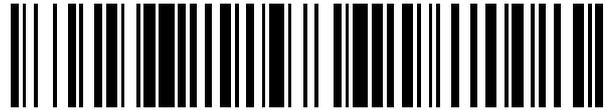


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 495 666**

21 Número de solicitud: 201330383

51 Int. Cl.:

**A61K 31/6615** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**15.03.2013**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**17.09.2014**

71 Solicitantes:

**LABORATORIS SANIFIT, S.L. (100.0%)  
Parc Bit - Edifici Disset - Oficina D3 Ctra.  
Valldemossa, Km.7,4  
07121 Palma de Mallorca (Illes Balears) ES**

72 Inventor/es:

**PERELLÓ BESTARD, Joan;  
SALCEDO ROCA, Carolina;  
FERRER REYNÉS, Miquel David;  
ISERN AMENGUAL, Bernat y  
JOUBERT, Pieter H.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **USO DE DERIVADOS CON ENLACES C-O-P EN PACIENTES CON FALLO RENAL**

57 Resumen:

Uso de derivados con enlaces C-O-P en pacientes con fallo renal.

Uso para el tratamiento de pacientes con fallo renal en forma de liberación controlada de un derivado con enlaces C-O-P. Además comprende el uso de dichos compuestos derivados junto con otros principios activos, que particularmente se pueden seleccionar de la lista que comprende un calcimimético, vitamina, quelante de fósforo, tiosulfato, bifosfonato, pirofosfato, citrato, un diurético, antihipertensivo y anticolesterolemico.

**ES 2 495 666 A2**

**USO DE DERIVADOS CON ENLACES C-O-P EN PACIENTES CON FALLO RENAL**

**DESCRIPCION**

5 La presente invención se refiere al uso de un compuesto que comprende enlaces C-O-P, en forma de liberación prolongada para el tratamiento de enfermedades en pacientes con fallo renal, sometidos o no a otros tratamientos.

**ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR**

10

El fallo renal (también definido como insuficiencia renal o enfermedad renal) es una enfermedad que provoca una pérdida progresiva de la función renal, con una consecuente reducción del índice o tasa de filtrado glomerular (TFG). Durante los primeros estadios, el daño renal puede ser asintomático, pero a medida que la enfermedad progresa conduce a uremia. La uremia es un concepto que describe la contaminación de la sangre debido a una pobre filtración y eliminación de toxinas por parte de los riñones.

15

La enfermedad renal puede clasificarse en:

20

- Insuficiencia renal aguda: es una pérdida rápida progresiva de la función renal, que generalmente causa oliguria y un desequilibrio de fluidos y electrolitos. El tratamiento con diálisis puede ser necesario hasta que las causas de la enfermedad sean identificadas y tratadas.

25

- Insuficiencia renal crónica (IRC): es una pérdida más lenta de la función renal, a lo largo de un período de meses o años. Dependiendo del grado de función renal, en base al TFG, se definen 5 etapas de la IRC:

30

- Etapa 1: con TFG normal o alto (> 90 ml/min)
- Etapa 2: IRC suave. TFG = 60-89 ml/min
- Etapa 3: IRC moderada. TFG = 30-59 ml/min
- Etapa 4: IRC severa. TFG = 15-29 ml/min
- Etapa 5: IRC terminal. TFG < 15 ml/min. Se requiere diálisis o trasplante de riñón para mantener el estado de salud.

Además, es posible que el daño renal agudo suceda concomitantemente con la IRC, y se denomina insuficiencia renal aguda-sobre-crónica.

35

Los pacientes que sufren esta afectación se tratan con diferentes alternativas terapéuticas. Los riñones, entre otras funciones, son responsables, junto con el hígado, de la activación de la vitamina D (VitD), la cual tiene un papel importante en la

homeostasis del calcio. Por esta razón, los pacientes con insuficiencia renal presentan un déficit de VitD y, como consecuencia, esta es el primer tratamiento farmacológico en introducirse.

5 La insuficiencia renal, junto con el tratamiento de la enfermedad, conduce a hipercalcemia e hiperfosfatemia. Consecuentemente, los pacientes con fallo renal se tratan con quelantes de fósforo, para reducir la concentración de fosfato en sangre, y con calcimiméticos, para controlar los niveles de calcio en plasma mediante el control de los niveles de parathormona (PTH). Entre los quelantes de fósforo se describen el  
10 sevelamer y diversas sales de lantano, hierro, calcio y otros metales. Los principales calcimiméticos son el cinacalcet y el KAI-4169.

Adicionalmente, existen otros tipos de co-medicaciones que se administran en insuficiencia renal, para regular la tensión, el colesterol, el uso de diuréticos, el  
15 tiosulfato sódico o los bifosfonatos.

La hipercalcemia y la hiperfosfatemia pueden provocar calcificación cardiovascular, pero el déficit de factores represores (como la *matrix Gla protein*, osteopontina, fetuina, vitamina K) o un desequilibrio de factores promotores (vitamina D, FGF23, citoquinas  
20 inflamatorias, depósitos de lípidos, cuerpos apoptóticos, complejos nucleacionales...) pueden retrasar o acelerar el proceso. Los pacientes con insuficiencia renal se describen frecuentemente como pacientes con CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral bone disease) pues la función renal alterada provoca una cascada de efectos que también afecta al remodelado óseo.

25 Se demostró que el grado de calcificación arterial coronaria está relacionado con una menor supervivencia y un mayor número de eventos cardiovasculares (RS Shantouf, MJ Budoff, N Ahmadi, A Ghaffari, F Flores, A Gopal, N Noori, J Jing, CP Kovesdy, K Kalantar-Zadeh. Total and Individual Coronary Artery Calcium Scores as Independent  
30 Predictors of Mortality in Hemodialysis Patients. Am J Nephrol 2010;31:419–425).

Concretamente, se probó que los pacientes sin un grado medible de calcificación arterial coronaria (CAC = 0) presentan un menor porcentaje de eventos cardiovasculares y una menor mortalidad. A medida que el CAC score crece, se  
35 incrementan los eventos cardiovasculares y disminuye la supervivencia.

Adicionalmente, Russo et al. (D Russo, S Corrao, Y Battaglia, M Andreucci, A Caiazza, A Carlomagno, M Lamberti, N Pezone, A Pota, L Russo, M Sacco, B Scognamiglio. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int* 2011;80:112–118) demostraron que una  
5 mayor velocidad de la progression de la calcificación vascular correlaciona con una menor supervivencia y un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares.

Entonces, los accidentes cardiovasculares, incluyendo la mortalidad, están relacionados con ambos parámetros:

- 10
- Grado de calcificación vascular.
  - Velocidad de progresión de esta calcificación vascular

Hasta el momento, no existen terapias aprobadas que hayan demostrado una mayor supervivencia o menor tasa de accidentes cardiovasculares en pacientes de diálisis, y  
15 existe la necesidad de tratar las diferentes enfermedades asociadas a la insuficiencia renal, que son consecuencia del proceso de calcificación en el organismo y de un desequilibrio en el remodelado óseo.

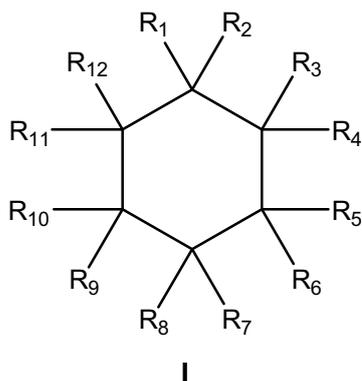
Varios compuestos con fósforo en su estructura (pirofosfato, bifosfonatos, inositol  
20 fosfatos, hexametafosfato...) se han descrito como inhibidores de la formación de cristales cálcicos. Dentro de esta amplia familia, algunos de los compuestos con enlaces C-O-P han demostrado que pueden inhibir varios tipos de calcificación, pero hasta la fecha no se ha podido demostrar que estas terapias sean útiles en presencia de insuficiencia renal, pues los estudios conocidos o bien han sido con función renal  
25 normal o bien, en caso de uremia, dichos compuestos no han demostrado eficacia.

## **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Los inventores de la presente invención sorprendentemente han encontrado una forma  
30 de administración prolongada en individuos con fallo renal que permite restablecer la eficacia de compuestos de fórmula I, que de lo contrario no serían eficaces en individuos con uremia. Esta administración prolongada, es opuesta a una administración tipo bolus o infusión breve, y permite mantener o incluso restablecer unos niveles adecuados de estos compuestos en sangre durante un período adecuado  
35 de tiempo. De este modo se previenen, tratan, inhiben y/o mitigan o se evita la

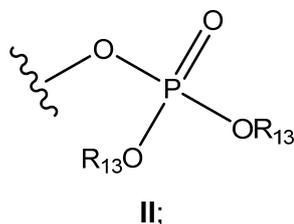
progresión de enfermedades asociadas al daño renal, tanto en sus estadios iniciales como cuando la enfermedad está ya establecida.

Así pues, un aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

10 cada  $R_1$  a  $R_{12}$  independientemente representa H, -X, -OX, -NHX, - $NX_2$ , -SX, - $OSO_3HX$ , - $OSO_3X_2$  o un compuesto de fórmula II:



15 cada X independientemente representa H,  $C_{1-30}$ alquil,  $C_{2-30}$ alquenil,  $C_{2-30}$ alquinil o  $Cy_1$ , donde  $C_{1-30}$ alquil,  $C_{2-30}$ alquenil y  $C_{2-30}$ alquinil están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más  $R_{14}$  y donde  $Cy_1$  está opcionalmente sustituido por uno o más  $R_{15}$ ;

20  $Cy_1$  representa un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros, que puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde dicho heterociclo tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, donde dicho anillo se puede unir al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible y donde  $Cy_1$  está opcionalmente fusionado a de 1 a 4 anillos de 5 ó 6 miembros cada uno saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, carbocíclicos o heterocíclicos, y donde dicho heterociclo fusionado puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

25 cada  $R_{13}$  independientemente representa H,  $C_{1-30}$ alquil, - $NH_2$ , - $NHC_{1-30}$ alquil o

$N(C_{1-30}\text{alquil})_2$ , donde cada  $C_{1-30}\text{alquil}$  está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, -OH, -CN y  $-NO_2$ ; y

cada  $R_{14}$  y  $R_{15}$  independientemente representan -OH,  $C_{1-30}\text{alcoxil}$ ,  $C_{1-30}\text{alquiltionil}$ ,  $C_{1-30}\text{aciloxil}$ , fosfato, halógeno, trihalo $C_{1-30}\text{alquil}$ , ciano o azido,

5 con la condición de que al menos uno de  $R_1$  a  $R_{12}$  independientemente representa un compuesto de fórmula II,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada al fallo renal en un sujeto con fallo renal caracterizado porque dicho medicamento se administra en forma de liberación prolongada.

10

En otra realización la invención se refiere al uso definido anteriormente, donde:

Preferiblemente, cada X independientemente representa H,  $C_{1-30}\text{alquil}$  o  $Cy_1$ , donde  $C_{1-30}\text{alquil}$  está opcionalmente sustituido por uno o más  $R_{14}$  y donde  $Cy_1$  está

opcionalmente sustituido por uno o más  $R_{15}$ ; y cada  $R_{14}$  y  $R_{15}$  independientemente

15

representan -OH,  $C_{1-30}\text{alcoxil}$ ,  $C_{1-30}\text{alquiltionil}$ ,  $C_{1-30}\text{aciloxil}$ , fosfato, halógeno, trihalo $C_{1-30}\text{alquil}$ , ciano o azido.

En otra realización la invención se refiere al uso definido anteriormente, donde:

cada X representa H,  $C_{1-30}\text{alquil}$  o  $Cy_1$ .

20

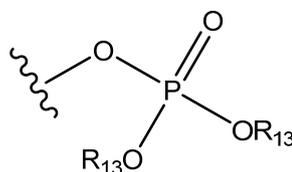
En otra realización la invención se refiere al uso definido anteriormente, donde:

cada X representa H.

En otra realización la invención se refiere al uso definido anteriormente, donde:

25

Al menos uno de los radicales  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_9$  y  $R_{11}$  independientemente representan un compuesto de fórmula II:



II;

cada  $R_{13}$  independientemente representa H,  $C_{1-30}\text{alquil}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-30}\text{alquil}$  o

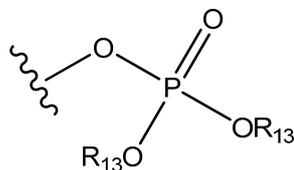
30

$-N(C_{1-30}\text{alquil})_2$ , donde cada  $C_{1-30}\text{alquil}$  está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, -OH, -CN y  $-NO_2$ ; y

$R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$  y  $R_{12}$  independientemente representan H.

En otra realización la invención se refiere al uso definido anteriormente, donde:

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> independientemente representan un compuesto de fórmula II:



5

II;

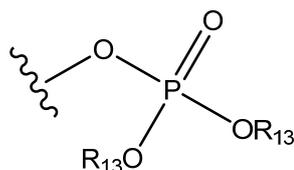
cada R<sub>13</sub> independientemente representa H o C<sub>1-30</sub>alquil, donde cada C<sub>1-30</sub>alquil está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, -OH, -CN y -NO<sub>2</sub>; y

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>12</sub> independientemente representan H.

10

En otra realización la invención se refiere al uso definido anteriormente, donde:

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> independientemente representan un compuesto de fórmula II:



II;

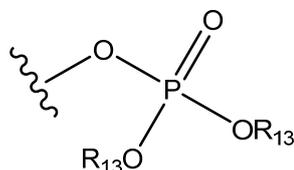
15

cada R<sub>13</sub> independientemente representa H o C<sub>1-30</sub>alquil; y

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>12</sub> independientemente representan H.

En otra realización la invención se refiere al uso definido anteriormente, donde:

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> independientemente representan un compuesto de fórmula II:



20

II;

cada R<sub>13</sub> independientemente representa H; y

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>12</sub> independientemente representan H.

25

En otra realización la invención se refiere al uso definido anteriormente, donde el compuesto de fórmula I es el inositol hexafosfato (IP6).

El inositol fosfato puede formar otros fosfatos de inositol (IP5, IP4, IP3, IP2, IP1 o inositol) mediante desfosforilación *in vivo*. Por inositol se entiende cualquier forma isómerica de la molécula.

5

Todos los compuestos de formula I presentan enlaces C-O-P. Esta unión otorga a los compuestos la afinidad por cristales cálcicos, así como una unión lo suficientemente lábil como para poder ser hidrolizada *in vivo*, evitando una unión irreversible sobre cristales cálcicos como la hidroxiapatita (HAP) del hueso que provocaría un impacto negativo sobre el remodelado óseo, como es el caso de los bifosfonatos cuando se administran a largo plazo, pues contienen enlaces P-C-P y el organismo no puede hidrolizarlos.

10

En otro extremo, existen otros compuestos fosforilados que no poseen esas uniones C-O-P, como por ejemplo pirofosfatos cuyas uniones P-O-P hacen que sea demasiado fácilmente hidrolizados en el intestino por lo que sólo es factible la administración parenteral.

15

Los compuestos de la presente invención, con enlaces C-O-P, representan el equilibrio adecuado, por un lado por su eficacia y por otro, por qué el organismo presenta mecanismos de eliminación de estos compuestos, lo que reduce el riesgo de efectos secundarios.

20

En este sentido, los inventores han demostrado que la unión de estos compuestos sobre su receptor es rápida, permitiendo al compuesto alcanzar la máxima unión en un período de tiempo moderadamente breve, pero además esta unión es reversible y el compuesto se puede eliminar de la superficie del receptor en un período de tiempo razonable. Este hecho marca una enorme diferencia con los compuestos con enlaces P-C-P, que *in vivo* pueden presentar vidas medias de varios meses sobre la superficie de su receptor, por ejemplo en el hueso, desajustando el remodelado óseo.

25

30

En otra realización la invención se refiere al uso definido anteriormente, que además comprende un compuesto seleccionado de entre un compuesto calcimimético; vitamina B, vitamina D y vitamina K; quelantes de fósforo (fosfato); tiosulfato; diurético,

preferiblemente tiazida o inpadamina; bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; pirofosfato; citrato, antihipertensivo y anticolesterolémico.

Entre los compuestos diuréticos, preferiblemente tiazida o inpadamina

5

En otra realización la invención se refiere al uso definido anteriormente, que además comprende la vitamina D y/o K.

10 A lo largo de la presente invención, el término "C<sub>1-30</sub>alquil", como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 30 átomos de carbono e incluye, entre otros, los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, decilo y dodecilo.

15 El término "C<sub>2-30</sub>alquénil" significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 30 átomos de carbono y que además contiene uno ó más dobles enlaces. Ejemplos incluyen entre otros etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y 1,3-butadienilo.

20 El término "C<sub>2-30</sub>alquínil" significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 30 átomos de carbono y que además contiene uno o más triples enlaces. Ejemplos incluyen entre otros etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 1,3-butadiinilo.

25 Un grupo Cy<sub>1</sub> se refiere a un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 que puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático y que está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible. Cuando Cy<sub>1</sub> es un heterociclo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Además, Cy<sub>1</sub> puede estar opcionalmente fusionado con hasta 4 anillos carbocíclicos o heterocíclicos de 5 ó 6 miembros cada uno que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o  
30 aromáticos. En caso de que el anillo fusionado sea un heterociclo, éste contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Ejemplos de Cy<sub>1</sub> incluyen entre otros fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo,

isoindolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidino y aziridino.

5 Un grupo  $C_{1-30}$ alcoxil como grupo o parte de un grupo, significa un grupo  $-OC_{1-30}$ alquilo, donde la parte  $C_{1-30}$ alquilo tiene el mismo significado descrito anteriormente. Ejemplos incluyen metoxil, etoxil, propoxil, isopropoxil, butoxil, isobutoxil, *sec*-butoxil y *tert*-butoxil.

10 Un grupo  $C_{1-30}$ alquiltionil como grupo o parte de un grupo, significa un grupo  $-SOC_{1-30}$ alquilo, donde la parte  $C_{1-30}$ alquilo tiene el mismo significado descrito anteriormente. Ejemplos incluyen metiltionil, etiltionil, propiltionil, isopropiltionil, butiltionil, isobutiltionil, *sec*-butiltionil y *tert*-butiltionil.

15 Un grupo  $C_{1-30}$ aciloxil como grupo o parte de un grupo, significa un grupo  $-COC_{1-30}$ alquilo, donde la parte  $C_{1-30}$ alquilo tiene el mismo significado descrito anteriormente. Ejemplos incluyen acetil, etanoil, propanoil y 2,2-diisopropilpentanoil.

Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

20 Un grupo trihalo $C_{1-30}$ alquil significa un grupo resultante de la sustitución de tres átomos de hidrógeno de un grupo  $C_{1-30}$ alquil por tres radicales halógeno tal y como se han definido anteriormente. Ejemplos incluyen entre otros trifluorometil, tribromometil, triclorometil, triyodometil, trifluoroetil, tribromoetil, tricloroetil, triyodoetil, tribromopropil, tricloropropil y tricyodopropil

25

Un grupo  $-NHC_{1-30}$ alquil significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo  $-NH_2$  por un grupo  $C_{1-30}$ alquilo tal y como se ha definido anteriormente. Ejemplos incluyen entre otros metilamino, etilamino, propilamino, butilamino y pentilamino.

30

$-N(C_{1-30}alquil)_2$  significa un grupo resultante de la sustitución de dos átomos de hidrógeno de un grupo  $-NH_2$  por un grupo  $C_{1-30}$ alquilo tal y como se ha definido anteriormente. Ejemplos incluyen entre otros dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, dibutilamino y diisobutilamino.

35

La expresión "opcionalmente sustituido por uno o más" significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, más preferiblemente por 1, 2 ó 3 sustituyentes y aún más preferiblemente por 1 ó 2 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de suficientes posiciones disponibles susceptibles de ser sustituidas. Si están presentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados sobre cualquier posición disponible.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula general I como se ha descrito anteriormente y otro principio activo y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El principio activo se selecciona de la lista que comprende un calcimimético, vitamina, quelante de fósforo, tiosulfato, bifosfonato, pirofosfato, citrato, un diurético, antihipertensivo y anticolesterolémico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada al fallo renal en un sujeto que padece fallo renal caracterizado porque dicho medicamento se administra en forma de liberación prolongada.

Estos compuestos, se utilizan normalmente en el tratamiento de enfermedades asociadas al daño renal. La CKD-MBD tiene siempre como problema subyacente un desajustado metabolismo del calcio y el fósforo, que provoca hipercalcemia, hiperfosfatemia, y el hueso, en gran parte formado por HAP (fosfato cálcico) llega un momento que no puede actuar como *buffer* o tampón de tal excedente de calcio y fósforo en la sangre, depositándose cristales cálcicos en diferentes tejidos y órganos del cuerpo. Por este motivo, los diferentes fármacos del párrafo anterior actúan a diferentes niveles pero con un objetivo común de ayudar a controlar el desajustado metabolismo del calcio y el fósforo.

Varios de los compuestos descritos como principios activos cambian la termodinámica del proceso de cristalización, modificando la concentración de los iones que constituyen la estructura del cristal cálcico, que es el responsable directo o indirecto de la enfermedad asociada al fallo renal. En este subgrupo están los calcimiméticos, quelantes de fósforo, tiosulfato, vitD y diuréticos.

Los calcimiméticos permiten controlar la concentración de calcio y fosfato, pues actúan regulando los niveles de PTH en sangre. Entre ellos, el cinacalcet, NPS R-467, NPS R-568, KAI-4169.

- 5 El tiosulfato es un quelante y permite reducir la concentración de calcio libre en sangre.

Con un mecanismo de acción distinto, la vitD tiene un efecto similar. La Vit D, preferentemente se selecciona de la lista calciferol, ergocalciferol (Vit D2),  
10 colecalciferol (Vit D3), doxercalciferol, paracalcitol, alfarol o alpha-calcidol, calcidiol, calcitriol, sus derivados o sales farmacéuticamente aceptables.

Los quelantes de fósforo actúan a nivel gastrointestinal, secuestrando el fosfato antes que sea absorbido y reduciendo así su concentración sistémica en sangre. Los  
15 quelantes de fósforo pueden ser metálicos o libres de metales. Entre los libres de metales destaca el sevelamer. Entre los metálicos destacan varias sales de calcio, hierro, lantano, aluminio, magnesio.

Los diuréticos tienen un impacto en la termodinámica pues al alterar el volumen  
20 cambian la concentración de calcio y fosfato. Preferentemente el diurético será una tiazida, tiazida-like (indapamida, clortalidona, metolazona...), un *loop diuretic* (bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, torsemida...), inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos osmóticos, diuréticos ahorradores de potasio... La tiazida será preferentemente clorotiazida, epitizida, bendroflumetiazida o hidroclortiazida..

25 El resto de compuestos (pirofosfato, citrato, bisfosfonatos, antihipertensivos, anticolesterolémicos, Vit B, Vit K) actúan sobre el metabolismo alterado del calcio y fosfato a nivel cinético, pues tratan de frenar el proceso de cristalización o de alteración del metabolismo óseo aumentando la cantidad de factores represores  
30 (pirofosfato, citrato, Vit B, Vit K, bisfosfonatos) o bien reducir la cantidad de factores promotores (restos necróticos o materia orgánica en el caso de los antihipertensivos o depósitos de lípidos en el caso de los anticolesterolémicos).

El bifosfonato puede contener nitrógeno o ser libre en nitrógeno. Preferentemente, se  
35 seleccionará de la lista etidronato, alendronato, risedronato, zoledronato, tiludronato,

pamidronato, monidronato, neridronato, pamidronato, olpadronato, clodronato, ibandronato.

5 El antihipertensivo será preferentemente un diurético (listados anteriormente), un bloqueador adrenérgico (beta bloqueante, alfa bloqueante, mixto), un bloqueador de los canales de calcio (dihidropiridina o no-dihidropiridina), un inhibidor de renina, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II, un antagonista de aldosterona, un vaso dilatador, un alfa-2 agonista o una vacuna para la tensión arterial.

10

El anticolesterolémico será preferentemente una estatina, un fibrato, niacina, un secuestrador de ácidos biliares, ezetimiba, lomitapida, fitosteroles o orlistat.

15 En otra realización la invención se refiere a una composición combinada que al menos comprende un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente y uno o más fármacos útiles para su uso por separado, simultáneo o secuencial en el tratamiento de pacientes con fallo renal, preferiblemente donde los fármacos útiles se seleccionan de un compuesto calcimimético, la - vitamina B, vitamina D y vitamina K, 20 quelantes de fósforo, diuréticos, u otros como bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pirofosfato, citrato, antihipertensivo, o anticolesterolémico.

25 El término “preparación combinada” o “yuxtaposición”, en esta memoria, significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan encontrarse presentes como unión, por ejemplo en una composición, de manera que pueden encontrarse disponibles para su aplicación separada o secuencial. De esta manera, la expresión “yuxtapuesta” implica que no resulta necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes

30 Esta composición farmacéutica de la invención puede comprender además uno o más excipientes.

35 El término “excipiente” hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de los elementos de la composición farmacéutica de la invención, estabiliza dichos elementos, activa o ayuda a la preparación de la composición en el sentido de darle consistencia o aportar sabores que la hagan más agradable. Así pues, los excipientes

podrían tener la función de mantener los ingredientes unidos, como por ejemplo es el caso de almidones, azúcares o celulosas, la función de endulzar, la función de colorante, la función de protección de la composición, como por ejemplo, para aislarla del aire y/o la humedad, la función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra  
5 forma de presentación, la función desintegradora para facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo.

El “vehículo farmacéuticamente aceptable”, al igual que el excipiente, es una sustancia  
10 que se emplea en la composición para diluir cualquiera de los componentes comprendidos en ella hasta un volumen o peso determinado. El vehículo farmacéuticamente aceptable es una sustancia inerte o de acción análoga a cualquiera de los elementos comprendidos en la composición farmacéutica de la presente invención. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros elementos,  
15 permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento para pacientes con fallo renal que comprende la administración en forma de liberación  
20 prolongada (non-bolus), de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente invención se entiende por “enfermedad asociada al fallo renal”, a los procesos patológicos en individuos con daño renal y de muy diversa naturaleza, y se  
25 pueden referir pero sin limitarse a cualquier patología asociada a desórdenes del Ca o del metabolismo del calcio, como por ejemplo la litiasis renal, calcificación cardiovascular, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, cáncer de hueso, podagra, tendinitis calcificante, calcinosis cutis, artritis reumatoide, enfermedad mineral del hueso, osteomalacia, hueso adinámico, calcifilaxis.

30 Otras enfermedades asociadas al fallo renal pueden ser de tipo cardiovascular, como por ejemplo, pero sin limitarse a, enfermedades coronarias, insuficiencia coronaria, enfermedad cardíaca, aterosclerosis, arteriosclerosis, trombosis, hipertensión, infarto de miocardio, aneurisma, angina de pecho, enfermedad vascular periférica y  
35 enfermedad cerebrovascular. El paciente con insuficiencia renal puede sufrir in

accidente, evento o enfermedad cardiovascular (isquemia, arritmia, infarto de miocardio, ictus, ...).

5 Un concepto importante es que varios desórdenes, incluidos los listados en los párrafos anteriores, se pueden tratar previniendo, reduciendo, frenando o parando la progresión de la calcificación en presencia de uremia. La enfermedad relacionada con desórdenes del calcio o bien la calcificación que induce dicha enfermedad puede estar ya presente cuando empieza la administración, con el objetivo de reducir o parar la progresión de la enfermedad) o bien no estar todavía presente, con el objetivo de  
10 prevenir la aparición o desarrollo de la enfermedad.

En la presente invención por "fallo renal" o "insuficiencia renal" se entiende un individuo o sujeto con función renal (TFG) disminuida, en cualquiera de sus etapas 1 a 5, con insuficiencia renal aguda o con insuficiencia renal aguda-sobre-crónica.

15

En la presente invención por individuo o sujeto se entiende cualquier especie animal, incluyendo el ser humano.

En la presente invención por "liberación prolongada", liberación lenta, no bolo, no-bolus, se entiende una forma de administración que libera lentamente el compuesto en el torrente sanguíneo, lo que permite tener niveles significativos en plasma durante un período más prolongado de tiempo cuando se compara con una administración de "tipo bolus". La administración tipo bolus comprende la inyección intravenosa rápida, por ejemplo de menos de 10 segundos, o la infusión intravenosa de menos de 3  
20 minutos aproximadamente.

25

En una realización de la presente invención, la liberación prolongada permite tener unos niveles terapéuticamente adecuados en sangre durante al menos 30 minutos. En el caso de inositoles fosfato estos niveles adecuados serán preferentemente superiores a 0.15 micromolar (uM), más preferentemente superiores a 0.3 uM y aún más preferentemente superiores a 0.6 uM.

30

Los inventores han descubierto sorprendentemente, y con ensayos comparativos, que la eficacia en el tratamiento de la calcificación vascular, alcanzable en condiciones de función renal normal, desaparecía cuando los sujetos estaban sometidos a  
35 insuficiencia renal (uremia). Por consiguiente, se describe por primera vez que una

administración tipo no bolo (non-bolus), para conseguir niveles terapéuticos adecuados y mantenerlos durante un periodo de tiempo adecuado, es especialmente útil, además de que permite reducir los efectos secundarios y por tanto mejorar el perfil de seguridad del producto. Esta administración no bolo puede darse en el intervalo de 5 24 horas, preferiblemente en el intervalo de 4 horas, más preferiblemente en el intervalo de 20 minutos y aún más preferiblemente en el intervalo de 5 minutos. En cualquier caso, aunque la administración sea breve en el tiempo lo importante es que la liberación del compuesto en sangre sea prolongada en el tiempo, tipo non-bolus, y debe permitir mantener los niveles terapéuticos en sangre durante al menos 30 10 minutos, preferentemente más de 1 hora, más preferentemente más de 3 horas y aún más preferentemente durante más de 4 horas.

Un aspecto importante de la presente invención, consiste en el tratamiento de sujetos con insuficiencia renal para prevenir o tratar una enfermedad asociada con 15 desórdenes del calcio. Compuestos con enlaces C-O-P se han descrito como inhibidores de la cristalización de sales cálcicas, pero su uso en sujetos con insuficiencia renal y en una administración tipo non-bolus es nueva. Por ejemplo, el inositol hexafosfato (IP6) se ha descrito para el tratamiento de las piedras de riñón en ratas con función renal normal (F Grases, B Isern, P Sanchis, JJ Torres, A Costa-Bauzà, A. Phytate acts as an inhibitor of renal calculi. *Front Biosci* 2001;12:2580-2587), pero su efecto sobre la formación de piedras de riñón en sujetos con 20 insuficiencia renal nunca se ha demostrado, siendo este uso totalmente nuevo. Varios intentos recientes para demostrar la eficacia de estos compuestos en enfermedades relacionadas con desórdenes del calcio en presencia de uremia han fallado, conduciendo a la interpretación por parte de expertos en la materia de que estos 25 compuestos no resultan útiles para tratar estas enfermedades cuando hay insuficiencia renal.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que cuando los compuestos con 30 fórmula I con enlaces C-O-P se administran en animales con uremia, se obtienen niveles en sangre mucho más bajos y también durante un menor período de tiempo. Este hecho es totalmente contrario al entendimiento de un experto en la materia. Cuando un compuesto se administra en condiciones de insuficiencia renal, la eliminación renal de dicho compuesto se reduce, en comparación con el hecho de 35 tener función renal normal, y cuanto más severa es la disfunción renal, menor es la velocidad de eliminación de dicho compuesto. Por este motivo, un experto en la

materia esperaría que cuando un compuesto se administra a un sujeto con insuficiencia renal se obtuvieran niveles más altos del compuesto en sangre y durante un mayor periodo de tiempo, comparado con un sujeto con función renal normal.

5 Inesperadamente, los inventores descubrieron que el comportamiento de los compuestos de fórmula I es totalmente opuesto. El desarrollo reciente de las herramientas analíticas adecuadas ha permitido descubrir este sorprendente comportamiento (Perello J, Maraschiello C, Lentheric I, Mendoza P, Tur F, Tur E, Encabo M, Martin E, Benito M, Isern B. Method for the direct detection and/or  
10 quantification of at least one compound with a molecular weight of at least 200. PCT/EP2012/069878), pues los métodos anteriores no permitían cuantificar correctamente estos compuestos en matrices biológicas como la sangre.

15 Cuando un compuesto de fórmula I se administra a un sujeto, se obtienen menores niveles de este compuesto en sangre o plasma, y en algunos casos estos niveles no son detectables. Dando la misma dosis y a través de la misma ruta de administración a un sujeto con función renal normal, se obtienen niveles superiores en sangre y durante un período de tiempo más largo.

20 Los inventores descubrieron que la eliminación de estos compuestos en presencia de uremia es mucho más rápida, debido a un mayor metabolismo del compuesto. Este hecho explica que varios intentos de demostrar la eficacia de estos compuestos en presencia de uremia hayan fallado, pues el compuesto era destruido (metabolizado) rápidamente, más que en condiciones de función renal normal, y no podía ejercer su  
25 efecto terapéutico sobre el receptor y la enfermedad concreta, es decir, la mayor tasa metabólica impedía alcanzar niveles terapéuticos y mantenerlos durante el tiempo suficiente como para mostrar eficacia.

30 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención pueden ser mediante cualquier método adecuado que provoque una liberación o un efecto del tipo non-bolus, tal como infusión intravascular (por ejemplo intravenosa), otras administraciones parenterales (subcutánea, depósito subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular, intradérmica, intratecal, epidural, espinal u otras conocidas por un experto), tópica (intranadal, inhalación, intravaginal, transdérmica u otras conocidas  
35 por un experto), enteral (oral, sublingual, rectal...) preparaciones orales, raquídea, intraperitoneal u otras conocidas por un experto.

En el caso particular de la administración oral, se pueden usar tecnologías de *delivery* para conseguir mayores niveles en sangre, o bien mantenerlos durante un mayor período de tiempo, con el fin de conseguir o incrementar el efecto de liberación prolongada (non-bolus). Como ejemplos, estas tecnologías de *delivery* pueden incluir el uso de liposomas, polímeros orgánicos, formación de asociados o pares iónicos (por ejemplo sales de amonio cuaternario). Adicionalmente, las tecnologías de *delivery* puede retrasar o modular la absorción del compuesto y/o proteger dicho compuesto del metabolismo en el tracto gastrointestinal o en el primer paso hepático, antes de llegar al torrente sanguíneo y/o al receptor correspondiente, pues esto puede ayudar a mantener la exposición en el tiempo.

En el caso particular de pacientes tratados con diálisis, un método de administración muy adecuado consiste en una administración tipo non-bolus del compuesto a través de la máquina de diálisis (antes o después del filtro), en lugar de inyectar directamente el compuesto al paciente por vía intravenosa. Así, cuando la sangre sale del paciente y circula por el circuito de diálisis puede ser tratado con el compuesto y, después, cuando vuelve al cuerpo con el compuesto ya presente, se ha conseguido introducir el compuesto en la sangre de una forma que presenta una serie de ventajas.

Este método de administración fue sorprendentemente descubierto como una alternativa plausible. Un experto en la materia hubiera creído sin duda que la administración a través de la máquina de diálisis no es posible, pues estos compuestos con un peso molecular relativamente bajo se deberían perder fácilmente a través de la membrana de diálisis. Así, administrar el compuesto a través del sistema de diálisis cuando la sangre está fuera del cuerpo no sería una alternativa pues el compuesto se perdería (dializaría) al pasar a través del filtro (membrana de diálisis) antes de llegar al cuerpo del sujeto otra vez. En el caso del IP6, por ejemplo, los inventores sorprendentemente encontraron que el compuesto no se perdía, pues se descubrió que la unión a proteínas del IP6 está en el rango 70-90%, lo que significa que solamente el 10-30% del compuesto está disponible para ser dializado. Sin embargo, adicionalmente, la elevada carga negativa del compuesto crea una repulsión electrostática que evita su paso a través del filtro de forma significativa.

Adicionalmente, los inventores probaron que estos compuestos, preferiblemente inositoles fosfato, pueden quelar (secuestrar) calcio libre o iónico en el torrente sanguíneo, reduciendo su concentración, la cual es necesaria para ejercer su función

biológica. Así, la quelación de calcio es un problema cuando se alcanzan ciertos valores de concentración en sangre. Una administración del tipo non-bolus es mucho más adecuada pues evita picos de concentración y el efecto sobre la quelación del calcio se elimina.

5

Además, en el caso de pacientes de diálisis, la administración a través de la máquina de diálisis permite a la sangre equilibrarse con el líquido de diálisis antes de regresar al cuerpo; así pues, aunque el compuesto con enlaces C-O-P secuestrara calcio iónico, este hecho se compensa cuando la sangre pasa a través del filtro de diálisis, eliminando este efecto secundario y mejorando significativamente el perfil de seguridad.

El término "tratamiento" tal como se entiende en la presente invención se refiere a combatir los efectos causados como consecuencia de la enfermedad o condición patológica de interés en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano) que incluye:

- (i) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, frenar o detener su desarrollo o progresión;
- (ii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o la condición patológica o su sintomatología;
- (iii) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

En una realización de la presente invención, sorprendentemente se observa un efecto sinérgico entre un compuesto de fórmula I y otros tratamientos de la insuficiencia renal seleccionados de la lista, pues se ha observado que cuando se combina un compuesto de fórmula I junto con otro que modifica la termodinámica del proceso de formación o desarrollo de un cristal cálcico se manifiesta un efecto sinérgico. Adicionalmente, se ha observado que al combinar un compuesto de fórmula I con otro compuesto que modifica la cinética del proceso (reduciendo los factores promotores o incrementando los factores represores) también se manifiesta la sinergia.

En general la cantidad efectiva administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la severidad del trastorno tratado y del peso del afectado. Pudiendo ir desde la administración diaria a la semanal, mensual, bimensual u otras conocidas por un experto.

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 dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

### BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

10

**Figura 1.** Adsorción de IP6 a diferentes concentraciones de cristales de HAP después de 8 h de incubación a 37°C, pH 7.4.

15

**Figura 2.** Adsorción de IP6 sobre cristales de HAP. Se incubó IP6 7.6 uM en presencia de 130 mg de HAP entre 5 minutos y 8 horas a 37°C, pH 7.4.

20

**Figura 3.** Cinética de liberación del IP6 desde la superficie de la HAP. 7.6 uM de IP6 se incubaron en presencia de 130 mg HAP y se liberó el IP6 a diferentes puntos de tiempo hasta 48 horas.

**Figura 4.** Perfil PK del IP6 después de la administración s.c. de 10mg/kg en ratas normales y urémicas.

**Figura 5.** Perfil PK del IP6 después de 4h de infusión intravenosa de 10 y 50mg/kg en ratas normales y urémicas.

**Figura 6.** Contenido en calcio en (A) aorta y (B) corazón después de la administración intravenosa de IP6 en un modelo de calcificación cardiovascular en rata inducida por Vitamina D (5x75000 IU/kg). Dosis expresadas en mg/k; C = grupo control.

30

**Figura 7.** Contenido en calcio en aorta después de la administración s.c. de IP6 en un modelo de calcificación vascular en rata, inducida por vit D (3x300000 IU/kg).

**Figura 8.** (A) Progresión de la calcificación del corazón (B) Inhibición de la progresión de la calcificación después del tratamiento con IP6 s.c. 10 and 60 mg/kg durante los

35

días 5 a 14. 100000 IU/kg vitamina D se administraron diariamente durante los días 1, 2 y 3.

5 **Figura 9.** (A) Progresión de la calcificación renal (B) Inhibición de la progresión de la calcificación después del tratamiento con IP6 s.c. 10 and 60 mg/kg durante los días 5 a 14. 100000 IU/kg vitamina D se administraron diariamente durante los días 1, 2 y 3.

10 **Figura 10.** Quelación de calcio iónico por IP6. Concentraciones crecientes de IP6 se añadieron a una disolución 2.5 mM de calcio, preparada en NaCl 0.15M, pH 7.4, y se midieron los niveles de calcio iónico.

**Figura 11.** Incremento del intervalo QTc después de una administración de IP6 tipo bolus y no-bolus

15 **Figura 12.** Concentraciones de IP6 en sangre humana administrada durante 20 minutos a través del circuito de diálisis

**Figura 13.** Concentraciones de calcio iónico en sangre humana administrada durante 20 minutos con IP6 a través del circuito de diálisis

20

**Figura 14.** Sinergia entre el IP6 y el efecto del cinacalcet (A) y el sevelamer (B).

### Ejemplos

25 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad del método de tratamiento descrito.

**Ejemplo 1.** Combinación compatible de IP6 con otros tratamientos en insuficiencia renal

30 **Objetivo:** evaluar la compatibilidad del IP6 con otros tratamientos en insuficiencia renal

**Experimental:** ratas Wistar se trataron con IP6 (subcutáneo, s.c.), IP6 (s.c.) + sevelamer (oral), IP6 (s.c.) + cinacalcet (oral), IP6 (s.c.) + Vit D (s.c.), IP6 (s.c.) + tiosulfato sódico (s.c.), IP6 (s.c.) + ibandronato (s.c.).

**Resultados y discusión:** no se observa una diferencia significativa entre la administración de IP6 solo o concomitantemente con otro tratamiento. Se concluye que la administración concomitante de IP6 con otros tratamientos en insuficiencia renal no implica problemas de compatibilidad.

5

**Ejemplo 2.** Determinación *in vitro* de la afinidad del IP6 por la hidroxiapatita (HAP)

**Objetivo:** el objetivo de este estudio es analizar la afinidad del IP6 por su target, obteniendo una curva de afinidad de IP6 sobre HAP.

**Experimental:** 4 cantidades diferentes de HAP se incubaron con concentraciones crecientes de IP6 durante 4 horas a 37°C, pH 7.4 con agitación constante. Se cuantificó la cantidad total de IP6 unido sobre la superficie del *target* (HAP).

**Resultados:** se obtuvo una curva de adsorción dosis dependiente, con una saturación desde concentraciones de 7.6 uM. La máxima adsorción del IP6 sobre la superficie de la HAP varía desde los 4.8 mg adsorbidos usando 300 mg de *target*, hasta los 6.42mg usando 25 mg de HAP, y esta máxima adsorción se consigue en presencia de 7.6 uM de IP6 durante 8 horas. Para caracterizar el comportamiento de la unión del IP6, se calcularon las EC50 y E<sub>max</sub> para su adsorción sobre HAP. Esto se hizo usando un modelo de regresión no lineal (Log[agonista] vs. respuesta – Pendiente variable; GraphPad Prism software). Las EC50 calculadas fueron 0.46 uM (25 mg HAP), 0.96 uM (75 mg HAP), 1.22 uM (130mg HAP) y 2.09 uM (300 mg HAP). La Emax llega a un valor de saturación de 6.42 mg/g. Los resultados se muestran en la figura 1.

**Conclusiones:** el IP6 muestra una alta afinidad por la HAP y la adsorción sobre cristales de HAP se incrementa linealmente hasta 7.6uM de IP6, momento en que se alcanza una saturación de los puntos de adsorción sobre la superficie de la HAP.

**Ejemplo 3.** Determinación *in vitro* de la cinética de unión del IP6 sobre la HAP

**Objetivo:** analizar la velocidad de unión del IP6 sobre la HAP.

**Experimental:** se incubaron 130 mg de HAP (por triplicado) con 7.6uM de IP6, a 37°C, pH 7.4, agitación constante y durante diferentes intervalos de tiempo.

**Resultados y discusión:** se observó una rápida unión del IP6 sobre la HAP (figura 2), llegando a un máximo de adsorción después de 60 minutos. Después de 5 minutos, ya se alcanza un 80% de la unión máxima.

**Ejemplo 4.** Afinidad *in vitro* del IP6 por la HAP. Estudios de liberación

**Objetivo:** analizar la velocidad de desunión del IP6 desde la HAP.

**Experimental:** 130 mg de HAP se incubaron por triplicado con 7.6uM de IP6, a 37°C, pH 7.4, agitación constante, durante diferentes intervalos de tiempo. Posteriormente, la HAP con IP6 adsorbido se situó en una disolución libre de IP6 y la cantidad de IP6 liberado desde su superficie se evaluó a diferentes puntos de tiempo.

**Resultados y discusión:** se observe una liberación moderadamente lenta del IP6 desde la superficie de la HAP (figura 3). Después de 2 días de incubación el 80% del IP6 todavía estaba unido a la superficie de la HAP.

10 **Ejemplo 5.** Perfil farmacocinético (PK) del IP6 administrado a ratas con función renal normal y con función renal disminuida mediante administración subcutánea (s.c.).

**Objetivo:** evaluar el perfil PK en ratas con función renal normal y con insuficiencia renal.

**Experimental:** se administró una dosis única s.c. (10mg/kg) a ratas con función renal normal. Se extrajeron muestras de plasma a diferentes puntos de tiempo hasta 60 minutos. Un grupo diferente de ratas Wistar se trató durante 10 días con adenina 600mg/kg oral (p.o.) para inducir insuficiencia renal. A los días 11 y 13 se administró alpha-calcidol 300 ng/kg y el día 14 se recogieron muestras de plasma a diferentes puntos de tiempo hasta 60 minutos. Los niveles plasmáticos de IP6 se cuantificaron para ambos grupos.

20 **Resultados y discusión:** las ratas Wistar normales presentaron niveles medibles durante al menos 30 minutos, con una concentración máxima de 7.4uM a los 15 minutos desde la administración. Las ratas urémicas mostraron una exposición mucho menor, con niveles mucho menores en todos los puntos de tiempo, con una concentración máxima de 1.8uM a los 5 minutos después de la administración (figura 4). Inositoles fosfato inferiores (IP5, IP4, IP3, IP2, IP1) e inositol se hallaron como metabolitos.

25 **Conclusiones:** la exposición de IP6 en animales urémicos fue menos que en animales normales, llegando a un menor pico de concentración y durante un menor período de tiempo. Este efecto se debe a una mayor tasa metabólica en presencia de uremia.

30 **Ejemplo 6.** Perfil farmacocinético (PK) del IP6 administrado a ratas con función renal normal y con insuficiencia renal (uremia) mediante una infusión prolongada

**Objetivo:** evaluar el perfil PK del IP6 en ratas con función renal normal y con insuficiencia renal, no dializadas, mediante infusión intravenosa.

**Experimental:** se administraron diariamente ratas Wistar con función renal con dosis de 10 o 50mg/kg de IP6 mediante infusión intravenosa de 4h. El día 0, se extrajeron muestras de plasma a diferentes puntos de tiempo hasta 4 horas. A continuación, los animales se trataron durante 10 días con 600mg/kg oral (p.o.) de adenina para inducir la insuficiencia renal. A los días 11 y 13 los animales se trataron con alpha-calcidol 300ng/kg y el día 14 se tomaron muestras de plasma a diferentes puntos de tiempo hasta 4 horas. Se cuantificaron los niveles plasmáticos de IP6 en ambos grupos.

**Resultados:** las ratas normales mostraron una concentración plasmática máxima de 8.4 y 68.4 uM a 10 y 50 mg/kg respectivamente. Sin embargo, cuando las ratas se hicieron urémicas, a 10mg/kg la concentración máxima alcanzada fue 2.8uM a los 30 minutos pero esta se redujo a 1.2uM después de 4 horas debido a la alta tasa metabólica. A 50 mg/kg, el efecto metabólico se pudo superar parcialmente, alcanzando una concentración plasmática máxima a las 4 horas de 24.6uM, sin observarse el descenso en la concentración plasmática después de los 30 minutos, y permitiendo mantener una concentración aproximadamente constante durante 3 horas (desde la hora 1 a la 4) (figura 5). Aunque la concentración plasmática final fue menor que en las ratas normales, la exposición es significativa y potencialmente suficiente para ser eficaz, como se explica en ejemplos posteriores.

**Conclusiones:** la exposición de IP6 en animales urémicos fue menor que en animales normales, llegando a una concentración menor después de 4 horas. Sin embargo, si la dosis es suficientemente alta, la infusión prolongada permite alcanzar niveles significativos durante un período de tiempo prolongado, superando parcialmente el efecto de la elevada tasa metabólica.

**Ejemplo 7.** Eficacia del IP6 en enfermedades relacionadas con el calcio en animales con función renal normal

**7a.** Inhibición de la calcificación cardiovascular inducida por Vit D-(75000 IU/kg x 5) mediante administración intravenosa de IP6

**Objetivo:** evaluar la eficacia del IP6 intravenoso en la inhibición de la calcificación cardiovascular en ratas inducida por vitamina D.

**Experimental:** ratas macho Sprague Dawley (SD) se dividieron en 7 grupos, y se administró diariamente por vía intravenosa IP6 durante 14 días a las dosis de 0, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5 and 10 mg/kg. La calcificación se indujo mediante administración oral de

75000 IU/kg de vitamina D desde los días 3 a 7 de tratamiento. Se recogieron muestras El día 14 se recogieron las aortas y corazones de los animales para cuantificar la calcificación.

5 **Resultados y discusión:** la administración de vitamina D indujo un marcado incremento de la calcificación en aorta y corazón. La administración intravenosa de IP6 de 0.05 a 0.5 mg/kg no afectó el contenido mineral en aorta y corazón. Sin embargo, la administración de dosis entre 1 y 10mg/kg redujo la calcificación en ambos tejidos, alcanzando un 60% en aorta y un 68% en corazón (figura 6).

10 **7.b.** Inhibición de la calcificación cardiovascular inducida por Vit D-(300000 IU/kg x3) mediante IP6 s.c.

**Objetivo:** evaluar la eficacia del IP6 s.c. para inhibir la calcificación cardiovascular inducida por Vit D en ratas.

15 **Experimental:** ratas macho SD se dividieron en 9 grupos. 2 de ellos recibieron suero (grupos sham y control) s.c. 2ml/kg; 6 grupos recibieron IP6 s.c. a dosis de 0.1, 1, 10, 60 and 100 mg/kg (2ml/kg) y otro 35mg/kg s.c. de pirofosfato sódico, PPI (2ml/kg). 1 grupo fue tratado con una bomba Alzet s.c. cargada con 200mg/ml de IP6. La calcificación se indujo mediante administración oral de 300000 IU/kg de vitamina D (2 mL/kg) durante 3 días, empezando el 3º día de tratamiento. El grupo sham se trató de  
20 la misma manera con suero fisiológico. Se determine el contenido en calcio en corazón, aorta y riñones después de 7 días de tratamiento.

**Resultados y discusión:** el IP6 s.c. inhibió la calcificación obteniéndose una comportamiento dosis-respuesta. La dosis mínima en producir un efecto significativo fue 10 mg/kg, causando el mismo efecto que 28 mg/kg pirofosfato, mostrando la mayor  
25 potencia del IP6. Las dosis de 60 y 100 mg/kg mostraron una eficacia del 60% aprox. El tratamiento mediante administración prolongada con las bombas alzet produjo una reducción de la calcificación del 85% (figura 7).

**Conclusiones:** el IP6 s.c. inhibe la calcificación aórtica en un modo dosis-respuesta, con una EC50 de 3.75 mg/kg, y una E<sub>max</sub> del 65.5%. El PPI presenta una buena  
30 eficacia pero a dosis superiores que el IP6. La administración de forma prolongada con bombas Alzet condujo a un incremento significativo de la eficacia.

**7.c.** Evaluación del IP6 (s.c.) sobre la progresión de la calcificación vascular inducida por vitamina D (100000 IU/kg x3) en un modelo de rata de 2 semanas.

**Objetivo:** evaluar el perfil farmacológico del IP6 en la progresión de la calcificación vascular.

**Experimental:** 48 ratas SD se trataron x3 con Vitamina D3 (s.c. 100000 IU/kg), para inducir calcificación tisular. La calcificación se dejó progresar durante 5 días, y al 5º día se inició el tratamiento con 0, 10 o 60 mg/kg IP6 s.c. hasta el día 14. Se evaluó la calcificación renal y del corazón.

**Resultados y discusión:** la calcificación tisular claramente progresó durante los días 5 a 14. El tratamiento con IP6 mostró una inhibición del 100% de la progresión de la calcificación del corazón (figura 8) y del 95% de la calcificación renal (figura 9) a la dosis más alta. Estos datos demuestran por primera vez que el IP6 puede evitar in vivo el crecimiento de calcificaciones, incluso cuando estas ya están formadas y depositadas en los tejidos.

**Ejemplo 8.** Eficacia del IP6 en desórdenes del calcio en animales con insuficiencia renal (uremia)

**8.a. Modelo de nefrectomía y administración del IP6 mediante bolus i.v.**

**Objetivo:** determinar la eficacia del IP6 intravenoso en la prevención de la calcificación tisular en un modelo de insuficiencia renal crónica (ratas 5/6 nefrectomizadas)

**Experimental:** 48 ratas SD fueron 5/6 nefrectomizadas mediante nefrectomía total lateral derecha y nefrectomía parcial de 2/3 del riñón izquierdo. 16 animales por grupo se trataron por vía intravenosa (bolus) con 2ml/kg de salino, 1mg/kg IP6 o 5mg/kg IP6. Los animales recibieron una dieta rica en fosfato (1% Ca, 1.2% P) conteniendo un 20% de lactosa. Después de 8 semanas, se recogieron la aorta, corazón y el 1/3 de riñón remanente y se determinó el contenido tisular en calcio.

**Resultados y conclusiones:** no se observó evidencia de inhibición de la calcificación cuando los animales se trataron con IP6. Aunque el modelo presenta una elevada variabilidad, pues solamente un pequeño % de los animales control calcificaron, y probablemente el procedimiento quirúrgico no es muy homogéneo, la elevada tasa metabólica en los animales urémicos es la causa de la falta de eficacia.

**8.b. Modelo de adenina y administración s.c. tipo bolus**

**Objetivo:** determinar la eficacia del IP6 en la prevención de la calcificación tisular en un modelo animal de insuficiencia renal crónica (adenina)

**Experimental:** la IRC se indujo a 4 grupos (n=12) de ratas Wistar macho mediante un tratamiento de 10 días con adenina oral (p.o.) diaria (600mg/kg/day). Después del  
5 tratamiento con adenina las ratas se administraron con alpha-calcidol a 300ng/kg (3x/semana, p.o.) hasta el día 28. Desde el día 0 hasta el sacrificio (día 28), los animales se trataron con 2ml/kg s.c. tipo bolus de 0, 3, 10 y 30 mg/kg IP6. En cada uno de los tratamientos, 3 animales adicionales se incluyeron para evaluar la PL del IP6. Después de 28 días, se recogieron las aortas, corazón y riñón derecho y se  
10 determinó el contenido tisular en calcio.

**Resultados y conclusiones:** no se observe evidencia de inhibición de la calcificación en ninguno de los tejidos. Aunque el modelo es reproducible y con una calcificación tisular consistente, la elevada tasa metabólica del IP6 en los animales urémicos es la causa de la falta de eficacia.

15

### **8.c. Modelo de adenina y administración intravascular tipo non-bolus**

**Objetivo:** determinar la eficacia del IP6 en una administración tipo non-bolus en la prevención de la calcificación tisular en animales urémicos.

**Experimental:** se indujo IRC en 2 grupos (n=12) de ratas Wistar macho mediante  
20 macho mediante un tratamiento de 10 días con adenina oral (p.o.) diaria (600mg/kg/día). Después del tratamiento con adenina las ratas se administraron con alpha-calcidol a 300ng/kg (3x/semana, p.o.) hasta el día 28. Desde el día 0 hasta el sacrificio (día 28), los animales se trataron con una infusión intravascular de 4 horas con salino o con 50mg/kg de IP6. Después de 28 días, se recogieron las aortas y  
25 corazón y se determinó el contenido tisular en calcio.

**Resultados y conclusiones:** el tratamiento con IP6 condujo a una reducción del 80 y 85% de la calcificación mediana en la aorta y corazón respectivamente. A pesar de la elevada tasa metabólica, la cual redujo, al final del experimento, un 90% los niveles plasmáticos de IP6, la administración prolongada tipo non-bolus permitió compensar el  
30 efecto metabólico y probar por primera vez la eficacia del IP6 en una enfermedad del calcio en condiciones de uremia.

### **Ejemplo 9. Quelación del calcio por IP6 *in vitro***

**Objetivo:** evaluar el potencial del IP6 para quelar calcio iónico.

**Experimental:** una disolución 2.5 mM de calcio preparado en NaCl 0.15 M, pH 7.40, se pipeteó con concentraciones crecientes de IP6. La cantidad de calcio iónico libre se midió potenciométricamente usando un electrodo selectivo de calcio y un potenciómetro.

5 **Resultados y conclusiones:** el IP6 muestra una capacidad para quelar significativamente calcio iónico desde 379 uM. La representación semilogarítmica de la curva dosis-respuesta (figura 10) muestra un perfil de una sigmoidea, saturándose a 3788 uM y con una  $EC_{50}$  de 539 uM. Estos resultados se muestran en la figura 10. Esta concentración es consistente con los niveles observados en los estudios *in vivo* y  
10 explica que los efectos secundarios del IP6 están relacionados con la hipocalcemia (quelación de calcio iónico).

**Ejemplo 10.** Quelación de calcio por IP6 *in vivo*

15 **10.1.** Efectos del IP6 sobre la función cardiovascular después de una infusión intravascular de 2 horas en perros conscientes por telemetría

**Objetivo:** determinar los efectos del IP6 en una administración tipo non-bolus sobre el electrocardiograma (ECG) y sobre las concentraciones de calcio sérico iónico.

**Experimental:** 4 perros macho se trataron por infusión durante 2h con 3, 10 y 30 mg/kg de IP6 en un diseño *Latin square*. Se dejó una semana de blanqueo entre dosis.  
20 Se recogieron los ECGs usando equipos de telemetría 1h y 20 minutos antes de la infusión y 5, 15, 30, 45 minutos, 1, 2, 6 and 24 h después de la infusión. En una segunda etapa se tomaron muestras de sangre para PK, para las mismas dosis, 20 minutos antes de la infusión y 5, 15, 30 minutos y 1, 1.5, 2, 3 y 6 horas después de la infusión. En este caso, se dejaron 2 días de blanqueo entre las diferentes dosis.  
25 También se midieron el calcio total y libre en muestras de sangre.

**Resultados:** el estado de salud, peso, función cardio-respiratoria, ECG, temperatura corporal y el potasio total y libre en sangre no se vieron relevantemente afectado por la infusión de 2h de IP6 para ninguna de las dosis. Las concentraciones medias de calcio iónico en sangre tampoco. Los niveles máximos de IP6 que se hallaron fueron 27, 150 y 482 uM para 3, 10 y 30mg/kg respectivamente.  
30

**Conclusiones:** la infusión de 2h de IP6 a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg no presenta efectos negativos sobre los perros en las condiciones experimentales descritas.

**10.2.** Efectos del IP6 sobre la función cardiovascular después de una administración intravenosa tipo bolus en perros conscientes por telemetría

**Objetivo:** examinar los efectos de una administración tipo bolus de IP6 sobre el calcio sérico iónico, ECG y signos clínicos en perros.

5 **Experimental:** 4 perros macho, 2 por dosis, se inyectaron con 10, 15 y 30 mg/kg. Dos días de blanqueo se introdujeron entre dosis diferentes. Los ECGs se registraron usando equipos de telemetría. En días diferentes a las medidas de ECG se determinaron las concentraciones de calcio iónico en sangre.

**Resultados y conclusiones:** el IP6 a dosis de 10 mg/kg no produce efectos significantes sobre los parámetros del ECG y las concentraciones de calcio iónico. Desde 15 mg/kg se observa ligera taquicardia y prolongación del intervalo QTc, siendo significativas a partir de 30 mg/kg (figura 11). Este efecto correlaciona con un descenso del 30% del calcio iónico. La hipocalcemia es la causa de la prolongación del intervalo QTc. Estos datos conjuntamente con los de la infusión de 2h del ejemplo anterior confirman que el IP6 afecta la hipocalcemia y la prolongación del intervalo QTc en función de la concentración pico plasmática de IP6, pues este puede quelar el calcio iónico. Este efecto se puede corregir incrementando el periodo de administración, mediante una administración del tipo no-bolus.

#### 20 **Ejemplo 11. Administración de IP6 a través del sistema de diálisis**

**Objetivo:** establecer la dializabilidad del IP6 en sangre humana usando un sistema real de diálisis y su efecto sobre la quelación del calcio.

**Experimental:** 1 litro de sangre humana obtenida de pacientes de sangrías terapéuticas se introdujo en un recipiente formando un circuito cerrado de diálisis para simular una diálisis real. Se desarrollaron 2 experimentos (administración pre y post dializador, ambos en modo bypass y diálisis) administrando el IP6 durante 20 minutos en la sangre humana cuando está fuera del recipiente (que simula el cuerpo del animal o persona) y circulando a través del circuito de diálisis. El recipiente con 1 litro de sangre completa a temperatura controlada de 37°C se conecta a la máquina de diálisis formando un circuito cerrado. La máquina de diálisis se conectará durante 1 hora (flujo del líquido de diálisis 500 ml/min y flujo de sangre 350 ml/min). Se recogen muestras de sangre a diferentes tiempos para determinar los niveles de IP6 y calcio iónico.

**Resultados y conclusiones:** el IP6 administrado durante 20 minutos a través de la línea de diálisis usando un equipo estándar de diálisis, simulando el procedimiento

clínico estándar, muestra que el IP6 no se pierde a través de la membrana de diálisis (figura 12).

5 Adicionalmente, se confirma que el IP6 quela (secuestra) calcio libre (máquina en modo bypass) pero cuando la máquina de diálisis se pone en modo diálisis este efecto negativo de quelación se soluciona pues se restablecen los niveles de calcio iónico por el aporte de calcio a través del líquido de diálisis (figura 13), lo cual permite establecer para el IP6 este nuevo modo de administración tipo non-bolus o de liberación prolongada, a través del sistema de diálisis, que es adecuado para la eficacia del producto, como se ha explicado en ejemplos anteriores, además de mejorar el perfil de seguridad.

#### **Ejemplo 12. Efecto sinérgico del IP6 con otros tratamientos de la insuficiencia renal.**

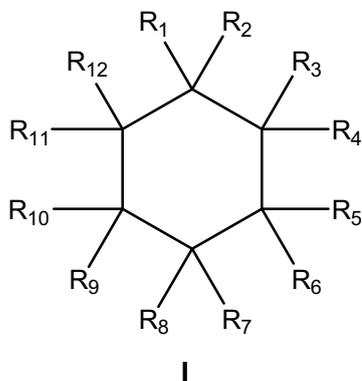
15 **Objetivo:** evaluar la potencial sinergia entre los efectos del IP6 y los efectos de otros tratamientos de la insuficiencia renal.

**Experimental:** la hidroxiapatita (HAP) se hizo cristalizar mezclando concentraciones adecuadas de calcio y fosfato a pH = 7.4. El efecto del cinacalcet y el sevelamer se simuló modificando adecuadamente las concentraciones de calcio y fosfato. El periodo de inducción (tiempo requerido para que se inicie la cristalización de HAP) se registró como señal analítica.

20 **Resultados y discusión:** el periodo de inducción del experimento control fueron 8 minutos. Cuando se añade IP6 el tiempo de inducción se incrementó progresivamente hasta 28 minutos para la concentración de 11.4 uM. Seguidamente, el IP6 a varias concentraciones en el rango 0-11.4 uM se combinó con una concentración constante simulada de cinacalcet y sevelamer, modificando adecuadamente las concentraciones de calcio y fosfato. El tiempo de inducción (sin IP6) fue de 14 y 15 minutos respectivamente cuando se simuló el efecto del cinacalcet y del sevelamer. Entonces, cuando se añadió el IP6 se descubrió un claro efecto sinérgico, como puede observarse en la figura 14.

## REIVINDICACIONES

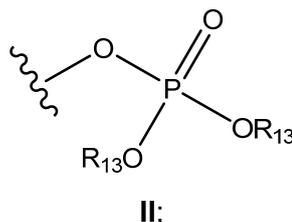
1.- Uso de al menos un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

donde:

cada  $R_1$  a  $R_{12}$  independientemente representa H, -X, -OX, -NHX, -NX<sub>2</sub>, -SX, -OSO<sub>3</sub>HX, -OSO<sub>3</sub>X<sub>2</sub> o un compuesto de fórmula II:



10

cada X independientemente representa H, C<sub>1-30</sub>alquil, C<sub>2-30</sub>alquenil, C<sub>2-30</sub>alquinil o Cy<sub>1</sub>, donde C<sub>1-30</sub>alquil, C<sub>2-30</sub>alquenil y C<sub>2-30</sub>alquinil están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R<sub>14</sub> y donde Cy<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido por uno o

15

más R<sub>15</sub>; Cy<sub>1</sub> representa un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros, que puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde dicho heterociclo tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, donde dicho anillo se puede unir al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible y donde Cy<sub>1</sub> está

20

opcionalmente fusionado a de 1 a 4 anillos de 5 ó 6 miembros cada uno saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, carbocíclicos o heterocíclicos, y donde dicho heterociclo fusionado puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; cada R<sub>13</sub> independientemente representa H, C<sub>1-30</sub>alquil, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-30</sub>alquil o -N(C<sub>1-30</sub>alquil)<sub>2</sub>, donde cada C<sub>1-30</sub>alquil está independientemente opcionalmente

25

sustituido por uno o más grupos halógeno, -OH, -CN y -NO<sub>2</sub>; y

cada  $R_{14}$  y  $R_{15}$  independientemente representan -OH,  $C_{1-30}$ alcoxil,  $C_{1-30}$ alquiltionil,  $C_{1-30}$ aciloxil, fosfato, halógeno, trihalo $C_{1-30}$ alquil, ciano o azido, con la condición de que al menos uno de  $R_1$  a  $R_{12}$  independientemente representa un compuesto de fórmula II,

5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada al fallo renal en un sujeto que padece fallo renal caracterizado porque dicho medicamento se administra en forma de liberación prolongada.

2.- El uso según la reivindicación 1, donde:

10 cada X independientemente representa H,  $C_{1-30}$ alquil o  $Cy_1$ , donde  $C_{1-30}$ alquil está opcionalmente sustituido por uno o más  $R_{14}$  y donde  $Cy_1$  está opcionalmente sustituido por uno o más  $R_{15}$ ; y

cada  $R_{14}$  y  $R_{15}$  independientemente representan -OH,  $C_{1-30}$ alcoxil,  $C_{1-30}$ alquiltionil,  $C_{1-30}$ aciloxil, fosfato, halógeno, trihalo $C_{1-30}$ alquil, ciano o azido.

15

3.- El uso según la reivindicación 1, donde:

cada X representa H,  $C_{1-30}$ alquil o  $Cy_1$ .

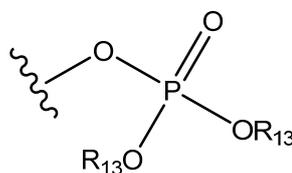
4.- El uso según la reivindicación 1, donde:

20 cada X representa H.

5.- El uso según la reivindicación 1, donde:

Al menos uno de los radicales  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_9$  o  $R_{11}$  independientemente representan un compuesto de fórmula II:

25



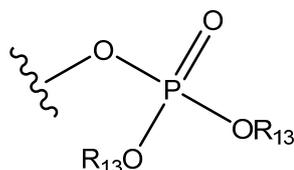
II;

donde cada  $R_{13}$  independientemente representa H,  $C_{1-30}$ alquil,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-30}$ alquil o  $-N(C_{1-30}alquil)_2$ , donde cada  $C_{1-30}$ alquil está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, -OH, -CN y  $-NO_2$ ; y

30  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$  y  $R_{12}$  independientemente representan H.

6.- El uso según la reivindicación 1, donde:

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> independientemente representan un compuesto de fórmula II:



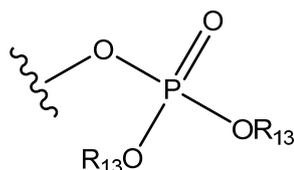
II;

5 cada R<sub>13</sub> independientemente representa H o C<sub>1-30</sub>alquil, donde cada C<sub>1-30</sub>alquil está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, -OH, -CN y -NO<sub>2</sub>; y

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>12</sub> independientemente representan H.

7.- El uso de tratamiento según la reivindicación 1, donde:

10 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> independientemente representan un compuesto de fórmula II:



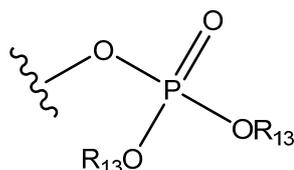
II;

15 cada R<sub>13</sub> independientemente representa H o C<sub>1-30</sub>alquil; y

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>12</sub> independientemente representan H.

8.- El uso de tratamiento según la reivindicación 1, donde:

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> independientemente representan un compuesto de fórmula II:



II;

20 cada R<sub>13</sub> independientemente representa H; y

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>12</sub> independientemente representan H.

9.- El uso de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula general I como se ha descrito en las reivindicaciones 1 a 8 y otro principio activo para  
25 la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una

enfermedad asociada al fallo renal en un sujeto que padece fallo renal caracterizado porque dicho medicamento se administra en forma de liberación prolongada.

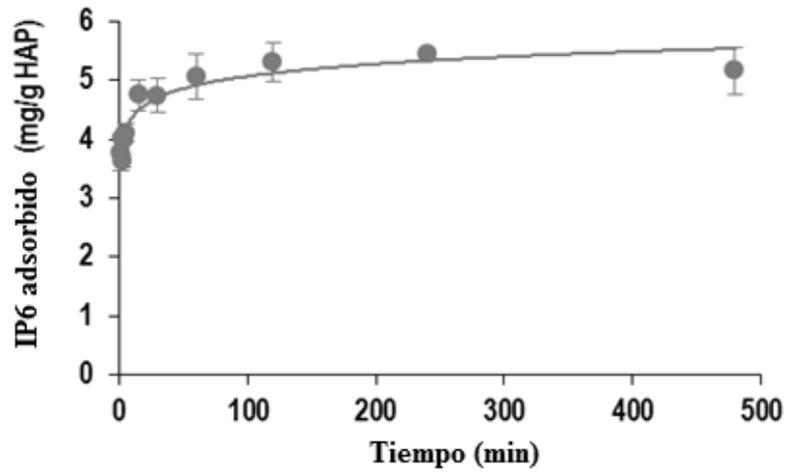
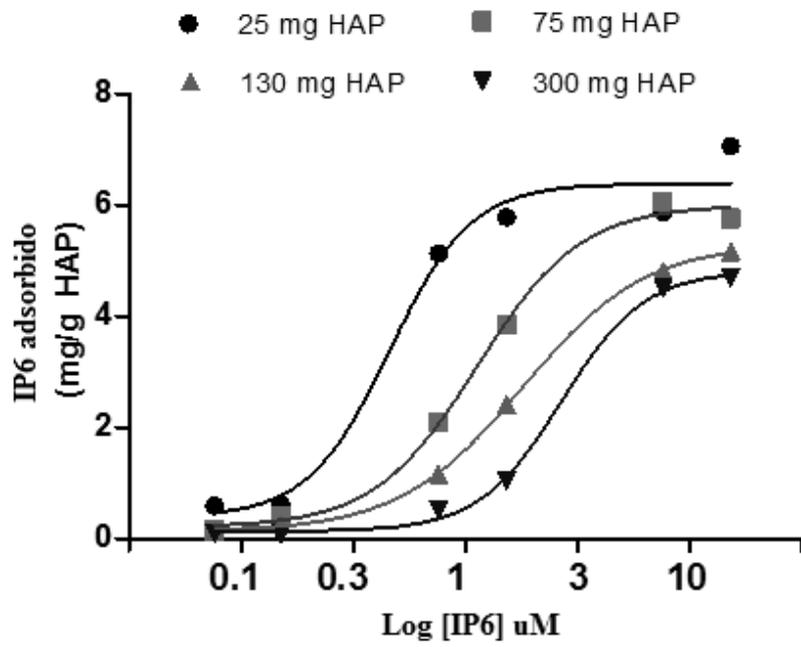
5 10.- El uso de una composición según la reivindicación 9, donde el principio activo se selecciona de la lista que comprende un calcimimético, vitamina, quelante de fosforo, tiosulfato, bifosfonato, pirofosfato, citrato, un diurético, antihipertensivo y anticolesterolémico.

10 11.- El uso de una preparación combinada que comprende al menos un compuesto de fórmula general I como se ha descrito en las reivindicaciones 1 a 8 y un compuesto seleccionado de la lista que comprende un calcimimético, vitamina B, vitamina D o vitamina K, quelante de fosforo, tiosulfato, bifosfonato, pirofosfato, citrato, un diurético, antihipertensivo y anticolesterolémico, por separado, simultáneo o secuencial, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad  
15 asociada al fallo renal en un sujeto que padece fallo renal

12.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde las enfermedades asociada al daño renal son enfermedades relacionadas con desordenes del calcio.

20 13.- El uso según la reivindicación anterior, donde las enfermedades relacionadas con desordenes del calcio se seleccionan de la lista que comprende litiasis renal, calcificación cardiovascular, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, cáncer de hueso, podagra, tendinitis calcificante, calcinosis cutis, artritis reumatoide, enfermedad mineral del hueso, osteomalacia, hueso adinámico, calcifilaxis y enfermedades  
25 cardiovasculares.

14.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el medicamento se encuentra en una forma adecuada para su administración, parenteral, tópica o enteral.



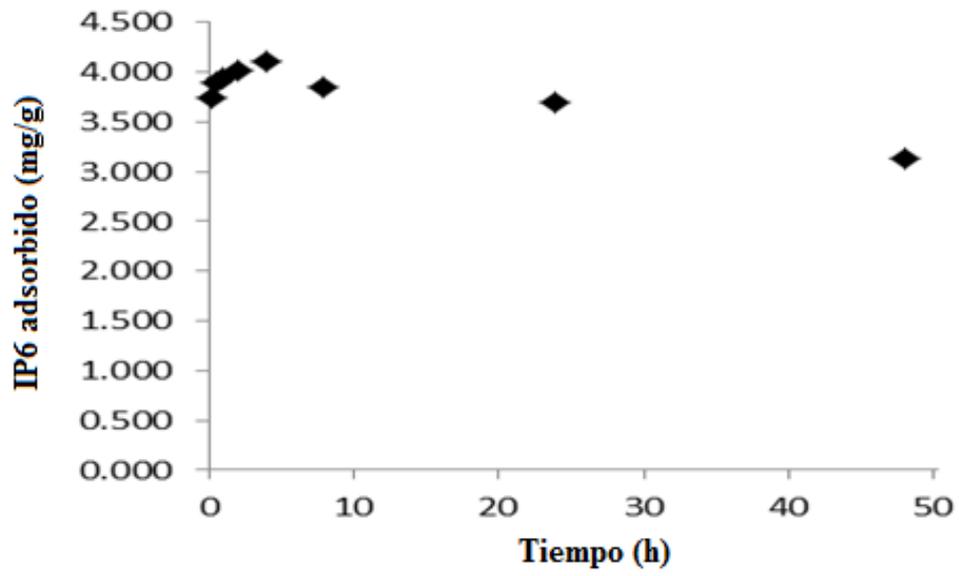


Figura 3

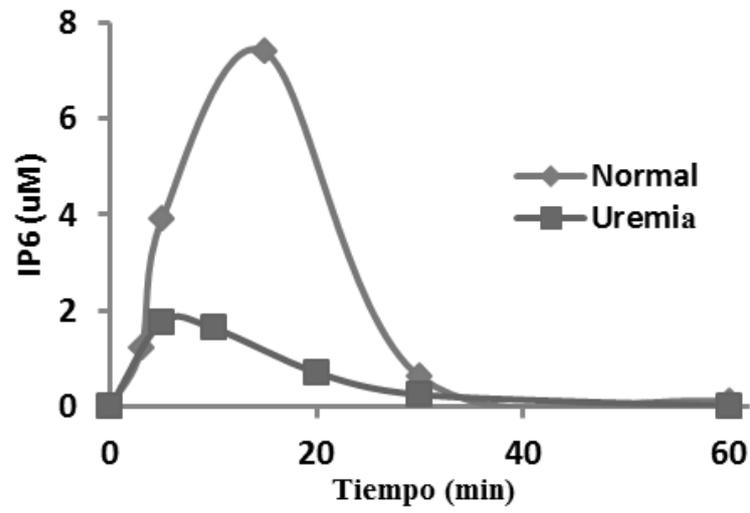
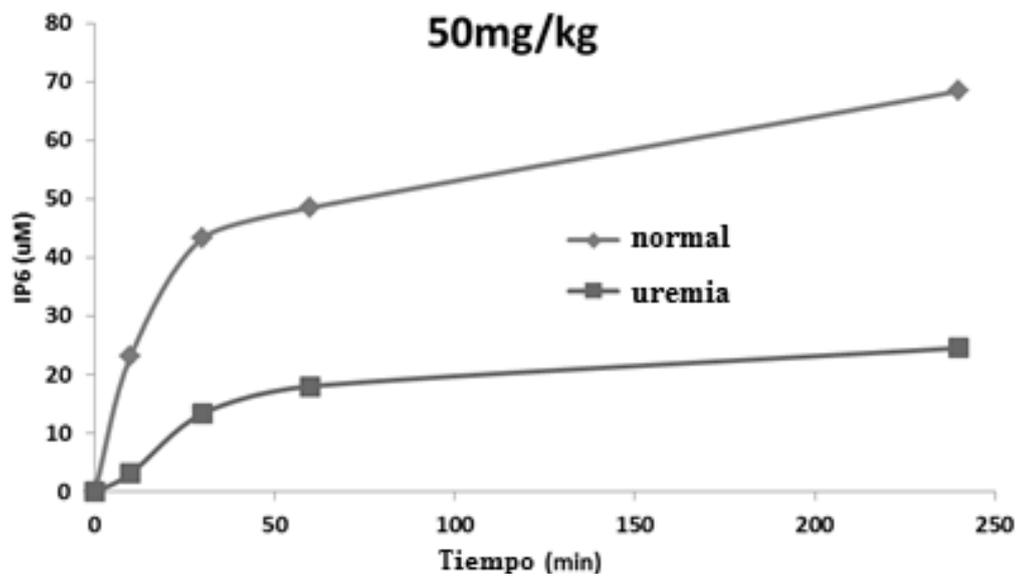
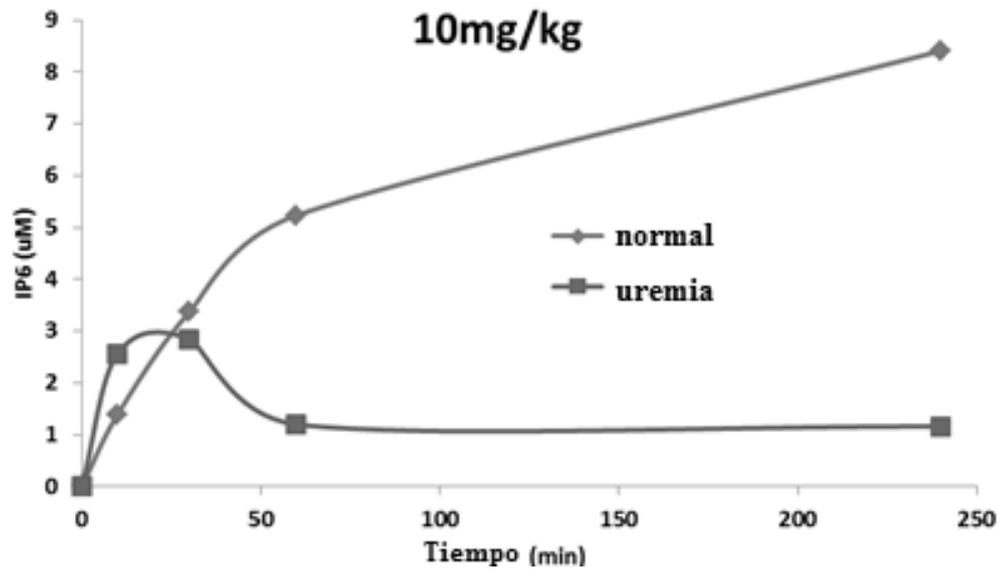
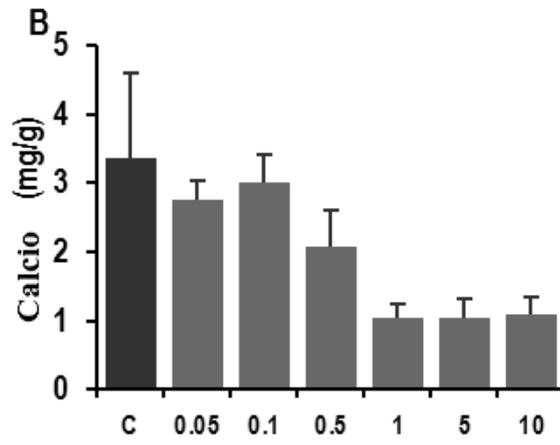
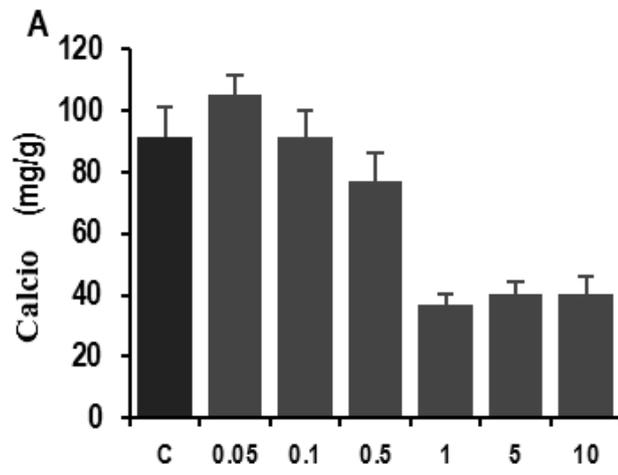


Figura 4



Figuras 5



**Figuras 6**

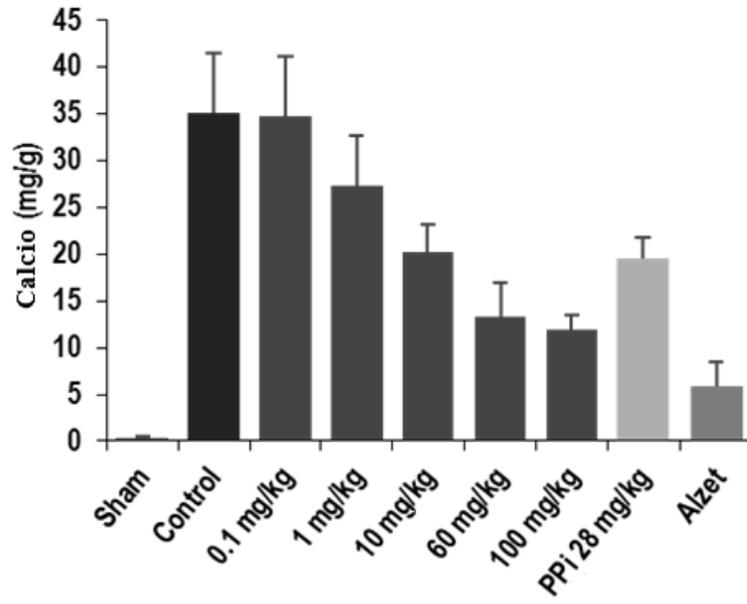
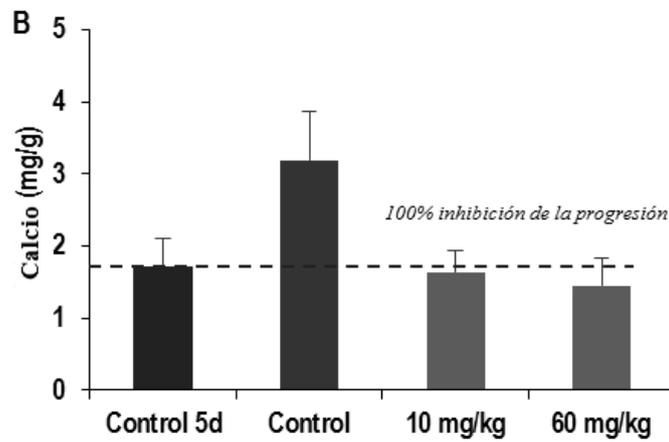
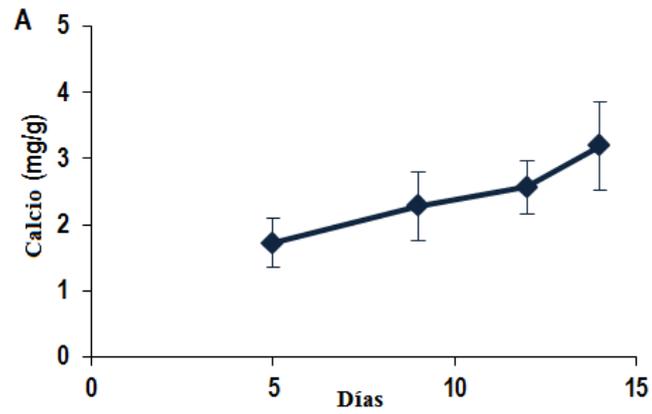


Figura 7



Figuras 8

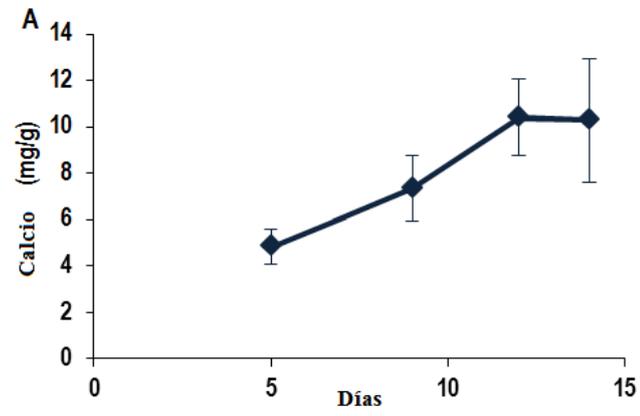


Figura 9

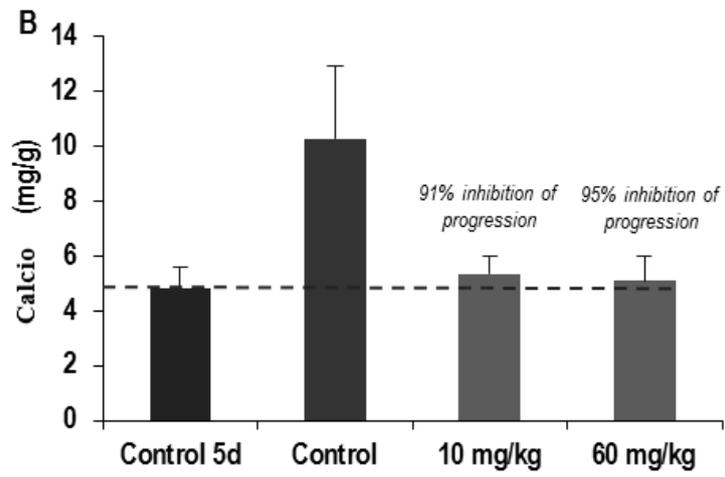


Figura 9

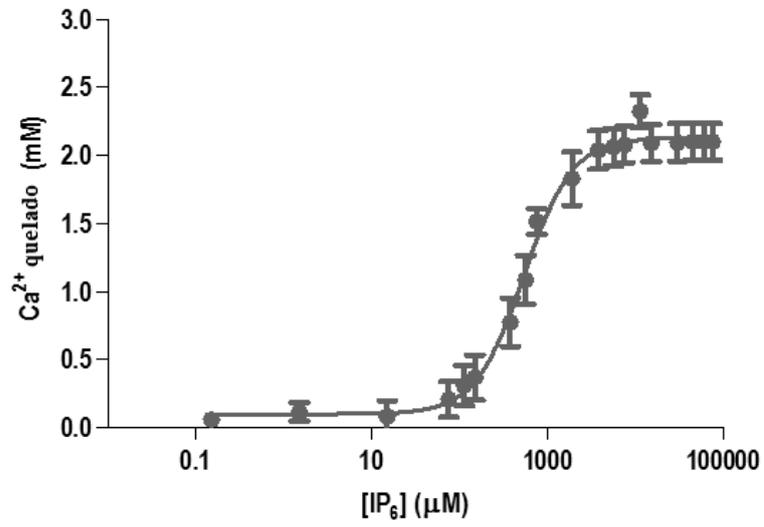


Figura 10

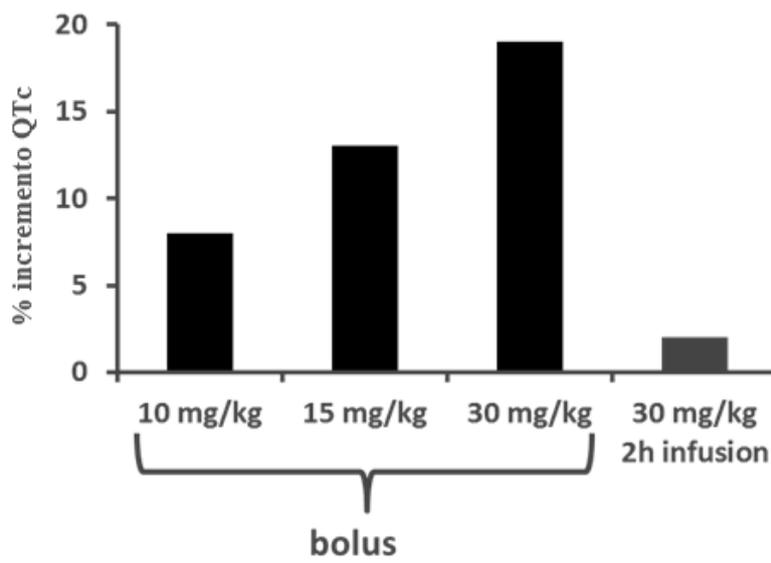


Figura 11

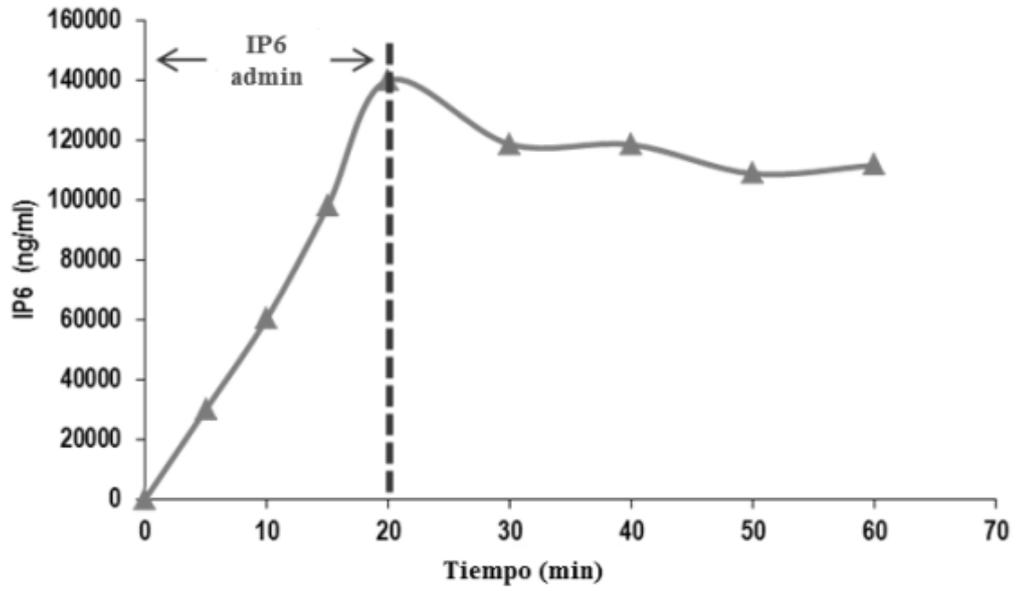


Figura 12

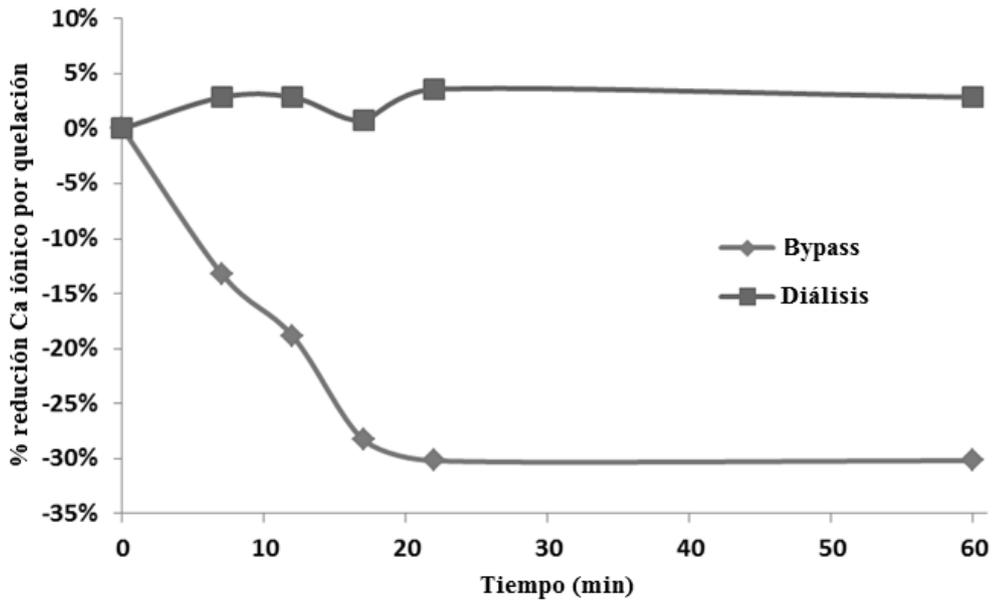


Figura 13

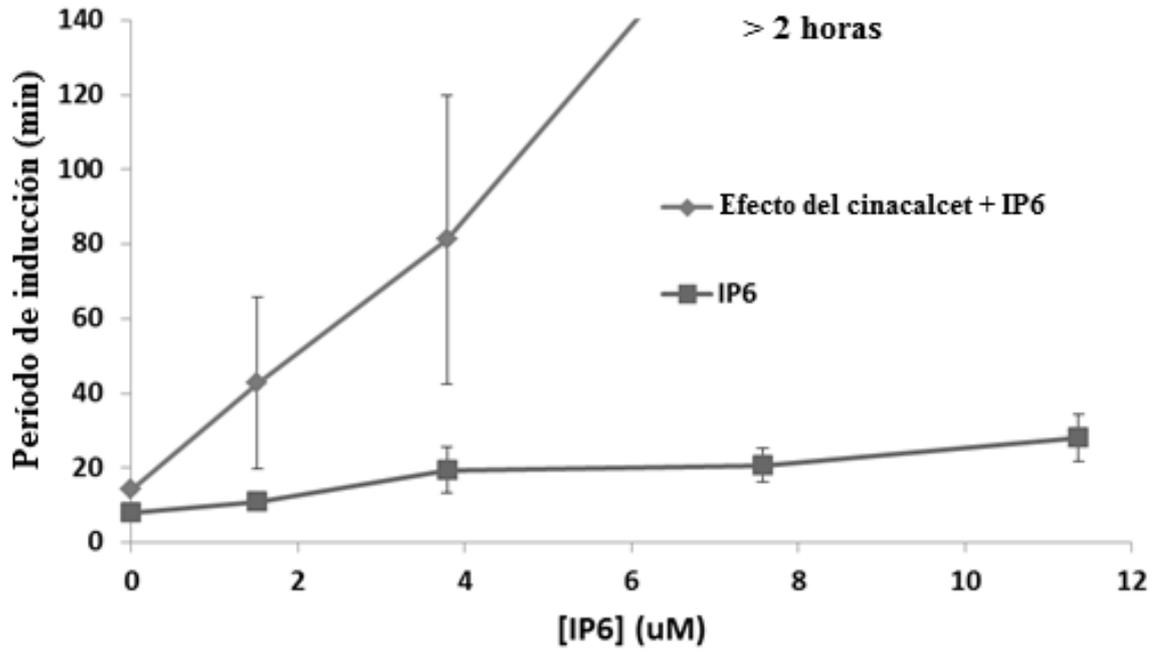


Figura 14A

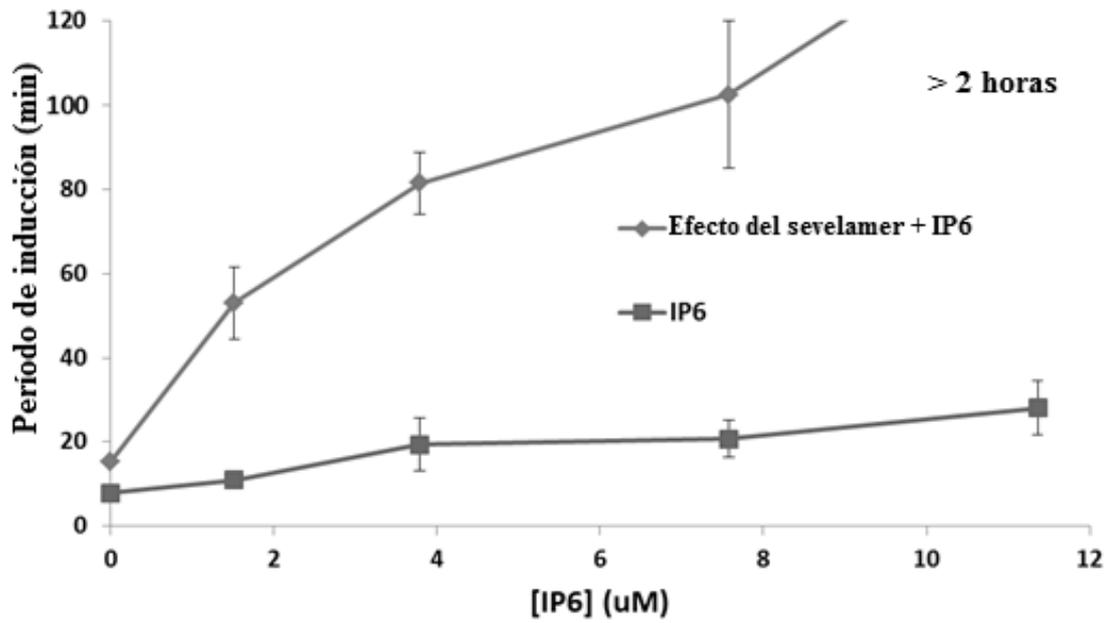


Figura 14B