citados), no se conoce la mezcla de ambos componentes ni su uso combinado.

Según se concluye de los ejemplos de la presente solicitud, para una misma cantidad de inhibidor se produce un notable aumento de su capacidad al disminuir el pH del medio (ver tabla 1), lo que demuestra un efecto sinérgico entre la acidificación urinaria y la inhibición de la cristalización.

En consecuencia, a la vista de los documentos citados, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-25 de la presente solicitud tiene novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.