"MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCIURIA Y LA NEFROLITIASIS"

SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] Esta solicitud es una solicitud de patente internacional que reivindica el beneficio de la prioridad según 35 U.S.C. § 119 (e) de la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 62/344,653, presentada el 2 de junio de 2016, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

CAMPO

[002] La presente invención se refiere a un uso de vitamina K2 para tratar o prevenir la hipercalciuria y enfermedades relacionadas y prevenir la recurrencia de cálculos renales.

ANTECEDENTES

[003] La nefrolitiasis se debe a la precipitación de agregados de cristales en el tracto urinario superior. La hipercalciuria o hipercalcinuria es la condición de calcio elevado en la orina. La hipercalciuria crónica puede conducir a nefrolitiasis, deterioro de la función, nefrocalcinosis e insuficiencia renal. Los pacientes con hipercalciuria tienen riñones que filtran niveles anormalmente altos de calcio.

[004] Alrededor del 33% de los pacientes con nefrolitiasis tienen hipercalciuria. El tratamiento estándar actual para el tratamiento de la hipercalciuria idiopática en pacientes con nefrolitiasis es la restricción de sodio y proteínas en la dieta, y el uso off-label de diuréticos tiazídicos en la prescripción. Los diuréticos tiazídicos están cargados de efectos secundarios y, por lo tanto, rara vez se prescriben. Además, cuando se prescriben, los pacientes rara vez se adhieren al tratamiento.

[005] Sería deseable tener nuevas terapias medicinales o nutricionales para la prevención de cálculos renales. También sería deseable tener nuevos tratamientos medicinales o nutricionales para la hipercalciuria.

COMPENDIO

[006] La invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de nuevas composiciones y métodos medicinales y nutricionales para el tratamiento de la hipercalciuria y la

nefrolitiasis.

[007] En particular, se identificó que la administración de vitamina K2 a sujetos humanos reduce significativamente el calcio en la orina, incluida la administración a sujetos humanos identificados como que sufren nefrolitiasis de calcio e hipercalciuria. Muchos pacientes experimentaron una disminución de más del 40% en los niveles de calcio en la orina en un mes de tratamiento de acuerdo con la presente invención. Además, la disminución en los niveles de calcio proporcionada por la administración de vitamina K2 de acuerdo con la invención puede no verse afectada significativamente por otras terapias que pueden estar dirigidas a reducir otros factores de riesgo de nefrolitiasis recurrente.

[008] De este modo, en un aspecto, se proporcionan métodos para tratar la hipercalciuria que comprenden administrar una cantidad eficaz de vitamina K2 a un sujeto. Opcionalmente, el sujeto es un mamífero.

[009] En un aspecto adicional, se proporcionan métodos para tratar la hipercalciuria y/o nefrolitiasis en un sujeto mamífero, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de vitamina K (es decir, K1 y/o K2) junto con uno o más de una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 o una sal de bicarbonato. En ciertas realizaciones, el sujeto puede estar predispuesto a nefrolitiasis. Opcionalmente, el sujeto mamífero se identifica con hipercalciuria.

[010] En un aspecto adicional, se proporcionan métodos para tratar la nefrolitiasis que comprenden administrar a un sujeto una cantidad eficaz de vitamina K (es decir, K1 y/o K2).

[011] En ciertas realizaciones de todos los métodos de tratamiento presentes, se administra una cantidad eficaz de MK4 al sujeto. En realizaciones adicionales de todos los métodos de tratamiento, se administra una cantidad eficaz de MK7 al sujeto. En realizaciones adicionales, la vitamina K1 se coadministra al sujeto.

[012] En ciertos métodos, la vitamina K2 se administra al sujeto junto con una o más de una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 o una sal de bicarbonato.

[013] En ciertos métodos, la vitamina K2 se administra junto con uno o más agentes que contienen potasio para administrar un contenido relativamente alto de potasio a un sujeto, tal como 100 mg o más de potasio al sujeto por dosis. La fuente de potasio puede ser una variedad de composiciones que contienen potasio tales como citrato de potasio y otros. Dichos métodos y composiciones relacionadas pueden ser particularmente eficaces para tratar la acidosis tubular renal, incluso con piedras asociadas.

[014] En ciertos métodos preferidos, uno o más compuestos de vitamina K se administran en ausencia sustancial de calcio, es decir, la composición o composiciones terapéuticas administradas a un sujeto estarán al menos sustancialmente libres de cualquier agente que contenga calcio, es decir, la cantidad de calcio como componente de una composición de vitamina K presente en una dosis diaria será menor que 50 mg, más típicamente menor que 40, 30, 20, 10, 5 o incluso 1 mg en una dosis diaria. Ciertas composiciones de vitamina K preferidas como se describen en la presente memoria estarán efectivamente libres de cualquier agente que contenga calcio. En los presentes métodos, un sujeto para el tratamiento se identifica y se selecciona opcionalmente para el tratamiento antes de la administración de una composición terapéutica como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, un sujeto humano puede seleccionarse para el tratamiento en función de los niveles de secreción de calcio en la orina, p. ej., seleccionar un sujeto humano que excreta más de 200 mg de calcio por un período de 24 horas y administrar a ese sujeto seleccionado una cantidad efectiva de un agente terapéutico (p. ej., vitamina K2) como se describe en la presente memoria.

[015] Además, en ciertos métodos, el sujeto tratado puede evaluarse durante el curso del tratamiento o periódicamente después del tratamiento, por ejemplo, monitoreando la secreción de calcio en la orina del sujeto junto con la administración de vitamina K (es decir, K1 y/o K2), incluida la administración posterior.

[016] Opcionalmente, la vitamina K se administra en una forma de dosificación oral. En ciertas realizaciones, la

vitamina K administrada ha sido aislada, es decir, está separada y aislada de cualquier fuente natural. La vitamina K2 administrada también puede ser derivada sintéticamente. Las formas de dosificación oral tales como tabletas y cápsulas se utilizan a menudo.

[017] En una realización, el sujeto se identifica como que padece uno o más de las siguientes: hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, hipocitraturia o hipomagnesiuria.

[018] En ciertas realizaciones, el sujeto no está recibiendo terapia anticoagulante y no padece osteoporosis o neoplasia. En realizaciones relacionadas, el sujeto no está recibiendo terapia anticoagulante y no se ha identificado que sufra o sea susceptible a osteoporosis o neoplasia.

[019] También se proporcionan composiciones terapéuticas. En un aspecto, se proporciona una composición terapéutica que incluye una cantidad eficaz de vitamina K (es decir, K1 y/o K2) en combinación con citrato de potasio, citrato de magnesio y vitamina B6. En ciertas realizaciones, la composición contiene una cantidad eficaz de MK4 y/o MK7. La composición también puede comprender opcionalmente vitamina K1.

[020] En un aspecto adicional, se proporcionan composiciones con alto contenido de potasio que comprenden vitamina K2. Dichas composiciones pueden ser útiles para el tratamiento de, entre otras, la acidosis tubular renal, incluso con piedras asociadas. Preferiblemente, las composiciones están en una forma en la que pueden administrarse convenientemente 90, 95, 99 o 100 mg o más de potasio a un sujeto humano por dosis unitaria (tal como una forma de dosificación oral, p. ej., tableta o cápsula) y/o cada día. Por ejemplo, para una forma de dosificación oral tal como una cápsula o tableta, la forma de dosificación puede contener al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99 o 100 mg de potasio para proporcionar Para una conveniente dosificación del sujeto humano. Se puede utilizar una variedad de fuentes de potasio incluyendo, por ejemplo, citrato de potasio. En aspectos particulares, se proporcionan composiciones que incluyen en formas de dosificación oral tales como tabletas o cápsulas que comprenden en cantidades de dosis

1) una cantidad eficaz de vitamina K (vitamina K1 y/o vitamina K2) y 1) citrato de potasio en una cantidad de 540 mg o mayor. En un aspecto adicional, se proporcionan composiciones que incluyen en formas de dosificación oral tales como una o más tabletas o cápsulas que comprenden en cantidades de dosificación 1) una cantidad eficaz de vitamina K2; 2) vitamina B6 en una cantidad superior a 7,5 mg; 3) citrato de magnesio en una cantidad superior a 180 mg; y 4) potasio (como en la forma de citrato de potasio) en una cantidad que no exceda de 100 o 99 mg. Las cantidades de potasio sin limitación adicional, tal como se menciona en la presente memoria, designan la cantidad de K o K + en una composición terapéutica o nutricional en lugar de la cantidad de un compuesto complejado de potasio tal como citrato de potasio. Por otro lado, si se especifica una cantidad de la forma compleja (p. ej., citrato de potasio), la cantidad se refiere a la forma compleja (p. ej., citrato de potasio) en lugar de solo la cantidad de K o K + en una composición terapéutica o nutricional.

[021] En un aspecto adicional, se proporcionan composiciones que incluyen formas de dosificación oral tales como comprimidos o cápsulas que comprenden 1) una cantidad eficaz de vitamina K2; 2) vitamina B6 en una cantidad superior a 7,5 mg; 3) citrato de magnesio en una cantidad superior a 180 mg; y 4) potasio (como en la forma de citrato de potasio) en una cantidad que no exceda de 100 o 99 mg.

[022] Además de las composiciones medicinales, las composiciones nutricionales comprenden componentes como se describe anteriormente. Así, en un aspecto, se proporciona una composición medicinal que incluye una cantidad efectiva de vitamina K (es decir, K1 y/o K2) en combinación con citrato de potasio, citrato de magnesio y vitamina B6. En ciertas realizaciones, la composición contiene una cantidad eficaz de MK4 y/o MK7. La composición también puede comprender opcionalmente vitamina K1. En un aspecto adicional, se proporcionan composiciones nutricionales que incluyen en formas de dosificación oral tales como comprimidos o cápsulas que comprenden 1) una cantidad eficaz de vitamina K2; 2) vitamina B6 en una cantidad superior a 7,5 mg; 3) citrato de magnesio en una

cantidad superior a 180 mg; y 4) potasio (como en la forma de citrato de potasio) en una cantidad que no exceda de 100 o 99 mg.

[023] Ciertas composiciones están preferiblemente en una forma de dosificación oral, tal como una cápsula o tableta. Otras formulaciones de composición también serán adecuadas, tales como un gel, polvo, líquido, suspensión o emulsión.

[024] En una realización, una composición terapéutica se envasa en un recipiente de múltiples componentes. Opcionalmente, un primer componente recipiente comprende una cantidad efectiva de vitamina K (es decir, K1 y/o K2) y un segundo componente recipiente comprende uno o más de una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 o una sal de bicarbonato. Opcionalmente, la apertura del recipiente mezcla los contenidos de los componentes primero y segundo del recipiente. El recipiente se puede adaptar a una variedad de configuraciones. Por ejemplo, el recipiente adecuadamente puede ser un sobre de múltiples componentes. Alternativamente, el recipiente puede configurarse como un vial de dosis única.

[025] En una realización adicional, la composición puede envasarse en un recipiente de múltiples componentes, donde un primer componente de envase comprende una cantidad eficaz de vitamina K (es decir, K1 y/o K2) en una o más formas de dosificación oral y una segunda el componente recipiente comprende una o más de una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 o una sal de bicarbonato en una o más formas de dosificación oral. Opcionalmente, una o más formas de dosificación oral del primer componente y una o más formas de dosificación oral del segundo componente se suministran juntas al abrir el recipiente.

[026] También se proporcionan kits que adecuadamente pueden comprender vitamina K (es decir, K1 y/o K2) e instrucciones para el uso de la vitamina K (es decir, K1 y/o K2) para el tratamiento de la hipercalciuria o nefrolitiasis o para promover la orina normal. Química y composición. Las instrucciones normalmente estarán en forma escrita, por ejemplo, como se presenta en un prospecto o en la etiqueta del producto.

El kit también puede comprender adecuadamente una o más de sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 o una sal de bicarbonato. El kit puede comprender un recipiente de múltiples componentes como se describió anteriormente, donde un primer componente de recipiente comprende una cantidad efectiva de vitamina K2 y un segundo componente de recipiente comprende uno o más de una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 o una sal de bicarbonato. El kit también puede comprender un recipiente de múltiples componentes, donde un primer componente de recipiente comprende una cantidad efectiva de vitamina K2 en una o más formas de dosificación oral y un segundo componente de recipiente comprende una o más de una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 o Una sal de bicarbonato en una o más formas de dosificación oral.

[027] Otros aspectos de la invención se describen a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

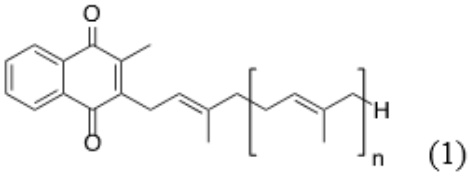
[028] En ciertos aspectos, se proporcionan métodos para disminuir el calcio en la orina en pacientes con hipercalciuria.

[029] En un aspecto, la presente invención presenta métodos para tratar o prevenir la hipercalciuria o nefrolitiasis de calcio usando un compuesto de Fórmula (1) tal como se especifica a continuación. En otro aspecto, el tratamiento de un sujeto con nefrolitiasis de calcio y uno o más de los siguientes: hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, hipocitraturia o hipomagnesiuria en necesidad puede incluir la administración de vitamina K2 en combinación o asociada con una sal de citrato, óxido de magnesio y vitamina. B6, o una sal de bicarbonato.

[030] Un compuesto usado en los métodos y composiciones de la invención puede ser uno o más seleccionados de compuestos que pertenecen a la familia de la vitamina K. Como se discutió anteriormente, se ha encontrado en la presente memoria que una o más formas de vitamina K2, como MK4 y MK7, pueden reducir de manera eficiente la excreción urinaria de calcio. El uso selectivo de un compuesto particular de vitamina K2 también puede ser ventajoso. Por ejemplo, una forma de

vitamina K2 puede ser más activa en pacientes que otra forma. Por consiguiente, un uso combinado de varios compuestos de vitamina K2 (p. ej., MK4 y MK7) puede proporcionar una eficacia mejorada.

[031] En un aspecto, los compuestos terapéuticos usados en los presentes métodos y composiciones pueden representarse por la siguiente fórmula (1).

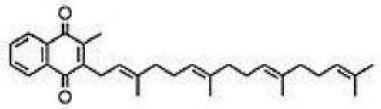


[032] donde n es un número entero que varía de 0 a 20, o de 1 a 10, o n es 3 (es decir, MK4) o 6 (es decir, MK7).

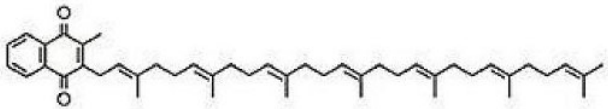
[033] El compuesto de fórmula (I) contiene cadenas C5 insaturadas y, por lo tanto, como se conoce generalmente, el compuesto anterior que comprende 2-metil-1,4-naftoquinona y cadenas C5 insaturadas se denomina vitamina K2.

[034] Mientras tanto, entre la familia de la vitamina K, la vitamina K1 contiene 2-metil-1,4-naftoquinona con una cadena lateral alifática, que se puede excluir como un compuesto representado por la fórmula (1).

[035] Según se indica, cuando n es 3, el compuesto se refiere a MK4 como se representa a continuación.



[036] Cuando n es 6, el compuesto se refiere a MK7 representado como sigue:



[037] En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede incluir una mezcla de los compuestos de fórmula (1).

[038] La vitamina K2 como se presenta en la fórmula (1) anterior, particularmente MK4, se puede producir por conversión de vitamina K1 en los testículos, el páncreas y las paredes arteriales o similares en un cuerpo. Por ejemplo, las

colas alifáticas en la vitamina K1 pueden eliminarse metabólicamente y los restos de isoprenilo insaturados pueden unirse al resto de quinona para biosintetizar la vitamina K2. Sin embargo, sin desear estar ligado a la teoría, el uso combinado de vitamina K1 puede aumentar la dosis interna de vitamina K2 a través de las vías metabólicas en el cuerpo.

[039] Por consiguiente, el compuesto de la invención puede mezclarse con vitamina K1 para mejorar la dosis metabólica o terapéutica del compuesto (vitamina K2) en un sujeto.

[040] En algunas realizaciones, como se mencionó, un compuesto de la invención se puede usar como una mezcla de compuestos presentados por la fórmula (1). En ciertas realizaciones, el compuesto puede comprender al menos MK4 o al menos MK7. En ciertas realizaciones, el compuesto puede comprender una mezcla de MK4 y MK7, sin limitaciones particulares a la proporción de mezcla. Por ejemplo, el MK4 se puede mezclar con MK7 en una relación en peso de aproximadamente 1 a 150, 1 a 100, 1 a 9, 1 a 4, 3 a 7, 2 a 3, 1 a 1, 3 a 2, 7 a 3, 4 a 1 o 9 a 1 o 100 a 1 o 150 a 1. En algunas realizaciones, debido a que MK7 tiene una vida media más larga y una mayor biodisponibilidad o bioestabilidad que MK4, se puede incluir una mayor cantidad o proporción de MK4 en el Mezcla, dentro del nivel de efecto adverso no observado (NOAEL).

[041] La dosis terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos administrados de acuerdo con la presente invención puede determinarse como una cantidad del compuesto administrado suficiente para reducir la concentración de calcio en una muestra de orina de un sujeto en aproximadamente un 5% o más, en aproximadamente 10% o más, aproximadamente 15% o más, aproximadamente 20% o más, aproximadamente 30% o más, aproximadamente 40% o más, aproximadamente 50% o más, aproximadamente 60% o más, aproximadamente 70% o más % o más, o aproximadamente 80% o más, después de la administración durante al menos 24 horas.

[042] En ciertas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz de MK4 puede ser de aproximadamente 100 mcg/kg/día, 200 mcg/kg/día, 300 mcg/kg/día, 400 mcg/kg/día, 500

mcg/kg/día, 600 mcg/kg/día, 700 mcg/kg/día, 800 mcg/kg/día, 900 mcg/kg/día, 1000 mcg/kg/día, 2 mg/kg peso corporal/día, 3 mg/kg peso corporal/día, 4 mg/kg peso corporal/día, 5 mg/kg peso corporal/día, 6 mg/kg peso corporal/día, 7 mg/kg peso corporal/día, 8 mg/kg peso corporal/día, 9 mg/kg peso corporal/día, 10 mg/kg peso corporal/día, 15 mg/kg peso corporal/día, 20 mg/kg peso corporal/día, 30 mg/kg peso corporal/día, 4 mg/kg peso corporal/día, 50 mg/kg peso corporal/día, 100 mg/kg peso corporal/día, 150 mg/kg peso corporal/día, 200 mg/kg peso corporal/día, 250 mg/kg peso corporal/día, 300 mg/kg peso corporal/día, 350 mg/kg peso corporal/día, 400 mg/kg peso corporal/día, 450 mg/kg peso corporal/día, o 500 mg/kg peso corporal/día. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente efectiva de MK4 puede determinarse a una dosis máxima donde no se encuentra el nivel de efecto adverso observado (NOAEL).

[043] En ciertas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz de MK7 puede ser de aproximadamente 1 mcg/kg/día, 2 mcg/kg/día, 3 mcg/kg/día, 4 mcg/kg/día, 5 mcg/kg/día, 6 mcg/kg/día, 7 mcg/kg/día, 8 mcg/kg/día, 9 mcg/kg/día, 10 mcg/kg/día, 15 mcg/kg/día, 20 mcg/kg/día, 30 mcg/kg/día, 40 mcg/kg/día, 50 mcg/kg/día, 60 mcg/kg/día, 70 mcg/kg/día, 80 mcg/kg/día, 90 mcg/kg/día, 100 mcg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente efectiva de MK7 puede determinarse a una dosis máxima donde no se encuentra el nivel de efecto adverso observado (NOAEL).

[044] En algunas realizaciones, uno o más compuestos de vitamina K2 se pueden mezclar con vitamina K1 para mejorar la dosis metabólica o terapéutica del compuesto en el cuerpo. La proporción de mezcla de uno o más compuestos de vitamina K2 y vitamina K1 adecuadamente puede variar ampliamente. En ciertas realizaciones, una dosis terapéuticamente efectiva de vitamina K1 en combinación con MK4 y/o MK7 puede ser de aproximadamente 1 mcg/kg/día, 2 mcg/kg/día, 3 mcg/kg/día, 4 mcg/kg/día 5 mcg/kg/día, 6 mcg/kg/día, 7 mcg/kg/día, 8 mcg/kg/día, 9 mcg/kg/día, 10 mcg/kg/día, 15 mcg/kg/día, 20 mcg/kg/día, 30 mcg/kg/día, 40 mcg/kg/día, 50 mcg/kg/día, 60 mcg/kg/día, 70 mcg/kg/día, 80 mcg/kg/día, 90

mcg/kg/día, 100 mcg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente efectiva de vitamina K1 puede determinarse a una dosis máxima donde no se encuentra el nivel de efecto adverso observado (NOAEL).

[045] En algunas realizaciones, para el uso del tratamiento de la nefrolitiasis de calcio y una cualquiera o más de las siguientes: hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, hipocitraturia o hipomagnesiuria, el compuesto se puede administrar junto con uno o más seleccionados del grupo que consiste en una sal de citrato tal como citrato de potasio, citrato de magnesio o citrato de calcio; Óxido de magnesio; vitamina B6; o una sal de bicarbonato, y combinaciones de los mismos.

[046] El sujeto a administrar con uno o más compuestos como se describe en la presente memoria es adecuadamente un mamífero, o particularmente un ser humano. En ciertas realizaciones, el sujeto o el ser humano a tratar puede sufrir de hipercalciuria. Por ejemplo, un sujeto humano puede excretar, por un período de 24 horas, más de unos 50 mg de calcio, más de unos 100 mg de calcio, más de unos 150 mg de calcio o más de unos 200 mg de calcio.

[047] Por consiguiente, en algunas realizaciones, el método para tratar la hipercalciuria puede comprender además una etapa de selección del sujeto que padece hipercalciuria, particularmente el sujeto que excreta por un período de 24 horas, mayor que aproximadamente 50 mg de calcio, mayor que aproximadamente 100 mg de calcio. calcio, mayor que aproximadamente 150 mg de calcio, mayor que aproximadamente 200 mg de calcio, o mayor que 250 mg de calcio. En ciertas realizaciones, el sujeto puede excretar aproximadamente 200 mg de calcio en un período de 24 horas.

[048] En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz del compuesto se puede administrar en combinación con tratamientos conocidos contra la nefrolitiasis, para reducir el riesgo de nefrolitiasis. Los tratamientos ejemplares contra la nefrolitiasis incluyen, p. ej., la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opcionalmente en forma de diclofenaco IM o PR, para el alivio

del dolor severo del cólico; administración de morfina parenteral (opcionalmente excluyendo petidina); administración de antieméticos y terapia de rehidratación, si es necesario; Litotricia extracorpórea por ondas de choque (ESWL); administración de terapia médica de expulsión, p. ej., bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., nifedipina) o bloqueadores alfa (p. ej., tamsulosina), que incluye opcionalmente la administración de un corticosteroide como prednisolona, opcionalmente cuando se usa un bloqueador alfa, para facilitar el paso de la piedra; y extirpación quirúrgica.

[049] La dosis terapéuticamente eficaz del compuesto se puede administrar al sujeto mediante una variedad de vías de administración. La administración oral o tópica se preferirá típicamente, aunque otros protocolos de administración también pueden utilizarse como parenteral, sublingual o a través de un reservorio implantado. En algunas realizaciones, el compuesto puede formularse para fines de administración en una cápsula, una tableta, un gel, un polvo, líquido, suspensión o emulsión.

[050] Como se discutió, también se proporcionan composiciones terapéuticas que incluyen uno o más compuestos como se describe en la presente memoria opcionalmente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[051] Como se emplea en esta memoria, el término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, estabilizador, agente dispersante, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, disolvente o encapsulante. material, involucrado en llevar o transportar un compuesto útil dentro de la invención dentro o hacia el sujeto de manera que pueda realizar su función prevista. Típicamente, tales construcciones son transportadas o transportadas desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, incluido el compuesto útil dentro de la invención, y no ser perjudicial para el sujeto. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente

aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; **agentes tensioactivos**; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; La solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

[052] En un aspecto preferido, el compuesto puede formularse para fines de administración en una cápsula, una tableta, un gel, un polvo, líquido, suspensión o emulsión; sin embargo, los métodos de administración pueden no estar particularmente limitados.

[053] En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz del compuesto puede administrarse por vía oral, parenteral, bucal, sublingual o a través de un depósito implantado.

[054] El(os) compuesto(s) se pueden incluir en un kit, recipiente, paquete o dispensador junto con las instrucciones para la administración. Por ejemplo, el kit puede contener una etiqueta del producto o un prospecto escrito que describe el uso de la composición para el tratamiento, incluida la profilaxis de la hipercalciuria y/o nefrolitiasis. Para una composición o suplemento nutricional que comprende una vitamina K como se describe en la presente memoria, la etiqueta o el inserto del producto puede divulgar adecuadamente el uso de la composición para promover la composición química y la composición química normal de la orina.

[055] En un aspecto preferido, la formulación de

la invención que comprende los compuestos de fórmula (1) se puede usar en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos o suplementos dietéticos o nutricionales y se puede administrar de forma secuencial o simultánea por cualquiera Ruta conveniente en composiciones farmacéuticas o nutricionales separadas o combinadas. Como se emplea en esta memoria, la combinación de dos o más compuestos puede referirse a una composición en la que los compuestos individuales se mezclan físicamente o en la que los compuestos individuales se separan físicamente. Un uso combinado abarca la administración de los componentes por separado para producir los efectos aditivos, complementarios o sinérgicos deseados. En ciertas realizaciones ejemplares, el compuesto y los agentes (p. ej., citrato de potasio, citrato de magnesio, óxido de magnesio, vitamina B6, citrato de calcio, una sal de bicarbonato y combinaciones de los mismos) se mezclan físicamente en la composición. En realizaciones ejemplares adicionales, el compuesto y el agente están separados físicamente en la composición.

[056] En una realización ejemplar, se puede añadir un agente bioactivo adicional a una formulación que comprende el compuesto de la invención. Alternativamente, la formulación de la invención puede comprender además otros componentes de fármaco para el tratamiento o prevención de enfermedades complicadas con uso combinado.

EJEMPLOS

[057] Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción y descripción completas de cómo realizar y usar los métodos de ensayo, cribado y terapéuticos de la invención, y no pretenden limitarlos. El alcance de lo que los inventores consideran como su invención.

EJEMPLO 1: TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCIURIA CON VITAMINA K2 SOLO O EN COMBINACIÓN CON OTROS TRATAMIENTOS

[058] A los pacientes con hipercalciuria que no tomaban anticoagulantes se les recomendaba habitualmente la suplementación con vitamina K2. Ocho pacientes con nefrolitiasis que presentaron hipercalciuria (> 200 mg/24 h) en las pruebas de orina de 24 horas iniciales con o sin cualquier otro factor de

riesgo de cálculos tomaron una de las formas disponibles en el mercado de suplementos de vitamina K2, MK7. Todos los pacientes también recibieron tratamientos estándar para cualquier otro factor de riesgo de cálculos encontrado en su elaboración. Como es habitual, se pidió a estos pacientes que repitieran la prueba de orina de 24 horas para evaluar la respuesta al tratamiento. De los ocho pacientes, siete mostraron una disminución promedio del 49% en la excreción de calcio en la orina. Esto se compara favorablemente con el 30-50% de disminución esperada del calcio cuando se prescribe un diurético tiazídico. Ver Martins, M.C., et al., Br J Urol, 1996. 78 (2): p. 176-80. Además, el efecto reductor del calcio de la vitamina K2 fue independiente de la presencia y el tratamiento de otros factores de riesgo de cálculos. Como comparación, en un estudio en el que se evaluó la capacidad de la vitamina K1 para reducir el calcio en la orina en sujetos hipercalciúricos, solo el 60% de los sujetos tuvo una disminución del calcio en la orina, y la reducción promedio del calcio en la orina en pacientes con un nivel similar de La hipercalciuria previa al tratamiento a la de la población tratada con vitamina K2 presentada aquí fue inferior al 15%.

[059] La Tabla 1 muestra el efecto en las mediciones de calcio en orina de 24 horas de la vitamina K2 en forma de MK7 solo o además otros tratamientos de nefrolitiasis en pacientes sin tratamiento preventivo de nefrolitiasis previa y en pacientes en tratamiento de prevención de nefrolitiasis estable de fondo.

TABLA 1

			Antes Vitamina K		**Con Vitamina K**		
Caso #	**Edad**	**M/F**	**Régimen**	**Cantidad Calcio en Orina (mg/24hrs)**	**Régimen**	**Calcio en Orina (mg/24 hr)**	**Dif. %**
1	51	F		650	alopurinol 300mg diario **MK7 100mcg diario**	262	**-60**

			Antes Vitamina K		Con Vitamina K		
Caso #	**Edad**	**M/F**	**Régimen**	**Cantidad Calcio en Orina (mg/24hrs)**	**Régimen**	**Calcio en Orina (mg/24 hr)**	**Dif. %**
2	59	M		312	CitratoK 99mg bid ÓxidoMg 90mg bid CitratoMg 90mg bid Vitamina B6 7.5mg bid alopurinol 300mg diario **MK7 150mcg bid**	145	**-54**
3	61	F		321	CitratoK 200mg diario **MK7 120mcg bid**	158	**-51**
4	59	M	CitratoK 1080mg tid	320	CitratoK 1080mg tid **MK7 100mcg bid**	124	**-61**
5	42	F	alopurinol 300mg diario CitratoK 99mg bid ÓxidoMg 90mg bid CitratoMg 90mg bid Vitamina B6 7.5mg bid	326	alopurinol 100mg diario CitratoK 99mg bid ÓxidoMg 90mg bid CitratoMg 90mg bid Vitamina B6 7.5mg bid **MK7 120mcg bid**	225	**-31**
6	67	M	HCTZ 12.5mg diario	332	HCTZ 12.5mg diario CitratoK 99mg bid ÓxidoMg 90mg bid CitratoMg	340	**+2**

			Antes Vitamina K		Con Vitamina K		
Caso #	**Edad**	**M/F**	**Régimen**	**Cantidad Calcio en Orina (mg/24hrs)**	**Régimen**	**Calcio en Orina (mg/24 hr)**	**Dif. %**
					90mg bid Vitamina B6 7.5mg bid **MK7 120mcg bid**		
7	58	F	CitratoK 99mg bid ÓxidoMg 90mg bid CitratoMg 90mg bid Vitamina B6 7.5mg bid HCTZ 25mg bid prednisona 5mg diario vitD3 1000mg diario alopurinol 300mg diario	314	CitratoK 99mg bid ÓxidoMg 90mg bid CitratoMg 90mg bid Vitamina B6 7.5mg bid HCTZ 25mg bid prednisona 5mg diario vitD3 1000mg diario alopurinol 300mg diario **MK7 150mcg diario**	84	**-73**
8	74	F	CitratoCa 630mg bid	376	CitratoCa 630mg tid CitratoK 99mg bid ÓxidoMg 90mg bid CitratoMg 90mg bid Vitamina B6 7.5mg bid **MK7 120mcg diario**	321	**-15**
promedio							**-43**
mediana							**-52**
desviación estándar							**26**

[060] Como se muestra en la Tabla 1, la ingesta de MK7 (100-150 mcg al día o dos veces al día) durante al menos 3 semanas produjo una disminución marcada en el calcio en orina de 24 horas. 5 de cada 8 pacientes mostraron una disminución en el calcio urinario de más del 50%. La disminución promedio del calcio en la orina en los ocho pacientes fue de alrededor del 43%. Ningún paciente mostró un aumento significativo del calcio en la orina y solo uno no respondió (aumento del 2%). (Tabla 1)

[061] En particular, cuando la vitamina K se administró junto con otros agentes, por ejemplo, en los casos 1, 2 y 3, la excreción urinaria de calcio disminuyó> 50%. Debido a que los niveles bajos de suplementos de citrato de potasio, como en los casos 2 y 3, no se espera que reduzcan el calcio en la orina, es probable que la marcada disminución del calcio en la orina se deba a la acción de la vitamina K2. Debido a que se ha demostrado que el alopurinol, como en el caso 1, y el citrato de calcio aumentan el calcio en la orina, su uso no explica la disminución del calcio en la orina observada con la adición de vitamina K2. El resto de los casos tenían la vitamina K2 agregada a su régimen de fondo estable.

EJEMPLO 2: USO COMBINADO DE MK4 Y MK7

[062] La Tabla 2 muestra el efecto en el calcio en orina de 24 horas de un cambio en la terapia con vitamina K2 de dosis bajas de MK7 diariamente a dosis altas de MK4 diariamente. Un paciente cambió la dosis de vitamina K2 al tomar MK7 a una dosis de 120 mcg al día, a tomar MK4 a una dosis de 15 mg al día, y se observó una disminución adicional significativa de aproximadamente el 40% en la excreción de calcio en su orina de 24 horas.

TABLA 2

		Dosis Baja MK7		**Dosis Alta MK4**		
Edad	**M/F**	**Régimen**	**UCa (mg/24hrs)**	**Régimen**	**Calcio en Orina (mg/24 hrs)**	**Diferencia %**
74	F	CitratoCa	321	CitratoCa	191	**-40**

630mg tid CitratoK 99mg bid ÓxidoMg 90mg bid CitratoMg 90mg bid Vitamina B6 7.5mg bid **MK7 120 mcg diario**	630mg tid CitratoK 99mg bid ÓxidoMg 90mg bid CitratoMg 90mg bid Vitamina B6 7.5mg bid **MK4 15mg diario**

EJEMPLO COMPARATIVO

[063] La Tabla 3 muestra la magnitud de la variación normal entre dos mediciones de calcio en orina de 24 horas en un grupo de pacientes de control sin cambios en la terapia de prevención de nefrolitiasis, por ejemplo, sin suplementación con vitamina K2. En particular, en promedio, el calcio en la orina de 24 horas se redujo aproximadamente un 4%, con una disminución media del 8% y una desviación estándar entre los pacientes del 24%. La mayor diferencia entre dos colecciones fue del 31%.

TABLA 3

Caso #	**Edad**	**M/F**	**Primera Colecta**	**Segunda Colecta**	**Diferencia %**
			Calcio en Orina (mg/24hrs)	**Calcio en Orina (mg/24hrs)**	
1	55	M	492	367	**-25**
2	58	F	327	226	**-31**
3	45	M	353	325	**-8**
4	68	M	371	275	**-26**
5	60	M	289	323	**+12**
6	48	F	289	355	**+23**
7	33	M	350	438	**+25**
promedio					**-4**
mediana					**-8**
desviación estándar					**24**

[064] Por lo tanto, los resultados observados

anteriormente para el(os) tratamiento(s) con vitamina K estaban fuera del rango típico de variación diaria de los niveles de calcio en la orina en un sujeto.

[065] A partir de la descripción anterior, será evidente que pueden realizarse variaciones y modificaciones a la invención descrita en la presente memoria para adoptarla para diversos usos y condiciones. Tales realizaciones también están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

[066] La recitación de una lista de elementos en cualquier definición de una variable en la presente memoria incluye definiciones de esa variable como cualquier elemento único o combinación (o subcombinación) de los elementos enumerados. La recitación de una realización en la presente memoria incluye esa realización como cualquier realización única o en combinación con cualquier otra realización o porciones de la misma.

[067] Todos los documentos mencionados en la presente memoria se incorporan a esta memoria por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar la hipercalciuria en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz de vitamina K2 al mamífero.

2. El método de la reivindicación 1, en el que se administra una cantidad eficaz de MK4 al mamífero.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que se administra una cantidad eficaz de MK7 al mamífero.

4. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que la vitamina K1 se coadministra al mamífero.

5. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que la vitamina K se administra al mamífero junto con uno o más de los siguientes: una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 y una sal de bicarbonato.

6. Un método para tratar la hipercalciuria en un mamífero que comprende administrar una cantidad efectiva de vitamina K1 junto con uno o más de los siguientes: una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 y una sal de bicarbonato.

7. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que se identifica que el mamífero padece hipercalciuria.

8. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 7, que comprende además seleccionar un ser humano que excreta más de 200 mg de calcio en la orina durante un período de 24 horas.

9. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 8, que comprende además monitorizar la excreción urinaria de calcio del mamífero.

10. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que la vitamina K se administra en una forma de dosificación oral.

11. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que la vitamina K administrada se ha aislado.

12. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que el sujeto no recibe terapia anticoagulante y no padece osteoporosis o neoplasia.

13. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que el sujeto no está recibiendo terapia

anticoagulante y no se ha identificado que sufra o sea susceptible a osteoporosis o neoplasia.

14. Un método para tratar la nefrolitiasis de calcio en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de vitamina K.

15. El método de la reivindicación 14, en el que se administra una cantidad eficaz de MK4 al mamífero.

16. El método de la reivindicación 14 o 15, en el que se administra una cantidad eficaz de MK7 al mamífero.

17. El método de cualquier una de las reivindicaciones 14 a 16, en el que se administra una cantidad eficaz de vitamina K1 al mamífero.

18. El método de cualquier una de las reivindicaciones 14 a 17, en el que la vitamina K se administra al sujeto junto con uno o más de los siguientes: una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 y una sal de bicarbonato.

19. El método de cualquier una de las reivindicaciones 14 a 18, en el que se identifica que el mamífero padece uno o más de los siguientes: hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, hipocitraturia o hipomagnesiuria.

20. El método de cualquier una de las reivindicaciones 14 a 19, que comprende además seleccionar un ser humano que excreta más de 200 mg de calcio en la orina por un período de 24 horas.

21. El método de cualquier una de las reivindicaciones 14 a 20, que comprende además monitorizar la excreción urinaria de calcio.

22. El método de cualquier una de las reivindicaciones 14 a 21, en el que la vitamina K se administra en una forma de dosificación oral.

23. El método de cualquier una de las reivindicaciones 14 a 22, en el que se ha aislado la vitamina K2 administrada.

24. El método de cualquier una de las reivindicaciones 14 a 23, en el que el sujeto no recibe terapia anticoagulante y no padece osteoporosis o neoplasia.

25. El método de cualquier una de las reivindicaciones 14 a 23, en el que el sujeto no está recibiendo terapia anticoagulante y no se ha identificado que sufra o sea

susceptible a osteoporosis o neoplasia.

26. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 25, en el que el mamífero es un ser humano.

27. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 26, en el que al sujeto se le administra vitamina K en una forma de dosificación oral que comprende más de 99 mg de potasio.

28. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 26, en el que al sujeto se le administra una tableta o cápsula que comprende 1) vitamina K y 2) más de 99 mg de potasio.

29. El método de cualquier una de las reivindicaciones de 1 a 28, en el que se administran al sujeto más de 99 mg de citrato de potasio por dosis.

30. Una composición terapéutica que comprende una cantidad eficaz de vitamina K, citrato de potasio, citrato de magnesio y vitamina B6.

31. La composición terapéutica de la reivindicación 30, en la que la composición está al menos sustancialmente libre de calcio.

32. La composición terapéutica de la reivindicación 30 o 31, en la que la composición contiene una cantidad eficaz de MK4.

33. La composición terapéutica de cualquier una de las reivindicaciones 30 a 32, en la que la composición contiene una cantidad eficaz de MK7.

34. La composición terapéutica de cualquier una de las reivindicaciones 30 a 33, en la que la composición contiene una cantidad eficaz de vitamina K1.

35. La composición terapéutica de cualquier una de las reivindicaciones 30 a 34, en la que la composición está en una forma de dosificación oral.

36. La composición terapéutica de cualquier una de las reivindicaciones 30 a 35, en la que la composición se formula como un gel, polvo, líquido, suspensión o emulsión.

37. La composición terapéutica de cualquier una de las reivindicaciones 30 a 35, en la que la composición se formula como una tableta o cápsula.

38. La composición terapéutica de cualquier una de las

reivindicaciones 30 a 37, en la que la composición está envasada en un recipiente de múltiples componentes, y un primer componente de recipiente comprende una cantidad eficaz de vitamina K y un segundo componente de recipiente comprende uno o más de los siguientes: a sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 y una sal de bicarbonato.

39. La composición terapéutica de la reivindicación 38, en la que la apertura del recipiente mezcla los contenidos del primer y segundo componentes del recipiente.

40. La composición terapéutica de la reivindicación 38 o 39, en la que el recipiente es un sobre de múltiples componentes.

41. La composición terapéutica de cualquier una de las reivindicaciones 38 a 39, en la que el recipiente es un vial de dosis única.

42. La composición terapéutica de cualquier una de las reivindicaciones 38 a 41, en la que la composición está envasada en un recipiente de múltiples componentes, y un primer componente de recipiente comprende una cantidad eficaz de vitamina K en una o más formas de dosificación oral y un segundo componente de recipiente comprende uno o más de lo siguiente: una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 y una sal de bicarbonato en una o más formas de dosificación oral.

43. La composición terapéutica de la reivindicación 42, en la que una o más formas de dosificación oral del primer componente y una o más formas de dosificación oral del segundo componente se suministran juntas al abrir el recipiente.

44. La composición terapéutica de cualquier una de las reivindicaciones 30 a 43, en la que la composición comprende vitamina K en una forma de dosificación oral que comprende más de 99 mg de potasio.

45. La composición terapéutica de cualquier una de las reivindicaciones 30 a 43, en la que la composición está formulada como una tableta o cápsula que comprende 1) vitamina K y 2) más de 99 mg de potasio.

46. La composición terapéutica de cualquier una de las reivindicaciones 30 a 45, en la que la composición comprende vitamina K en una forma de dosificación que comprende más de 99

mg de citrato de potasio.

47. Una composición nutricional que comprende una cantidad efectiva de vitamina K, citrato de potasio, citrato de magnesio y vitamina B6.

48. La composición nutricional de la reivindicación 47, en la que la composición está al menos sustancialmente libre de calcio.

49. La composición nutricional de la reivindicación 47 o 48, en la que la composición contiene una cantidad eficaz de MK4.

50. La composición nutricional de cualquier una de las reivindicaciones 47 a 49, en la que la composición contiene una cantidad eficaz de MK7.

51. La composición nutricional de cualquier una de las reivindicaciones 47 a 50, en la que la composición contiene una cantidad eficaz de vitamina K1.

52. La composición nutricional de cualquier una de las reivindicaciones 47 a 51, en la que la composición está en una forma de dosificación oral.

53. La composición nutricional de cualquier una de las reivindicaciones 47 a 51, en la que la composición se formula como un gel, polvo, líquido, suspensión o emulsión.

54. La composición nutricional de cualquier una de las reivindicaciones 47 a 51, en la que la composición está formulada como una tableta o cápsula.

55. La composición nutricional de cualquier una de las reivindicaciones 47 a 54, en la que la composición está envasada en un recipiente de múltiples componentes, y un primer componente de recipiente comprende una cantidad eficaz de vitamina K y un segundo componente de recipiente comprende uno o más de los siguientes: a sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 y una sal de bicarbonato.

56. La composición nutricional de la reivindicación 55, en la que la apertura del recipiente mezcla los contenidos de los componentes primero y segundo del recipiente.

57. La composición nutricional de la reivindicación 55 o 56 en la que el recipiente es un sobre de múltiples componentes.

58. La composición nutricional de las reivindicaciones 55 o 56 en la que el recipiente es un vial de dosis única.

59. La composición nutricional de cualquier una de las reivindicaciones 47 a 58, en la que la composición está envasada en un envase de múltiples componentes, y un primer componente de envase comprende una cantidad eficaz de vitamina K en una o más formas de dosificación oral y un segundo componente de envase comprende uno o más de lo siguiente: una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 y una sal de bicarbonato en una o más formas de dosificación oral.

60. La composición nutricional de la reivindicación 59, en la que una o más formas de dosificación oral del primer componente y una o más formas de dosificación oral del segundo componente se suministran juntas al abrir el recipiente.

61. La composición nutricional de cualquier una de las reivindicaciones 47 a 60, en la que la composición comprende vitamina K en una forma de dosificación oral que comprende más de 99 mg de potasio.

62. La composición nutricional de cualquier una de las reivindicaciones 47 a 60, en la que la composición está formulada como una tableta o cápsula que comprende 1) vitamina K y 2) más de 99 mg de potasio.

63. La composición nutricional de cualquier una de las reivindicaciones 47 a 62, en la que la composición comprende vitamina K en una forma de dosificación que comprende más de 99 mg de citrato de potasio.

64. Un kit que contiene vitamina K2 e instrucciones para el uso de la vitamina K2 para el tratamiento de la hipercalciuria, la nefrolitiasis de calcio o para promover la composición química o composición química normal de la orina.

65. Un kit que contiene vitamina K1 e instrucciones para el uso de la vitamina K1 para el tratamiento de la nefrolitiasis de calcio o para promover la composición química o composición química normal de la orina.

66. El kit de la reivindicación 64 o 65, en el que el kit comprende además uno o más de los siguientes: una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 y una sal de bicarbonato.

67. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 64 a

66, en el que las instrucciones son un prospecto o una etiqueta del paquete.

68. El kit de cualquier una de las reivindicaciones 64 a 67, en el que el kit comprende un recipiente de múltiples componentes, donde un primer componente de recipiente comprende una cantidad efectiva de vitamina K y un segundo componente de recipiente comprende uno o más de los siguientes: una sal de citrato, Óxido de magnesio, vitamina B6 y una sal de bicarbonato.

69. El kit de cualquier una de las reivindicaciones 64 a 68, en el que el kit comprende un recipiente de múltiples componentes, en el que un primer componente de recipiente comprende una cantidad eficaz de vitamina K en una o más formas de dosificación oral y un segundo componente de recipiente comprende una o más de los siguientes: una sal de citrato, óxido de magnesio, vitamina B6 y un bicarbonato en una o más formas de dosificación oral.

70. El kit de cualquier una de las reivindicaciones 64 a 69, en el que la composición comprende vitamina K2 en una forma de dosificación oral que comprende más de 99 mg de potasio.

71. El kit de cualquier una de las reivindicaciones 64 a 69, en el que la composición está formulada como una tableta o cápsula que comprende 1) vitamina K2 y 2) más de 99 mg de potasio.

72. El kit de cualquier una de las reivindicaciones 64 a 71, en el que la composición comprende vitamina K2 en una forma de dosificación que comprende más de 99 mg de citrato de potasio.

RESUMEN

"MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCIURIA Y LA NEFROLITIASIS"

Se describen métodos, composiciones y formulaciones para tratar o prevenir la hipercalciuria, reduciendo así el riesgo de nefrolitiasis y normalizando la composición química y la composición de la orina. El método incluye administrar vitamina K2 en una composición medicinal o nutricional, preferiblemente sin calcio, opcionalmente en combinación con una dosis terapéutica de uno o más seleccionados del grupo que consiste en: una sal de citrato, óxido de magnesio, una sal de bicarbonato y vitamina B6.