

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 999 644**

51 Int. Cl.:

A61K 31/164 (2006.01)

A61K 36/47 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2020** **PCT/IB2020/054093**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2020** **WO20222166**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2020** **E 20730717 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2024** **EP 3962471**

54 Título: **Composición para la prevención y el tratamiento de cálculos urinarios**

30 Prioridad:

02.05.2019 IT 201900006486

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

26.02.2025

73 Titular/es:

NEILOS S.R.L. (100.00%)

Via Bagnulo,95

80063 Piano di Sorrento (NA), IT

72 Inventor/es:

DI MAIO, UMBERTO

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 999 644 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición para la prevención y el tratamiento de cálculos urinarios

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición para la prevención y/o tratamiento de la sintomatología de los cálculos urinarios.

10 Estado de la técnica

Los cálculos urinarios o nefrolitiasis o urolitiasis son una afección patológica caracterizada por la presencia de cálculos de diferentes tamaños en cualquier nivel del tracto urinario: cálices, pelvis, uréter, vejiga y uretra.

15 Los cálculos generalmente se forman a nivel renal y pueden migrar subsecuentemente al uréter donde, al obstaculizar el flujo de orina, provocan un dolor intenso conocido como cólico renal.

20 Las cálculos urinarios no son un trastorno que afecta solo al tracto urinario, sino que también conlleva un riesgo para todo el sistema urinario y, en particular, pueden degenerar en formas crónicas conocidas como enfermedad renal crónica (o CKD).

Algunas formas de nefrolitiasis, si no se tratan adecuadamente, pueden conducir a una insuficiencia renal avanzada tanto debido a posibles complicaciones (por ejemplo, en cálculos infectados), como a las enfermedades subyacentes que son la causa de estas (por ejemplo, cistinuria o hipoxaluria primitiva o hiperparatiroidismo).

25 La epidemiología de los cálculos urinarios depende estrictamente de factores geográficos; dichas diferencias están relacionadas con la raza, la dieta y los factores climáticos. En las naciones con un avance socioeconómico más avanzado, la prevalencia de cálculos urinarios varía entre el 4 % y el 20 %, para una incidencia anual de hospitalizaciones que varía del 0,04 % al 0,30 %. En Italia, la prevalencia de cálculos urinarios se estima entre 6 % y 9 %, con una incidencia estimada de aproximadamente 100 000 nuevos casos/año. Los cálculos urinarios son más frecuentes en personas blancas, probablemente por razones relacionadas con los hábitos alimenticios. La relación de incidencia hombre/mujer está cerca de 2/1, probablemente también dada la función de las hormonas sexuales femeninas en la disminución de la excreción urinaria de citrato. La relación de hombres/mujeres en los casos italianos es de 1,5/1.

35 Los cálculos de oxalato de calcio son más frecuentes en sujetos más jóvenes, mientras que los cálculos mixtos y los cálculos de ácido úrico tienden a aparecer en edades más avanzadas.

40 Existen numerosas evidencias a favor de la asociación de factores familiares con el desarrollo de cálculos urinarios. La predisposición a una mayor excreción de solutos litógenos o a una mayor tendencia a la cristalización parece entrar en juego (defecto de los inhibidores/aumento de los promotores del proceso de cristalización). A veces, la familiaridad es, sin embargo, simplemente un epifenómeno de la compartición de factores dietéticos o ambientales entre los diversos miembros de una unidad familiar. Varios estudios han destacado la correlación entre la ingestión de proteínas animales y el aumento del riesgo de cálculos urinarios (relacionados con el aumento de la excreción urinaria de calcio y la disminución de la excreción de citrato).

50 Se ha demostrado la asociación entre dos medidas distintas de obesidad: IMC (índice de masa corporal) y circunferencia de la cintura y un mayor riesgo de cálculos urinarios. La ingestión de calcio y magnesio se ha correlacionado inversamente con el riesgo de cálculos (reducción de la absorción intestinal de oxalato tomado con la dieta y la consiguiente reducción de la excreción urinaria del mismo). En las regiones más cálidas (o en las temporadas más cálidas en regiones con un clima templado) existe una mayor incidencia de cálculos urinarios, en relación con el volumen urinario disminuido, secundario a la mayor transpiración cutánea. El volumen disminuido implica un aumento en la osmolaridad urinaria, un aumento en la concentración de calcio y ácido oxálico y una disminución en el pH urinario.

55 El cólico renal generalmente se determina por una distensión aguda de la vía excretora, secundaria a la obstrucción provocada por los cálculos urinarios y se asocia con una imagen sintomática bastante típica. Los cálculos renales pueden aparecer con dolor lumbar intenso, a veces asociado con la distensión del sistema urinario, aguas arriba de la cálculo, que surgen lentamente y progresivamente.

60 Los síntomas típicos de los cálculos de la vejiga se representan por la micción intermitente y dolorosa con hematuria terminal, con acentuación de la sintomatología al final de la micción. La característica distintiva de una cálculo que obstruye el uréter o la pelvis renal es un dolor intermitente intenso que se irradia desde el costado hasta la ingle o el muslo. Estos son típicamente dolores agudos que duran entre 20 y 60 minutos, causados por las contracciones peristálticas del uréter que intenta expulsar la cálculo.

El vínculo entre los sistemas urinario, genital y gastrointestinal está en la base de la irradiación del dolor en las gónadas. Los síntomas como náuseas y vómitos también son comunes. La azotemia posrenal y la hidronefrosis pueden observarse después de la obstrucción del flujo urinario en uno o ambos uréteres.

5 El cálculo urinario es un agregado sólido de varias formas y estructuras que se deposita dentro del riñón o el tracto urinario. Su formación se debe generalmente a la ruptura de un equilibrio delicado mantenido por la función renal. Los riñones, de hecho, por su función deben, por un lado, ahorrar agua, por otro lado, eliminar sustancias de diversas clases con mala solubilidad, adaptándose continuamente a diferentes situaciones de hidratación, dieta, clima, terapia farmacológica, actividad física. En condiciones fisiológicas, la formación de cálculos no se produce debido a la presencia de sustancias en la orina que evitan la precipitación y cristalización de las sales de calcio y debido al efecto de otras que se unen al calcio en complejos solubles. Estos mecanismos no siempre garantizan una protección eficaz. Si la orina se satura con compuestos insolubles, se producen cristales en una primera fase que, al agregarse, dan lugar a la cálculo.

15 Las cálculos urinarios pueden distinguirse en cálculos en fase de calcio y no calcio. Las cálculos urinarios en fase de calcio incluyen entre sus formas las causadas por precipitados de oxalato y/o fosfato de calcio, que es con mucho la forma más frecuente de cálculos urinarios (incidencia de 70-80 %). Las formas de cálculos urinarios no cálcicos están constituidas esencialmente por cálculos úricos caracterizados por la presencia de ácido úrico o urato cálcico (incidencia del 5-15%), por cálculos infecciosos, causados por estruvita (fosfato-amonio-magnesio), estruvita y carbonato de apatita o urato de amonio y fosfato cálcico (incidencia del 10-15%) y por cálculos de cistina, causados por cistina (incidencia del 1-2%).

25 El diagnóstico inicial de los cálculos urinarios se basa en una recopilación detallada de datos anamnésticos para hacer evidentes todos los factores de riesgo relacionados con la formación de cálculos y las complicaciones derivadas de la urolitiasis. Entre los factores de riesgo a incluir se encuentran sin duda:

- Cualquier familiaridad;
- Patologías urológicas concomitantes tales como divertículo calicial, riñón de esponja medular, quiste renal, duplicidad uretral, estenosis uretral, riñón en herradura, estenosis de la unión pélvico-uretral, ureteroceles, tuberculosis urinaria;
- Enfermedades no urológicas que pueden causar cálculos urinarios tales como enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y rectocolitis) e hipoparatiroidismo;
- Uso de fármacos que pueden inducir la formación de cálculos: entre estos hay fármacos que no son muy solubles que cristalizan en la orina tales como sulfonamidas, cefalosporinas, quinolonas, antrafenina, hidróxido de aluminio, floctafenina, triamtereno, sulfasalazina, guaiafenasina; fármacos con efecto metabólico tales como inhibidores de la anhidrasa carbónica, furosemida, hidróxido de magnesio, nimesulida, laxantes, alopurinol, bicarbonato de sodio o potasio;
- Estilo de vida: obesidad, estilo de vida sedentario, actividad laboral prolongada, reducción de la ingesta de calcio, reducción de la frecuencia de la ingesta de agua y aumento de la transpiración cutánea.

45 El proceso diagnóstico de los cálculos urinarios incluye sin duda un examen objetivo del estado físico del paciente que ayuda a excluir todas aquellas patologías que pueden aparecer con síntomas similares a un cólico renal y, en particular, aquellas que pueden poner en peligro la vida del paciente. Además, el análisis de orina permite detectar parámetros que pueden ser de ayuda para una primera orientación en el diagnóstico de cálculos del tracto urinario. Las dosis de creatinina, proteína C-reactiva, recuento sanguíneo con fórmula, natremia y potasio en suero, calcio en suero y ácido úrico deben ser parte de la evaluación inicial del paciente que padece de cálculos urinarios, así como también el cultivo de orina con antibiograma. Además, la imagenología diagnóstica (radiografía del sistema urinario, ecografía abdominal y pélvica, ecocolordoppler, urografía, pielografía, gammagrafía renal, tomografía computarizada y resonancia magnética urografía) y diagnósticos endoscópicos más raros (ureterocistoscopia (UC) y ureterorrenoscopia (URS)), representan una ayuda válida para confirmar el diagnóstico de cálculos urinarios.

Con respecto a la terapia, existen varios fármacos que se usan para controlar el dolor en el cólico renal: AINE, opiáceos analgésicos, espasmolíticos y otros tratamientos tales como ADH, acupuntura y anestesia locorregional.

55 El uso de fármacos para acelerar el paso espontáneo de los cálculos a través del uréter se denomina "terapia expulsiva médica". Varios agentes, que incluyen los bloqueadores alfa adrenérgicos (tales como tamsulosina) y los bloqueadores de canales de calcio (tales como nifedipino), han demostrado ser eficaces para este propósito. Los bloqueadores alfa parecen tener una acción más rápida, sin embargo, parecen ser eficaces solo para cálculos de entre 4 mm y 10 mm de tamaño. Una combinación de tamsulosina y un corticoesteroide puede ser mejor que la tamsulosina sola.

Sin embargo, en la técnica se siente la necesidad de nuevas terapias que puedan usarse para prevenir y/o tratar la sintomatología de los cálculos urinarios.

65 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una nueva composición farmacéutica capaz de prevenir y/o tratar los síntomas de los cálculos urinarios.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención se logra mediante una composición de acuerdo con la reivindicación 1, mediante el uso de esta de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 6, a un suplemento alimenticio de acuerdo con la reivindicación 7, un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 8 y un alimento para fines médicos especiales de acuerdo con la reivindicación 9. Las modalidades preferidas de la invención forman el objeto de las reivindicaciones dependientes.

En particular, una composición que comprende palmitoiletanolamida y un extracto de *Phyllanthus niruri* se proporciona.

La palmitoiletanolamida (PEA), una amida del ácido palmítico con etanolamina, es una molécula que se encuentra en muchos alimentos de la dieta común, como huevos, soja, tomates, guisantes y cacahuetes. También se produce en muchas células del organismo de mamíferos y es particularmente abundante en los tejidos cerebrales. PEA y otras aciletanolamidas (NAE) se producen a partir de precursores de fosfolípidos que se encuentran en la membrana plasmática. PEA se sintetiza siguiendo estímulos capaces de evocar una respuesta inmunitaria. Parte de los mediadores lipídicos responsables de la resolución de la inflamación es un programa activo y coordinado que tiene lugar ya en las primeras horas después del inicio de la respuesta inflamatoria. Los mediadores antiinflamatorios o proresolutivos contrarrestan activamente la acción de los mediadores proinflamatorios. A nivel celular, esto da como resultado la estimulación de la fagocitosis de leucocitos apoptóticos, la promoción de la apoptosis de células dañadas hasta la neuroprotección. A nivel clínico, la acción antiinflamatoria y proresolutiva endógena da como resultado la reducción del dolor. En condiciones patológicas caracterizadas por daño celular y procesos inflamatorios, los niveles de PEA endógenos se alteran; dichas alteraciones en los niveles de PEA en las condiciones acompañadas de procesos inflamatorios sugieren que el suministro exógeno de la molécula puede favorecer y acelerar el proceso de resolución de la inflamación y la restauración de la homeostasis tisular.

Se consideró que la PEA era un endocannabinoides (eCB), ya que se propuso inicialmente como un agonista del receptor 2 cannabinoides (CB2). Actualmente, se han propuesto varios mecanismos para explicar los efectos antiinflamatorios y analgésicos del PEA, que incluyen: (i) la activación de un receptor de superficie celular (es decir, similar a CB2 o, alternativamente, el receptor huérfano GPR55) o de cualquier otra manera de un receptor nuclear de la familia de los receptores PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas); (ii) una disminución de la actividad hipermastocitaria; (iii) una acción como un compuesto de "acompañamiento", es decir, capaz de causar un aumento en la actividad de los endocannabinoides en sus receptores y/o la inhibición de la degradación de los mismos. La similitud química de PEA con el endocannabinoides anandamida y la evidencia de las interacciones entre PEA y el sistema de endocannabinoides han favorecido la realización de una serie de estudios farmacológicos, cuyos resultados confirmaron la eficacia de PEA en la promoción de los procesos de resolución de la inflamación en condiciones experimentales caracterizadas por un alto involucramiento de los mastocitos. De hecho, la creciente evidencia indica que la administración exógena de PEA tiene un papel clave en la promoción de los procesos de resolución de la inflamación, con la consiguiente reducción del dolor.

Un estudio ha demostrado que el PEA administrado por vía oral a ratas (10 mg/kg) es capaz de inhibir la desgranulación de mastocitos y la inflamación periférica, además de reducir el edema inducido por carragenano en la pata de rata, cuyos efectos se acompañan de cambios en la producción de óxido nítrico por los macrófagos y en la expresión de proteínas proinflamatorias, tales como la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Un estudio realizado en ratones mostró claramente que el PEA atenuó significativamente el grado de disfunción renal, lesiones e inflamación causadas por la lesión por isquemia-reperfusión y estos efectos positivos dependieron al menos parcialmente de la cascada de PPAR- α . En particular, el tratamiento con PEA también redujo significativamente la peroxidación lipídica y la expresión de nitrotirosina en el riñón, probablemente en parte correlacionado con el reclutamiento reducido de neutrófilos. Un estudio reúne 21 estudios clínicos, de los cuales 16 inscriben de 20 a 636 pacientes y cinco estudios son casos piloto. En estudios clínicos, el PEA se ha usado durante períodos que varían de 14 a 120 días, y las dosis varían de 300 mg a 1200 mg por día. La forma de administración de PEA fue en la mayoría de los casos en comprimidos orales, excepto para el uso ocasional de formulaciones sublinguales (paquetes) y la forma de evaluación más común fue la escala analógica visual (VAS), donde el paciente hace una evaluación subjetiva de su nivel de dolor en una línea de 10 cm donde el lado izquierdo no representa dolor y el lado derecho representa el peor dolor imaginable. Con una excepción, todos los estudios clínicos disponibles informaron una reducción significativa en la intensidad del dolor y una ausencia casi total de efectos secundarios.

Además, Iuvone y otros, Pain, (2016), vol. 157, núm. 1, páginas 80 - 91, describen el uso de palmitoiletanolamida para el tratamiento del dolor causado por la combinación de endometriosis y ureterolitiasis.

Phyllanthus niruri, conocida popularmente como "rompedor de cálculos" es una planta que pertenece a la familia Euphorbiaceae y se usa en la medicina popular brasileña para pacientes con urolitiasis. Se han identificado más de 50 compuestos en el *Phyllanthus niruri*, que incluyen alcaloides, flavonoides, lignanos y triterpenos. Entre dichas sustancias, los triterpenos han demostrado la capacidad de inhibir la citotoxicidad inducida por oxalato de calcio y de reducir la excreción de los constituyentes de la cálculo y de los marcadores de deposición de cristales en los riñones. Además, el extracto metanólico de las hojas de *Phyllanthus niruri*, que contenían sustancias tales como lignanos y filantina, mostraron actividad uricosúrica (aumento de la excreción de ácido úrico con la orina) en ratas

hiperuricémicas. Otro estudio muestra que los alcaloides extraídos de plantas del género *Phyllanthus* exhiben actividad antiespasmódica que induce la relajación del músculo liso, destacada principalmente en el tracto urinario, lo que facilitaría la eliminación de la cálculo. El efecto del extracto acuoso de *Phyllanthus niruri* sobre el proceso de cristalización del oxalato de calcio en la orina humana se ha estudiado en un modelo de precipitación *in vitro* de oxalato de calcio en orina humana. Se ha observado que la preincubación de orina humana con *Phyllanthus niruri* no inhibieron la precipitación de partículas de oxalato de calcio, pero los cristales obtenidos fueron proporcionalmente más pequeños que los de las muestras de orina sin *Phyllanthus niruri*. Además, se observó que después de 24 horas, los cristales en las orinas no tratadas formaron grandes aglomeraciones, mientras que los cristales en la orina tratada con *Phyllanthus niruri* permanecieron dispersas. Además de intervenir en la cristalización del oxalato de calcio, se observó que el extracto metanólico de *Phyllanthus niruri* mostró *in vitro* una actividad inhibitoria de la enzima xantina oxidasa, una propiedad atribuida a compuestos tales como flavonoides, polifenoles y taninos. Un *in vivo* estudio realizado en ratas albinas adultas y en ratones muestra cómo el extracto estandarizado secado por aspersión de *Phyllanthus niruri*, ejercer una acción antiinflamatoria y analgésica; en este estudio, la administración intraperitoneal a 100, 200, 800 o 1600 mg/kg del extracto de *Phyllanthus* demostró reducir la respuesta vascular en el proceso inflamatorio del edema inducido en la pata de rata por carragenano al 1 %. El mismo extracto administrado por vía oral a 100 o 200 mg/kg también inhibió la migración de leucocitos en el sitio de inflamación inducida por tioglicolato al 3 %. El mismo estudio también se jactó de los efectos analgésicos del extracto antes mencionado que, administrado por vía intraperitoneal a 100 o 200 mg/kg en ratas, mostró efectos analgésicos periféricos a través de la prueba de Randall-Sellitto y una actividad analgésica significativa a nivel central a través de la placa caliente y la prueba de sacudida de la cola. Un estudio clínico que trata sobre los efectos de *Phyllanthus niruri* administrado en forma de té, no mostró efectos adversos clínicos o bioquímicos (cardiovasculares, renales, hepáticos o neurológicos) incluso a altas dosis, con excelente tolerabilidad en voluntarios sanos. Además, el consumo de té en la misma dosis por pacientes con nefrolitiasis durante un período de 3 meses, condujo a un aumento aparente en la eliminación de cálculos en comparación con los pacientes que beben placebo. Esos resultados probablemente se han atribuido a los efectos antiespasmódicos y relajantes de *Phyllanthus niruri* en el músculo ureteral, lo que facilita la eliminación de cálculos. Otro estudio mostró que los pacientes que se sometieron a litotricia extracorpórea de ondas de choque y se trataron con *Phyllanthus niruri* durante el período de 3 meses tuvieron una menor incidencia de fragmentos residuales de cálculo, principalmente los en una posición calicial inferior en comparación con los pacientes no tratados. De acuerdo con dichos investigadores, la eficacia y la falta de eventos adversos de *Phyllanthus* ayudan a mejorar los resultados generales después de la litotricia extracorpórea con ondas de choque y esto podría ser útil como una terapia alternativa o adicional en el tratamiento de la urolitiasis.

Además, Mirian y otros, International Brazilian Journal of Urology, vol. 36, núm. 6, (2010), 657-664) describen los efectos de la planta *Phyllanthus niruri* en determinadas etapas de la formación de cálculos renales y su internalización por las células tubulares.

En una modalidad de la invención, la composición comprende de 10 a 5000 mg de palmitoiletanolamida y de 10 a 5000 mg de un extracto de *Phyllanthus niruri*, preferentemente comprende de 150 a 800 mg de palmitoiletanolamida y de 20 a 500 mg de un extracto de *Phyllanthus niruri*, comprende con mayor preferencia de 300 a 600 mg de palmitoiletanolamida y de 50 a 450 mg de un extracto de *Phyllanthus niruri*.

La composición de la invención puede usarse como medicamento. Ventajosamente, la composición puede usarse en la preparación de un suplemento alimenticio, un dispositivo médico y un alimento para fines médicos especiales.

Ventajosamente, los inventores han demostrado cómo la asociación de palmitoiletanolamida y un extracto de *Phyllanthus niruri* conduce a una acción sinérgica de los dos componentes que permite obtener simultáneamente un efecto analgésico y antiinflamatorio útil en la prevención y el tratamiento de los cálculos urinarios, que a menudo se acompaña de dolor en la región lumbar e inflamación renal debido a la obstrucción de la vía urinaria debido a la presencia de la cálculo.

Gracias a la palmitoiletanolamida, la presente invención constituye una ayuda válida para la acción analgésica, que se ejerce mediante el aumento de la actividad de los endocannabinoides en sus receptores y a través de la regulación del receptor nuclear de la familia PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas) y para la acción antiinflamatoria que ejerce el PEA mediante la disminución de la desgranulación de mastocitos. Gracias a *Phyllanthus niruri* actividades antes mencionadas se mejoran, de hecho, actúa sobre la inflamación al inhibir la migración de leucocitos y sobre el dolor gracias a su actividad antiespasmódica y relajante que en caso de cálculos hace que la expulsión sea menos dolorosa. La eficacia de la composición, objeto de la presente invención, se ha evaluado de acuerdo con protocolos experimentales conocidos por los expertos en la técnica. En particular, para la evaluación de las diversas actividades de la composición de la presente invención, *in vitro* y/o *in vivo* ensayos conocidos en la literatura científica pueden usarse.

Para demostrar la eficacia analgésica de la composición de la presente invención, particularmente interesante para la prevención y/o tratamiento de los cálculos urinarios, *in vitro* demuestran ser adecuados tales como los que usan el íleon de cobayo de Trendelenburg o el yeyuno de conejo.

Para demostrar en cambio la eficacia antiinflamatoria de la composición de la presente invención, *in vitro* ensayos que evalúan la capacidad de inhibir la liberación de citocinas inflamatorias tales como IL-1, IL-6 y TNF- α y de inhibir la expresión de enzimas tales como COX-2 y metaloproteasas-13 inducidas por IL-1 β en cultivos celulares primarios humanos resultan adecuados (por ejemplo, macrófagos, condrocitos y fibroblastos).

Otras características de la presente invención quedarán claras a partir de la siguiente descripción de algunos ejemplos meramente ilustrativos y no limitativos.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Ejemplo 1

La composición de la presente invención puede encontrarse en formas farmacéuticas para la administración oral en las que los ingredientes activos están presentes en las siguientes concentraciones:

Ejemplo 1a

Ingrediente activo	Cantidad por unidad individual
PEA	400 mg
Extracto de Phyllanthus niruri	200 mg
Forma farmacéutica: comprimidos	

Ejemplo 1b

Ingrediente activo	Cantidad
PEA	300 mg
Extracto de Phyllanthus niruri	150 mg
Forma farmacéutica: cápsulas	

Ejemplo 1c

Ingrediente activo	Cantidad
PEA	400 mg
Extracto de Phyllanthus niruri	300 mg
Forma farmacéutica: comprimido recubierto	

Ejemplo 1d

Ingrediente activo	Cantidad
PEA	600 mg
Extracto de Phyllanthus niruri	400 mg
Forma farmacéutica: sobres	

Ejemplo 1e

Ingrediente activo	Cantidad
PEA	400 mg
Extracto de Phyllanthus niruri	450 mg
Forma farmacéutica: sobres	

Ejemplo 1F

Ingrediente activo	Cantidad
PEA	300 mg
Extracto de Phyllanthus niruri	200 mg
Forma farmacéutica: sobres	

Prueba de eficacia en ratas

Un modelo *in vivo* tiene como objetivo probar la composición con respecto a su efecto antiinflamatorio que logra restaurar el daño renal inducido por la formación de cálculos.

Las ratas reclutadas se dividieron aleatoriamente en cinco grupos. El Grupo I se usó como vehículo y se mantuvo de manera regular de alimentos y agua ad libitum y recibió una solución de carboximetilcelulosa (por ejemplo, 5 ml/kg de

peso corporal). Todos los grupos restantes se trataron con compuestos capaces de acelerar la litiasis (por ejemplo, etilenglicol y cloruro de amonio) contenidos en el agua potable ad libitum durante tres días y subsecuentemente se trataron mediante la administración de solo etilenglicol u otro compuesto similar durante 25 días, para inducir la hiperoxaluria.

- 5 El Grupo II recibió simultáneamente una solución de carboximetilcelulosa y se usó como control. El grupo III recibió PEA, el grupo IV recibió un extracto de *Phyllanthus niruri* y el grupo V recibieron ambos compuestos desde el primer hasta el vigésimo octavo día de la inducción de cálculos respectivamente.
- 10 Tanto los componentes individuales como la composición de acuerdo con la invención se suspendieron en agua mediante el uso de una solución de carboximetilcelulosa u otro compuesto similar y se administraron por vía oral una vez al día (por ejemplo, 5 ml/kg de peso corporal). El tejido renal de las ratas en las que se inducen los cálculos, muestra cambios histológicos significativos con fibrosis intersticial acompañada de infiltración densa de eosinófilos, por lo tanto, una fuerte reacción inflamatoria, así como también una acumulación significativa de oxalato de calcio en
- 15 los túbulos renales, con el consiguiente aumento en el volumen urinario. Dicho modelo tiene como objetivo demostrar cómo el tratamiento con ambos compuestos puede restaurar el daño inflamatorio al tejido renal y normalizar los niveles de oxalato y calcio, significativamente en comparación con el grupo de control y los componentes individuales.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende palmitoiletanolamida y un extracto de *Phyllanthus niruri*.
- 5 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende de 10 a 5000 mg de palmitoiletanolamida y de 10 a 5000 mg de un extracto de *Phyllanthus niruri*.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque comprende de 150 a 800 mg de palmitoiletanolamida y de 20 a 500 mg de un extracto de *Phyllanthus niruri*.
- 10 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende de 300 a 600 mg de palmitoiletanolamida y de 50 a 450 mg de un extracto de *Phyllanthus niruri*.
- 15 5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el uso como medicamento.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para el uso en la prevención o el tratamiento de la sintomatología de los cálculos urinarios.
- 20 7. Suplemento alimenticio que comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
8. Dispositivo médico que comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
- 25 9. Alimento para propósitos médicos especiales que comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

30

35

40

45

50

55

60

65