

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
29 de septiembre de 2016
(29.09.2016)



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2016/153331 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/194 (2006.01) **C07C 55/20** (2006.01)
C07C 55/10 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2015/000144

(22) Fecha de presentación internacional:
4 de noviembre de 2015 (04.11.2015)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
MX/a/2015/003641
20 de marzo de 2015 (20.03.2015) MX

(72) Inventor; e

(71) Solicitante : **HERNÁNDEZ MIRAMONTES, Jorge Antonio** [MX/MX]; Calle Pablo Picasso/Plaza Genovesa No. Ext. L-14 y L-15, Col. Las Glorias, Puerto Vallarta, Jalisco, 48333 (MX).

(72) Inventor: **HERNÁNDEZ VILLANUEVA, Jorge Alberto**; Calle Pablo Picasso/Plaza Genovesa No. Ext. L-14 y L-15, Col. Las Glorias, Puerto Vallarta, Jalisco, 48333 (MX).

(74) Mandatario: **UHTHOFF ORIVE, Francisco Javier**; Hamburgo No. 260, Col. Juárez, Distrito Federal, 06600 (MX).

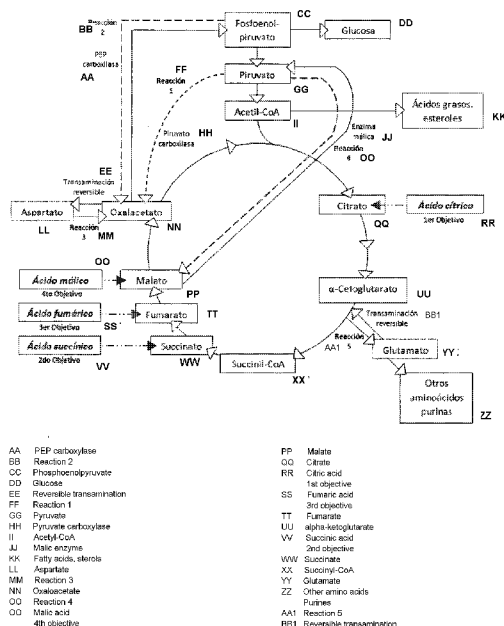
(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: MIXTURE OF CARBOXYLIC ACIDS FOR TREATING PATIENTS WITH KIDNEY FAILURE

(54) Título : MEZCLA DE ÁCIDOS CARBOXILICOS PARA TRATAR PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL



(57) Abstract: Currently the treatment for patients with terminal kidney disease (stage V) consists in renal replacement therapy (hemodialysis, peritoneal dialysis or kidney transplant) which is extraordinarily expensive and engenders poor quality of life. The present invention is a mixture of carboxylic acids: citric acid, succinic acid, fumaric acid and malic acid, and any of the possible combinations thereof. Said product is preferably administered orally or intravenously, in the treatment of patients with chronic kidney disease, hyperammonemia or human conditions involving a negative nitrogen balance. This product is useful for reducing the serum values of urea and serum ammonium, while at the same time, by transamination of the oxaloacetate formed via succinate, fumarate and malate, it promotes the biosynthesis of non-essential, amino acids, and by transamination of the alpha-ketoglutarate formed via citrate, it generates glutamic acid and the amino acids related to same such as glutamine. This treatment prevents, preserves and even improves kidney function. In other patients it delays the deterioration of the kidney failure and the urgent need for renal replacement therapy. In others, it is used as a treatment that complements the renal replacement therapy in order to improve the quality of life of the patient and to improve the laboratory parameters.

(57) Resumen:

[Continúa en la página siguiente]

**Publicada:**

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

Actualmente el tratamiento para pacientes con enfermedad renal terminal (estadio V) consiste en terapia renal sustitutiva (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal); extraordinariamente costosa que conlleva una pobre calidad de vida. Nuestro invento es una mezcla de ácidos carboxílicos: ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico, y cualesquiera de sus combinaciones posibles. Dicho producto se utiliza preferentemente vía oral o también vía intravenosa, en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal crónica, hiperamonemia o condiciones humanas que cursen con balance nitrogenado negativo. Este producto es benéfico para disminuir los valores séricos de urea y de amonio sérico, a la vez que por transaminación del oxalacetato formado vía succinato, fumarato y malato, promueve la biosíntesis de aminoácidos no esenciales; por transaminación del alfa ceto glutarato formado vía citrato, genera ácido glutámico y los aminoácidos relacionados al mismo como glutamina. Este tratamiento previene, preserva e inclusive mejora la función renal. En otros pacientes retarda el deterioro de la función renal y la imperiosa necesidad del tratamiento renal sustitutivo. En otros más, se utiliza como tratamiento complementario al tratamiento renal sustitutivo para mejorar la calidad de vida del paciente y mejorar los parámetros laboratoriales.

MEZCLA DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS PARA TRATAR PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

II.1. Insuficiencia Renal Crónica

5 II.2. Insuficiencia Renal Aguda

II.3. Hepatopatía crónica o aguda que curse con hiperamonemia

II.4. Enfermedades congénitas con alteraciones enzimáticas del ciclo de la urea.

II.5. Condiciones humanas patológicas que cursen con balance nitrogenado negativo a saber:

II.5.1. Sepsis

10 II.5.2. Quemaduras

II.5.3. Postoperatorio

II.5.4. Complemento de nutrición parenteral que conlleve mezcla de aminoácidos

II.5.5. Complemento de nutrición enteral

II.5.6. Sarcopenia

15 II.5.7. Cáncer

II.5.8. Desnutrición

II. 6. Diabetes Mellitus.

Por lo que se refiere a la Enfermedad Renal Crónica (ERC), se ha registrado en prácticamente todo el mundo un incremento dramático tanto en la prevalencia como la incidencia de dicha enfermedad. La última etapa de este grupo de enfermedades renales crónicas es la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT). Cifras como las siguientes muestran el panorama: un estudio reciente en México del año 2010 titulado Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en México estimó una incidencia de 377 casos nuevos por millón de habitantes y una prevalencia de 1142 casos por millón de habitantes, así como alrededor de 52,000 pacientes en terapias renales sustitutivas a esa fecha. En Estados Unidos de América, de acuerdo al Annual Data Report de 2010 y 2011, uno de cada diez americanos adultos tiene algún grado de ERC. La incidencia de la ERC se incrementa sustancialmente en personas mayores de 65 años o más. La incidencia en este grupo etario se incrementó al doble del año 2000 al 2008. En cuanto a la incidencia de la IRCT en ese mismo país, ésta se estimó en un poco más de 360 nuevos casos por millón de habitantes; por lo que corresponde a la prevalencia al final del año 2009, 871,000

pacientes recibieron tratamiento renal sustitutivo. Entre 1980 a 2009, la prevalencia de la IRCT tuvo un incremento del 600% con una prevalencia de 1,738 pacientes por millón de habitantes. Por lo que respecta a la ERC estadios uno a cinco, se estima que en México el 8.5% de la población Mexicana tiene algún grado de ERC, definida esta, como una reducción de la tasa de
5 filtración glomerular menor a 60ml/min/1.73m² de superficie corporal. Por su parte, un informe de Sarah L. White et al. de la Organización Mundial de la Salud informa que en el mundo más de 1.4 millones de personas están en algún tipo de terapia renal sustitutiva, de las cuales, el 80% de las mismas se otorgan en países desarrollados.

Actualmente, las causas más frecuentes de IRCT son: Diabetes Mellitus no
10 insulino dependiente como primera causa e Hipertensión Arterial Sistémica como segunda y glomerulopatías diversas como tercera causa. Las primeras dos patologías señaladas (DM II Y HAS), aunadas a una mayor expectativa de vida de la población a nivel mundial, auguran un panorama desfavorable respecto de la ERC y su etapa final: la IRCT; por lo que las cifras actuales muestran una tendencia a la alta.

15 Dicha IRCT se acompaña de: 1) costos de tratamiento extremadamente elevados, 2) elevada morbilidad, 3) incremento en la mortalidad y 4) muy disminuida calidad de vida.

Al respecto del punto 1) costos de tratamiento extremadamente elevados, la IRCT es considerada como una enfermedad catastrófica, pues puede significar la ruina para la mayoría de las familias y una carga económica importante para los sistemas nacionales de salud. En Estados
20 Unidos de América de acuerdo al Annual Report Data System del 2009, el costo para un paciente en hemodiálisis fue de 80,000 dólares anuales, de 60,000 dólares para los tratados en diálisis peritoneal y de 30,000 dólares anuales para los pacientes en trasplante renal. En otros países con información disponible, los costos anuales por paciente son: \$7,332USD en Brasil, \$7,500USD en China, \$5,000USD en India y \$6,240USD en Indonesia (White, Chadban, Jan, Chapman, &
25 Cass, 2008). En México, los costos de la hemodiálisis y de la diálisis peritoneal continua ambulatoria se estimaron en \$21,861USD y \$8,489USD respectivamente (Schettino Maimone, et al., 1997).

Para detener el alarmante crecimiento de la "epidemia" de la IRCT y en consecuencia, disminuir los costos de su tratamiento, la tendencia actual en todo el mundo es hacia la prevención
30 de la ERC; sin embargo, considerando que las patologías que conllevan a la ERC y finalmente a su última etapa, la IRCT, son la DM II y la HAS, y dado que éstas dos patologías cada vez son más frecuentes en la población general, el panorama futuro resulta sombrío. Tal es la situación que organizaciones internacionales de amplio reconocimiento como la National Kidney Foundation (NKF), la International Society of Nephrology (ISN) y la Organización Mundial de la Salud (WHO)
35 avalaron el lanzamiento del primer día mundial del Riñón en marzo del año 2006.

En relación a la morbilidad, a pesar de avances médicos y técnicos, los pacientes con insuficiencia renal terminal tratados con diálisis a menudo continúan con problemas. Síntomas constitucionales como fatiga y debilidad persisten aún con adecuada corrección de la anemia con eritropoyetina. Enfermedad cardiovascular progresiva, neuropatía autonómica y periférica, enfermedad ósea y disfunción sexual son comunes aún en pacientes a quienes se puede considerar adecuadamente tratados con diálisis, lo cual no es de sorprender, ya que aún los regímenes de diálisis más eficientes aportan tan solo del 10 al 20% de la remoción de solutos de bajo peso molecular, como la urea. La remoción de solutos de mayor peso molecular es todavía menos eficiente que en condiciones normales realizarían dos riñones con 1 millón de nefronas cada uno funcionando al 100%. Adicionalmente los pacientes dializados pueden volverse dependientes de sus familiares o de sus cuidadores, en lo que a asistencia física, emocional y financiera se refiere.

Por lo que se refiere a la mortalidad, las siguientes cifras de acuerdo a estadísticas de los Estados Unidos de América, del United States Renal Data System (USRDS) en su reporte del 2009 informa:

1.- La expectativa de vida promedio del ciudadano americano mayor de 55 años es de 26 años, es decir 81 años.

2.- La expectativa de vida promedio del ciudadano americano mayor de 55 años que recibe un trasplante renal de individuo vivo es de 15 años, es decir 70 años; pero:

3.- la expectativa de vida promedio de un paciente mayor de 55 años en tratamiento en diálisis es de solamente 5 años, es decir 60 años.

4.- El promedio global de vida de todos los pacientes en Estados Unidos que son sometidos a tratamiento con diálisis es de 3 años. Este dato, en la acortada expectativa de vida global, es consecuencia de que los pacientes que inician tratamiento en diálisis, su promedio de vida al inicio del tratamiento dialítico es mayor a 65 años. Estos resultados del tratamiento con hemodiálisis (pues en Estados Unidos el 90% de los pacientes reciben tratamiento con hemodiálisis versus diálisis peritoneal tan solo alrededor del 10%) no han cambiado sustancialmente durante los últimos 20 años.

En México, de acuerdo al estudio de fecha febrero del 2010, la sobrevivencia promedio para las dos modalidades de diálisis peritoneal fue de 30.6 meses y de 32 meses para los pacientes en hemodiálisis.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

Hasta ahora, el tratamiento de los pacientes en estadio V de la enfermedad renal crónica, también conocida como Insuficiencia Renal Crónica Terminal, definida como una tasa de filtración glomerular menor a 15 mililitros/minuto/1.73m² de superficie corporal, ha consistido en:

5 1. Tratamiento Renal Sustitutivo o de Reemplazo, mismo que consiste en tres opciones con modalidades a su vez en cada una de ellas:

10 1.a. La hemodiálisis es un tratamiento que conlleva altos costos reportados en Estados Unidos de alrededor de \$80,000USD anuales. En México se estima un promedio de vida global de 32 meses de acuerdo al estudio "Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica en México". Por su parte, en Estados Unidos de América se reporta una expectativa de vida global promedio de alrededor
10 de 36 meses. Por lo que se refiere a calidad de vida es menester citar que el paciente, en la mayoría de los casos, exceptuando aquellos en que se les realiza su hemodialis en casa, deberá acudir a un centro hospitalario o clínica especializada tres veces por semana, permaneciendo en la sesión de diálisis de 3 a 4 horas.

15 1.b. Diálisis Peritoneal, con un costo reportado en Estados Unidos de América de alrededor de 60,000 dólares anuales y un promedio de vida similar a la hemodiálisis en aquel país. En México se registró una expectativa de vida promedio global de 30.6 meses (Méndez-Durán, Méndez-Bueno, Tapia-Yáñez, Muñoz Montes, & Aguilar-Sánchez, 2010). Menester citar que su principal complicación es la peritonitis generalmente bacteriana con una tasa de incidencia promedio de un evento por paciente por año y caso de ser grave un tiempo de recuperación de 28 días (Secretaría
20 de Salud, 2009).

1.c. Transplante de Riñón con dos modalidades, a saber de donador de cadáver con una sobrevida similar a la de los pacientes en los programas de diálisis peritoneal o hemodiálisis, o donador de individuo vivo con un promedio en la expectativa de vida de 15 a 17 años; así como una gran mejoría en la calidad de vida y una disminución importantísima en los costos anuales de
25 tratamiento que en Estados Unidos de América se estimaron en alrededor de 30,000 dólares anuales.

Además del tratamiento renal sustitutivo, ya sea con a) hemodiálisis, b) dialísis peritoneal o c) transplante renal; de forma complementaria, coadyuvante, adjunta, más no suplementaria, o sustitutiva de las citadas terapias renales de reemplazo, se proporcionan tratamientos
30 coadyuvantes consistentes en:

2. Tratamientos quelantes de fósforo – dado que los pacientes con IRCT cursan con hiperfosfatemia – es necesario adicionar a los pacientes que cursen con hiperfosfatemia medicamentos quelantes de fósforo inmediatamente después de las comidas para quelar y fijar el
35 fósforo de los alimentos. Estos medicamentos incluyen a: 1) hidróxido de aluminio, en la actualidad en desuso por su comprobada toxicidad, ocasionando encefalopatía y osteomalacia.

Otra terapia consiste en sales de calcio, 2) acetato de calcio o 3) carbonato de calcio; que también quelan el fósforo. Otro más, 4) carbonato de lantano y recientemente un quelante de fósforo consistente en un copolímero conocido como 5) sevelamer.

5 3. Tratamiento coadyuvante para la anemia de la insuficiencia renal, que en la mayoría de los pacientes es secundaria a una deficiencia de la producción renal de eritropoyetina. Tratamiento con eritropoyetinas recombinantes manufacturadas por biotecnología, tales como 1) eritropoyetina alfa, 2) eritropoyetina beta, así como 3) eritropoyetinas con un mayor grado de glicosilación y mayor vida media como la epoetina, 4) darbepoetina y 5) CERA.

10 4. Tratamiento con calcitriol; la forma activa de la vitamina D, pues el riñón insuficiente presenta una marcada disminución de la conversión de la vitamina D inactiva a la forma activada 1, 25 dihidroxi colecalciferol, misma que interviene en la absorción intestinal de calcio.

15 5. Prevención y tratamiento de la hiperkalemia principalmente a través de: 1) evitando consumir alimentos ricos en potasio y 2) evitando y corrigiendo la acidosis metabólica, condición que agrava la hiperkalemia, y en última instancia cuando la hiperkalemia es severa se ministran medicamentos para disminuir el potasio sérico como: 3) soluciones polarizantes consistentes en soluciones glucosadas e insulina que desvían el potasio extracelular al compartimiento intracelular, 4) medicamentos beta adrenérgicos como salbutamol, 5) diuréticos de asa como furosemide que elimina potasio vía renal y 6) resinas de intercambio sodio potasio como el kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) que disminuyen la absorción intestinal de potasio.

20 6. Tratamiento y prevención de la hipo calcemia con complementos de sales de calcio tales como: 1) acetato de calcio, 2) carbonato de calcio, 3) gluconato de calcio, 4) calcio de coral y/o 5) calcio oseínico.

7.- Tratamiento de la sobrecarga hídrica, en caso de existir, con restricción de líquidos y uso de diuréticos, principalmente de asa.

25 8.- Tratamiento de la hiperuricemia, en caso de presentarse, con allopurinol.

9.- Tratamiento de estados co-mórbidos como tratamiento de la diabetes mellitus, tratamiento de la hipertensión arterial, tratamiento de las glomerulopatías o enfermedades que ocasionaron la enfermedad renal crónica, tratamiento de enfermedad cardiovascular pre existente, tratamiento de la desnutrición, si existiera, lo cual es muy común, y otras condiciones como hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia.

30 10.- Tratamiento con sulodexide en pacientes con nefropatía diabética. La patente europea EP-0624374-B1, título "Uso de sulodexide y de medicamentos que lo contienen para el tratamiento de la nefropatía diabética", complicación que puede terminar en IRCT, propone el uso de tal molécula, perteneciente al grupo de los glucosaminoglicanos de origen natural y extraída de la mucosa

intestinal de mamíferos, en el arsenal terapéutico para tratar la ERC y su etapa final, la IRCT. Dicha patente enuncia que el sulodexide "causa una disminución notable y significativa en la excreción urinaria de albúmina".

11.- Tratamiento con polisacáridos sulfatados combinados con L-aminoácidos, como se describe en la patente china CN-1285340-C, el cual ejerce una mejoría en los índices de función renal y en los niveles de albúmina sérica.

12.- Tratamiento alimenticio complementario y coadyuvante, consistente en mezclas de cetóanálogos de aminoácidos esenciales de cadena ramificada, tales como cetóanálogo de valina, cetóanálogo de leucina, cetóanálogo de isoleucina e hidroxianálogo de metionina. Éstos en combinación con distintos L-aminoácidos esenciales es un tratamiento sugerido para pacientes en enfermedad renal estadio 5 y 4. En la etapa pre dialítica, correspondiente a estadios 4 y 3 de la enfermedad renal crónica con tasas de filtración glomerular de 15 a 29 y de 30 a 59 ml./min/1.73m² de superficie corporal respectivamente, se prescribe dieta hipo proteica ajustada de 0.6 a 0.8 gramos de proteína por kilo de peso por día, preferentemente proteínas de alta calidad biológica por su mayor contenido en aminoácidos esenciales (triptófano, histidina, arginina, lisina, metionina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, treonina) como son preponderantemente, la proteína de suero de leche y proteína de clara de huevo. Lo anterior con la finalidad de disminuir en lo posible una ingesta mayor que la necesaria de proteínas, mismas que ingeridas en exceso o, muy importante, en calidad biológica deficiente por su bajo contenido de aminoácidos esenciales, serían sujetas a metabolismo catabólico, el cual como consecuencia de la desaminación de los 19 alfa - L - aminoácidos, generarían cantidades elevadas de amonio; mismo que en pasos metabólicos subsecuentes, específicamente a través del ciclo de la urea ó de Krebs-Henseleit que se realiza principalmente en el hígado a nivel del citosol de los hepatocitos, genera urea como producto final de este ciclo. La urea, también conocida como carbamida, posteriormente regresa a la circulación general y es eliminada de nuestro organismo principalmente vía renal. Una pequeña fracción, llegando a ser hasta del 10% de la urea, es eliminada con el sudor y aproximadamente una cuarta parte de la urea circulante en sangre pasa al intestino, en donde por acción de las ureasas de bacterias ureolíticas residentes en el intestino, es convertida nuevamente a amonio y bióxido de carbono, absorbiéndose dicho amonio a la circulación portal y su paso al hígado.

Es en esta modalidad del tratamiento coadyuvante y complementario alimenticio de la enfermedad renal crónica (punto número 12 de nuestra presentación) en la que los pacientes que desarrollan insuficiencia renal crónica terminal reciben un tratamiento consistente en terapia renal sustitutiva: diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal. Adicionalmente, se les ministra un tratamiento para las afecciones co mórbidas y alteraciones propias de la insuficiencia renal crónica. Además a las medidas y tratamientos referidos, se prescribe una dieta hipo-proteica e hipercalórica, que característicamente oscila entre 0.6 y 0.8 gramos de proteínas por kilo de peso

por día, con la finalidad de evitar un exceso de ingesta de proteínas que por ende ocasionarían un exceso de ingesta de los aminoácidos integrantes de las mismas. Finalmente este exceso de aminoácidos conllevaría a un catabolismo de los mismos, pues el ser humano a diferencia de lo que ocurre con el manejo de los carbohidratos, ácidos grasos y glicerol contenidos en los nutrientes, no dispone de macromoléculas poliméricas para su almacenamiento, como es el caso de la glucosa que por glucogénesis se almacena en forma de glucógeno en hígado y músculo; o los aceites y grasas de la alimentación que se almacenan en forma de triacilglicerol en los adipositos del tejido graso – no es el caso de los aminoácidos. Los aminoácidos que no se utilizan en el anabolismo, después de la desaminación del grupo amino, sus esqueletos carbonados entran a vías catabólicas para generar energía. Luego, el grupo amino (NH_2) genera formación de amoníaco (NH_3) que inmediatamente en el medio acuoso del organismo se convierte a amonio (NH_4), el cual en el siguiente paso metabólico entra al ciclo de la urea, en donde se transforma en urea para luego ser eliminada a través del riñón principalmente.

Para poder insidir e intervenir en esta etapa, es decir, el evitar la excesiva o innecesaria e indeseable formación de amonio, la comunidad médica por mucho tiempo ha buscado, diseñado y utilizado modalidades de tratamiento que por una parte disminuyan la ingesta proteica, pero que al mismo tiempo se logre mantener un balance nitrogenado positivo y un balance energético para evitar la formación excesiva de productos nitrogenados de desecho. Al respecto, la patente US-2457820-A propuso la ministración de una mezcla de aminoácidos esenciales vía parenteral, rectal u oral para mantener un balance nitrogenado apropiado en aquellas condiciones médicas donde haya una pérdida excesiva de proteínas, por ejemplo, después de lesiones, trauma post-operatorio, desnutrición severa, daño del tracto gastrointestinal y similares (Howe & Max, 1949). La patente US-3764703-A consiste en una mezcla de ocho aminoácidos esenciales en opcional combinación con L arginina ó L histidina para ser utilizada en pacientes con enfermedad renal crónica en donde la mezcla para administración intravenosa contiene de 2.5 a 15 gramos de nitrógeno por litro de solución (Bergstrom, et al., 1973). Dicha mezcla también se encuentra en presentación de tabletas para su administración oral. Básicamente estas dos patentes previas implican el uso de una mezcla de aminoácidos esenciales. Posteriormente, la patente US-4100161-A "*Promotion of protein synthesis and suppression of urea formation in the body by keto analogs of essential amino acids*" menciona un procedimiento para preparar una composición para el tratamiento alimenticio, patentando una mezcla de sales mixtas formadas entre alfa- ceto-análogos de aminoácidos de cadena ramificada, específicamente ceto análogos de valina, leucina e isoleucina, estos tres de la serie de aminoácidos esenciales; combinados con alfa-L-aminoácidos básicos de ornitina, lisina ó histidina. Además, se adicionan a la mezcla descrita aminoácidos esenciales, específicamente L tirosina, L treonina, así como alfa hidroxí gama metiltiobutirato cálcico (Walser, *Promotion of protein synthesis and suppression of urea formation in the body by keto analogs of essential amino acids*, 1978). Por lo que respecta a los aminoácidos esenciales L,

son tan pequeñas las cantidades en la mezcla que el paciente los puede ingerir seleccionando proteínas de alta calidad biológica como es la proteína aislada de suero de leche o clara de huevo. Además y en extremo importante mencionar que la citada patente describe la utilización en su composición de mezclas racémicas (es decir, isómeros L e isómeros D) de alfa ceto análogos de aminoácidos de cadena ramificada y es el caso y de elemental conocimiento científico, que los

5 aminoácidos constituyentes de las proteínas del hombre, todos los 19 aminoácidos son de la serie L, excepción hecha para la glicina que al no contener un carbono quiral, no existen isómeros de la misma, es por lo que estrictamente hablando, tan solo el 25% de la citada composición, los L-cetoanálogos de aminoácidos valina, leucina e isoleucina son en extremo útiles y efectivamente

10 capturan el amonio sérico para transformarse en los correspondientes aminoácidos valina, leucina e isoleucina. La patente US-4100293-A de Walser consiste en la utilización de alfa ceto análogos de valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, metionina y L histidina. Adicionalmente puede la mezcla contener L arginina, L lisina, L treonina y L triptófano para el tratamiento de enfermedades hepáticas que cursen con hiperamonemia o encefalopatía porto sistémica; así como para el

15 tratamiento de niños que cursan con hiperamonemia congénita por alteraciones en las enzimas del ciclo de la urea o de Krebs-Henseleit. La patente US-4228099-A de Walser describe la utilización de sales de ornitina y arginina, combinadas con sales de ceto análogos de aminoácidos de cadena ramificada, valina, leucina e isoleucina, en el tratamiento de pacientes con enfermedades hepáticas que cursen con hiperamonemia y encefalopatía portosistémica. El uso de estos

20 compuestos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal también resulta útil. La patente US-4296127-A de Walser consiste en sales mixtas de aminoácidos semi esenciales y esenciales. Los aminoácidos semi esenciales son seleccionados de ornitina, arginina, cisteína, cistina y tirosina, de la serie L, para ser utilizados en pacientes con enfermedades hepáticas o renales, así como en pacientes con pérdida de nitrógeno y desnutrición proteica. Los aminoácidos esenciales

25 son seleccionados de valina, leucina, isoleucina, metionina, lisina, fenilalanina, treonina, triptófano e histidinal, todos de la serie L. La patente US-4320146-A de Walser consiste en una mezcla de sales de ornitina y arginina, con alfa ceto análogos de valina, leucina e isoleucina. Los compuestos son útiles ya sea solos, individuales o en combinación para el tratamiento de pacientes con hepatopatías o enfermedades renales. A su vez, Walser publica en su patente CA-2317038-C que

30 la ministración de una tableta de suplemento dietético que contenga una mezcla de L-histidina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-treonina, L-triptofano, L-tirosina y L-valina, pueden prevenir y/o corregir la hipoalbuminemia en pacientes en diálisis. La patente US-4957938-A de Anderson et al. describe una formulación nutricional mejorada para el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal, consistente en una mezcla de 4 sales de cetoácidos de

35 aminoácidos y L aminoácidos en los que se mejora sustancialmente la palatabilidad de la mezcla, su estabilidad térmica y tiempo de vida en anaquel. La patente US-4752619-A de Walser et al. también consiste de una mezcla de sales de L aminoácidos y de cetoanálogos de aminoácidos. La patente US-20070141121-A1 de Calton describe la utilización de la fracción de soyasaponina, sólo

o en combinación con aminoácidos esenciales y/o con la combinación de ceto análogos de dichos aminoácidos esenciales. El tratamiento anterior combinado con una dieta baja en proteínas del orden de 0.6 a 0.8 gramos por kilo de peso por día se sugiere para el tratamiento de la enfermedad renal secundaria a riñones poliquísticos. Por otro lado, la patente CA-2331854-C de

5 Lowry et al. describe un producto nutricional líquido para ingestión oral o por tubo de alimentación para mejorar la función glomerular en personas con insuficiencia renal; producto que como constituyente principal, además de proteínas, carbohidratos, grasas, vitaminas y minerales, contiene L-arginina, y en el cual, para mejorar su palatabilidad y ajustar el PH de la mezcla en un rango entre 6 y 8, se adiciona ácido láctico, ácido adipico ó ácido málico. En otra modalidad del

10 producto nutricional de dicha patente, a la mezcla de L-arginina, proteínas, carbohidratos, grasas, vitaminas y minerales, se incluye ácido cítrico en combinación con citratos, pudiendo ser estos uno ó más de sodio, potasio y calcio. No obstante que dicha patente enuncia que la L-arginina es esencial para mejorar la función glomerular, también es cierto que 1) la L-arginina es un aminoácido no esencial que el organismo autogenera en el ciclo de la urea o de Krebs-Henseleit,

15 en donde libera una molécula de urea y regenera a la ornitina, 2) la L-arginina se encuentra en las proteínas promedio de nuestra alimentación en un 4.7% (ver Tabla 1.) con una masa atómica de 168 y aportando 2.632 gramos de nitrógeno de los 18.8 gramos de nitrógeno contenidos en un mol de proteína promedio; esto es en condiciones naturales, más si a estas proteínas estándar se les suplementa con un alto contenido de L-arginina, dicho aminoácido portador de 4 nitrógenos por

20 molécula, contribuirá a aumentar la poza metabólica de urea, ya de por sí elevada e incapaz de ser eliminada en un paciente con insuficiencia renal. La patente US-5210098-A de Nath describe el uso de piruvato o sus sales vía intravenosa para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal aguda en pacientes bajo riesgo de presentar o haber presentado tal condición. La patente CN-1285340-C describe la preparación y la aplicación de sales de aminoácidos con

25 polisacáridos sulfatados en pacientes con nefritis crónica e insuficiencia renal. Por otro lado, la patente US-4677121-A de Walser et al. propone la ministración diaria de dosis de ácido alfa cetoisocaproico (cetoleucina) o una sal apropiada de tal ácido para la reducción o inhibición de la degradación de proteínas musculares en mamíferos, en particular humanos; condiciones que se presentan generalmente después de la recuperación de cirugías o de enfermedades que

30 impliquen desgaste muscular. La patente US-5945129-A de Thomas Knerr describe un proceso para la producción de soluciones estériles para ser utilizadas como soluciones de diálisis, como diálisis peritoneal o como solución de infusión que contienen iones de bicarbonato. Describe las etapas del proceso en que ésteres de ácidos carboxílicos (unión molecular de un ácido con un alcohol) se mezclan con sales de bicarbonato en solución acuosa y en presencia de calor de

35 esterilización. Los alcoholes pueden ser monovalentes o polivalentes y más específicamente: etanol, propranol, isopropanol, glicerol o lactona. Además los ésteres de ácidos carboxílicos son seleccionados del grupo consistente en: glucono-o-lactona, dietilsuccinato, dietiltartrato, dietilcitrato, etilactato y dietilcarbonato. La patente CN-101076325A de Shin-Jen Shiao describe el

uso de una composición farmacéutica para disminuir el pH sérico en donde tal composición contiene ácidos carboxílicos comestibles en una proporción de 0.05 a 99.9 por ciento de peso. Dichos ácidos a los que hace referencia la patente son: ácido fumárico, succínico, alfa hidroxil ácidos, málico, tartárico, cítrico, láctico, y sus sales correspondientes de sodio y potasio.

- 5 Adicionalmente, tal composición contiene cafeína en una proporción de 0.1 a 6 por ciento del peso, 0 a 80 por ciento del peso de por lo menos una herbácea y de 0 a 96 por ciento del peso total de tal composición de un vehículo. Dicha composición farmacéutica es utilizada para prevenir, tratar o mejorar las siguientes condiciones o entidades: enfermedades alérgicas, dolor, infección, resfriado, trombos o coagulación durante la transfusión o la diálisis, inflamación, cáncer, infección
- 10 viral, intoxicaciones, deterioro de la memoria, adicción a cafeína y efectos secundarios del medicamento oncológico paclitaxel. Además los ácidos carboxílicos pudiendo ser utilizados en una proporción de 0.05 a 5 por ciento de peso en combinación con comida para animales siendo esta en una proporción de 85 a 99.9 por ciento del peso seco. La patente WO-2007094600-A1 de Jin Kyu Park describe una composición para mejorar la memoria y las funciones de aprendizaje. Dicha
- 15 composición contiene uno o más de ácidos carboxílicos seleccionados de entre el grupo de: ácido succínico, sal de ácido succínico, ácido fumárico, sal de ácido fumárico, un agente emulsionante y concentrado de ciruela (plum or maesil) o extracto alcohólico de maesil.

- Hasta ahora hemos visto que las patentes: US-2457820-A de Howe y la patente US-3764703-A describen el uso de mezclas de aminoácidos esenciales vía oral o intravenosa. Las
- 20 patentes US-4100161-A, US-4100293-A, US-4228099-A, US-4296127-A, US-4320146-A, US-4957938-A, CA-2317038-C y la US-4752619-A, consisten de sales mixtas o individuales de alfa ceto análogos de aminoácidos de cadena ramificada, más específicamente valina, leucina e isoleucina, en combinaciones con L aminoácidos. Por otro lado, la patente US-20070141121-A1 combina los alfa cetoanálogos de aminoácidos con la fracción soyaaponina. La patente CA-
- 25 2331854-C describe la utilización de un producto nutricional a base de proteínas, lípidos y carbohidratos suplementado con L-arginina para ser utilizada vía oral o por tubo de alimentación. Otra patente, la US-5210098-A, consiste en la utilización del ácido pirúvico o sus sales para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda. La patente china CN-1285340-C describe la utilización de sales de polisacáridos sulfatados con ciertos L aminoácidos como tratamiento para los
- 30 pacientes con insuficiencia renal crónica. La patente europea EP-0624374-B1 describe el uso de sulodexide y de medicamentos que lo contienen en el tratamiento de pacientes con nefropatía diabética. La patente US-5945129-A describe el uso de soluciones dialíticas parenterales o por infusión consistentes en ésteres de ácidos carboxílicos y bicarbonato. La patente CN-101076325^a describe el uso de varios ácidos carboxílicos combinados con cafeína para tratar, prevenir y
- 35 mejorar varias afecciones. Por último, la patente WO-2007094600-A1 incluye el ácido succínico, ácido fumárico o sus sales para mejorar la memoria y el aprendizaje.

Hasta aquí existen registros de patentes para tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica y otras afecciones a base de 1) mezclas de aminoácidos esenciales para tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica terminal o predialítica, 2) mezclas de alfa ceto análogos de aminoácidos esenciales en combinación con L aminoácidos esenciales, 3) mezcla de alfa ceto análogos con la fracción soyaaponina, 4) mezcla de polisacáridos sulfatados con ciertos L aminoácidos, 5) uso de sulodexide en nefropatía diabética y 6) uso de ácido pirúvico o sus sales para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

IV.- DESCRIPCION DE LA INVENCION

Nuestra novedosa patente consiste en una mezcla de ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos para el tratamiento alimenticio de pacientes con insuficiencia renal crónica y otras afecciones, tales como, insuficiencia renal aguda, hepatopatía crónica o aguda que curse con hiperamonemia, enfermedades congénitas con alteraciones enzimáticas del ciclo de la urea, condiciones humanas patológicas que cursen con balance nitrogenado negativo a saber: sepsis, quemaduras, postoperatorio, complemento de nutrición parenteral que conlleva mezcla de aminoácidos, complemento de alimentación enteral, sarcopenia, cáncer, desnutrición, y diabetes mellitus. Más específicamente, dicha mezcla está conformada por 1) mezcla racémica de ácido málico (ácido hidroxibutanodioico), 2) ácido fumárico (ácido trans-butenodioico), 3) ácido succínico (ácido butanodioico) y 4) ácido cítrico (ácido 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico). Tales ácidos pueden ser utilizados de forma individual o en las combinaciones siguientes, a saber:

- 1.- ácido cítrico en combinación con ácido succínico, con ácido fumárico y con ácido málico (mezcla de cuatro ácidos)
- 2.- ácido succínico en combinación con ácido fumárico y con ácido málico (mezcla de tres ácidos)
- 3.- ácido succínico en combinación con ácido cítrico y con ácido málico (mezcla de tres ácidos)
- 4.- ácido cítrico en combinación con ácido fumárico y ácido málico (mezcla de tres ácidos)
- 5.- ácido cítrico en combinación con ácido fumárico y ácido succínico (mezcla de tres ácidos)
- 6.- ácido fumárico en combinación con ácido málico (mezcla de dos ácidos)
- 7.- ácido succínico en combinación con ácido málico (mezcla de dos ácidos)
- 8.- ácido succínico en combinación con ácido fumárico (mezcla de dos ácidos)
- 9.- ácido cítrico en combinación con ácido málico (mezcla de dos ácidos)
- 10.- ácido cítrico en combinación con ácido fumárico (mezcla de dos ácidos)
- 11.- ácido cítrico en combinación con ácido succínico (mezcla de dos ácidos)

12.- ácido cítrico sólo (un ácido sólo, no mezclado con ácido succínico, ni fumárico, ni málico)

13.- ácido succínico sólo (un ácido sólo, no mezclado con ácido cítrico, ni fumárico, ni málico)

14.- ácido fumárico sólo (un ácido sólo, no mezclado con ácido cítrico, ni succínico, ni málico)

15.- ácido málico sólo (un ácido sólo, no mezclado con ácido cítrico, ni succínico, ni fumárico)

5 De tales combinaciones, la número uno resulta ser la más completa por consistir en la mezcla de tres ácidos dicarboxílicos, a saber, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico y un ácido tricarboxílico, el ácido cítrico; en total cuatro ácidos distintos. Sin embargo, dicha mezcla de cuatro ácidos no es ni exclusiva ni limitativa, pues las otras combinaciones de tres ácidos carboxílicos, a saber de la combinación 2 a la combinación 5, así como las combinaciones de
10 mezclas de dos ácidos carboxílicos seleccionados de entre el ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico y ácido succínico, como lo son las combinaciones de la 6 a la 11, también son benéficas en el tratamiento alimenticio de la insuficiencia renal crónica en estadios 3, 4 y 5 y otras afecciones. Finalmente, la utilización de cualquiera de los ácidos mencionados: ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico o ácido succínico, solos, no en combinación entre ellos, incisos 12 al 15,
15 también resultan benéficos en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, así como en otras patologías referidas en el campo de utilización de la presente invención, como es el caso ilustrativo de la patente US-5210098-A de Nath en donde se utiliza ácido pirúvico o sus sales para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

Las bases científicas de nuestro novedoso invento, a diferencia de lo expresado,
20 manifestado y tema de reivindicaciones por patentes anteriores en las que cierta y efectivamente, la ministración de alfa ceto análogos de aminoácidos de cadena ramificada, sólo o en combinaciones con L aminoácidos, promueven la formación de sus correspondientes aminoácidos: valina, leucina e isoleucina, al obtener por transaminación el grupo amino, nuestras bases se sustentan a nivel del ciclo del ácido cítrico en donde ocurre la transaminación reversible del
25 oxalacetato para generar aspartato o por reacción anapletórica de reposición, desaminación de aspartato, para generar oxalacetato. Adicionalmente a esta reacción, otra más que se da a nivel del ciclo del ácido cítrico, implica la transaminación reversible del alfa ceto glutarato para generar glutamato, o a la inversa, desaminación del glutamato para generar alfa ceto glutarato. Repito, nuestras bases científicas se sustentan en un estudio pormenorizado de:

30 1.- Ciclo del ácido tricarboxílico en donde se aprecia que la entrada al ciclo es vía la acetil coenzima A (ver Figura 1), la que unida al oxalacetato regenera el ácido cítrico, primera diana u objetivo de nuestro invento. Después de algunos pasos intermedios el citrato genera alfa-cetoglutarato, que posteriormente genera succinil coenzima-A, que a su vez genera succinato, segundo objetivo de nuestro invento. El succinato pierde dos electrones por oxidación y crea
35 fumarato, tercer objetivo de nuestro invento. En el paso metabólico inmediato, el fumarato se

hidrata formando malato, cuarto objetivo de nuestro invento. Cabe mencionar que en el ciclo del ácido tricarboxílico se habla de las sales, entre otras, citrato, succinato, fumarato y malato. Nuestro invento consiste en mezclas de ácidos cítrico, succínico, fumárico y málico, los cuales en el ambiente acuoso del organismo se disocian en sus correspondientes iones citrato, succinato, fumarato y malato. De interés especial es que el ciclo del ácido cítrico es un ciclo universal que se lleva a cabo no sólo en el ser humano, sino en los tres dominios de la vida en la tierra; es decir, en el dominio 1) eukaria – donde se incluyen los reinos animalia, plantae, fungi y protista; en el dominio 2) archaea y en el dominio 3) bacteria. Este ciclo es un ciclo universal y constituye el centro o eje del metabolismo general de cualquier célula, sea esta eucariota con núcleo verdadero, como es el caso de todas las células del ser humano, o célula procariótica, como lo es el caso de las bacterias que no poseen núcleo verdadero. Dicho ciclo del ácido cítrico es un ciclo anfibólico que involucra dos funciones o vías generales importantísimas que están interrelacionadas, a saber:

1.a) Función o vía catabólica, en la cual nutrientes como proteínas vía aminoácidos, carbohidratos vía glucosa, triacilglicerol vía glicerol y ácidos grasos, terminan como piruvato antes de entrar al ciclo del ácido tricarboxílico. Al perder un carbono y generar CO_2 , el piruvato es convertido a acetil coenzima A y al unirse con el oxalacetato regenera el citrato para entrar al ciclo del ácido cítrico a través de la vía catabólica, generando energía mediante la formación de ATP y diversos transportadores electrónicos como NAD Y FAD.

1.b) Función o vía anabólica, en la que ciertos intermediarios del ciclo del ácido cítrico se utilizan para la biosíntesis de moléculas monoméricas. Es así, que para la biosíntesis de glucosa (gluconeogénesis) se utiliza oxalacetato y para la biosíntesis de ácidos grasos se utiliza acetil coenzima A. Para la biosíntesis de aminoácidos no esenciales (glicina, L alanina, L asparagina, L aspartato, L cisteína, L glutamato, L glutamina, L prolina, L serina y L tirosina) se utiliza como elemento iniciador de síntesis al intermediario oxalacetato; mismo que se formará a través de los ácidos de nuestro invento: ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico; que en el medio acuoso de nuestro organismo forman los correspondientes succinato, fumarato y malato. Es así que el succinato por acción de la enzima succinato deshidrogenasa genera fumarato. A su vez, el fumarato por acción de la enzima fumarasa genera L malato. Finalmente, el L malato por acción de la enzima malato deshidrogenasa produce oxalacetato. Otro intermediario del ciclo es el alfa-cetoglutarato que sirve de elemento iniciador para formar ácido glutámico mediante transaminación reversible. Después, por transaminación adicional formar glutamina, así como otros aminoácidos relacionados. Dicho alfa cetoglutarato es generado por reacciones metabólicas ejercidas sobre el ácido cítrico, que en el ambiente acuoso del organismo se disocia en citrato, mismo que forma parte de nuestro invento. Estas reacciones metabólicas implican la acción de la enzima aconitasa sobre el citrato para generar cis-aconitato. En una segunda reacción, la misma enzima aconitasa actúa sobre el cis-aconitato para formar isocitrato. En el paso metabólico

siguiente, la enzima isocitrato deshidrogenasa actúa sobre el isocitrato para generar alfa cetoglutarato.

Como se observa en la Figura 2, estas vías de biosíntesis de aminoácidos, glucosa y ácidos grasos, son vías que extraen intermediarios del ciclo y son conocidas como vías o reacciones catapletóricas, que hipotéticamente hablando, al extraer compuestos intermediarios del ciclo lo agotarían. Esto no sucede pues, por contrapartida a esta vía catapletórica, y dado que el ciclo del ácido cítrico no se puede interrumpir, existen vías o reacciones de reposición de estos intermediarios conocidas como vías o reacciones anapletóricas, de las cuales la más importante es la catabolizada por la enzima piruvato carboxilasa que a partir de piruvato genera oxalacetato (reacción 1). Otra reacción anapletórica de reposición de intermediarios del ciclo implica la conversión directa de fosfoenolpiruvato por acción de la enzima fosfoenolpiruvato carboxilasa a oxalacetato (reacción 2). Otra más implica la transaminación reversible de aspartato a oxalacetato (reacción 3). Además, por acción de la enzima málica o malato deshidrogenasa sobre el piruvato, cataliza la carboxilación reductora del mismo para generar malato (reacción 4). Finalmente, el glutamato genera alfa cetoglutarato por transaminación reversible (reacción 5). Resumiendo, hasta aquí 3 reacciones anapletóricas generan y reponen oxalacetato, a saber: reacción anapletórica de fosfoenolpiruvato a oxalacetato, reacción anapletórica de piruvato a oxalacetato y reacción anapletórica de aspartato a oxalacetato. Una cuarta reacción anapletórica genera malato a partir de piruvato y una última y quinta reacción anapletórica genera alfa cetoglutarato, a partir de glutamato.

En conclusión, el ciclo del ácido cítrico es:

- a) Un ciclo metabólico universal que se efectúa en todos los seres vivos y que incluye a los tres dominios: eukaria, que a su vez incluye animalia y al ser humano – propósito de nuestro invento – plantaea, hongos, protista, y otros dos dominios, el dominio archaea y el dominio bacteria.
- b) Un ciclo metabólico que se sitúa en el eje del metabolismo general.
- c) Un ciclo anfibólico con dos vías interrelacionadas, una vía de catabolismo que implica la utilización de compuestos carbonados para generar energía vía ATP, así como transportadores electrónicos como NAD y FAD; y una vía anabólica en la que intermediarios del ciclo, mas específicamente oxalacetato y alfa cetoglutarato, se utilizan como compuestos iniciadores de construcción de otras moléculas; muy en particular aminoácidos no esenciales – tema y consideración de las bases científicas de nuestra patente.
- d) A su vez, la vía anabólica que implica la sustracción al ciclo de ciertos intermediarios (oxalacetato, alfa-cetoglutarato y acetil coenzima A) para formar moléculas nuevas y distintas a los

compuestos del ciclo, conocida como reacciones catapletóricas, es compensada por reacciones de reposición o de relleno de intermediarios, llamadas reacciones anapletóricas.

- 2.- Otra base científica de nuestro invento implica el conocimiento de que en el ciclo de la urea se utiliza la L arginina para generar urea y ornitina por acción de la arginasa. Este ciclo es energético dependiente consumiendo ATP en la formación de la urea.

La urea, principal producto de excreción de compuestos nitrogenados en los animales ureotéticos, como es el caso del ser humano, es una molécula pequeña con peso molecular de 48, que por acción de la ureasa a nivel intestinal se escinde en bióxido de carbono y amonio.

- Los animales no ureotéticos, como los peces, eliminan sus productos nitrogenados de desecho al entorno acuático en forma de amonio, no necesitando la conversión a urea.

Animales como el oso en el período de hibernación no forman orina, por lo que en ellos deben de existir vías metabólicas alternas que reutilicen la urea formada.

El perro dálmata, siendo ureotético, elimina sus desechos nitrogenados vía ácido úrico.

Los reptiles y las aves eliminan sus desechos nitrogenados vía formación de ácido úrico.

- En los insectos existen los tubos de Malpighi, que consisten en estructuras tubulares en las cuales el extremo ciego del tubo está en contacto con la hemolinfa y el otro extremo desemboca en la parte final del intestino del insecto.

- Desde el punto de vista anatómico, en los gusanos planos o platelmintos se dan las primeras estructuras especializadas en excreción: los protonefridios que por un lado conectan con el celoma y por otro se abren al exterior del animal a través de los nefridiosporos. Una estructura aún más aventajada en la evolución son los metanefridios que aparecen en los moluscos y anélidos. Ésta consiste en un tubo abierto en que el extremo interior se abre en el celoma y el extremo externo se abre al exterior por medio de un nefridiosporo.

- Con lo anterior nos percatamos de una diversidad metabólica en lo que respecta a la eliminación de productos nitrogenados de desecho: amonio en peces, ácido úrico en reptiles y aves, y urea en animales ureotéticos. También se advierte de una diversidad anatómica que orienta remotamente a la relación existente entre el sistema urinario, el sistema digestivo y la piel. Con esto nos referimos a los tubos de Malpighi que conectan con el intestino de los insectos, lo que explica la transferencia de cierta cantidad de urea al intestino, alrededor del 25% de la urea sérica; así como la eliminación de aproximadamente un 10% de la urea sérica a través del sudor; quizás un recuerdo de la época en que la vida en la tierra se encontraba en la etapa de moluscos y anélidos.

Nuestro invento consiste o implica (ver Figura 3): primer objetivo, la reposición de citrato a partir de ácido cítrico que generará en pasos metabólicos subsecuentes, primero cis aconitato, luego isocitrato y finalmente alfa ceto glutarato. Segundo objetivo, reposición de succinato a partir de ácido succínico que generará en pasos subsecuentes fumarato, luego malato y luego oxalacetato. Tercer objetivo de nuestro invento, reposición de fumarato a través de ácido fumárico que en paso subsecuente generará malato, y este a su vez, generará oxalacetato. Cuarto objetivo, reposición de malato a través de ácido málico que generará en paso siguiente oxalacetato. Así, al comparar las cinco reacciones anapletóricas del ciclo del ácido cítrico no se consideran, para nuestro interés, dos de ellas puesto que implican la transaminación de aspartato a oxalacetato y la transaminación de glutamato a alfa ceto glutarato, dado que conllevan a la desaminación de aminoácidos ya existentes. Entonces, restan tres rutas de reposición de intermediarios que no implican transaminación. Dos de ellas reponen oxalacetato vía piruvato y fosfoenolpiruvato; y una de ellas repone malato vía piruvato.

Nuestro invento, a diferencia de las patentes anteriores basadas en la ministración de aminoácidos esenciales vía oral o intravenosa, o la utilización de alfa ceto análogos de aminoácidos esenciales de cadena ramificada en combinación con aminoácidos esenciales; así como también a diferencia de lo que ocurre in vivo en el interior de la célula, y más específicamente a nivel mitocondrial – pues el ciclo del ácido cítrico se realiza a nivel mitocondrial – nuestro primer objetivo implica la reposición de citrato a través de ácido cítrico, que en reacciones siguientes termina en formación de bióxido de carbono y alfa ceto glutarato, en proporciones molares; así, un mol de citrato genera un mol de bióxido de carbono y un mol de alfa ceto glutarato. Esto no se da en la naturaleza pues en condiciones biológicas el citrato se regenera por la reacción de la acetil Coenzima A, catalizada por la enzima citrato sintasa sobre el oxalacetato para generar citrato. Segundo objetivo, reposición de succinato a través de ácido succínico, que dará fumarato, luego malato y finalmente oxalacetato; condición de reposición de nuestro invento que tampoco se da en sistemas biológicos. Tercer objetivo, consistente en la reposición de fumarato a través de ácido fumárico que dará malato y finalmente oxalacetato, reposición de nuestro invento que al igual que la reposición del succinato, tampoco se da en sistemas biológicos. Cuarto objetivo, consistente en la reposición de malato a través de ácido málico, que en el caso de sistemas biológicos se lleva a cabo por acción sobre el piruvato de la enzima málica para generar malato, pero en el caso de nuestro invento, se proporciona una reposición directa sin intervenir o actuar sobre ningún sustrato ni tampoco por acción de enzima específica.

Además, nuestro invento consiste en la opción de incorporar a la mezcla otros ácidos dicarboxílicos como ácido tartárico y/o crémor tártaro para mejorar la palatabilidad y solubilidad de la citada mezcla, y adicionalmente agentes quelantes de fósforo como carbonato de calcio y/o acetato de calcio y/o gluconato de calcio y/o lactato de calcio; los cuales son en extremo benéfico

en el tratamiento de los pacientes que cursan con insuficiencia renal crónica estadios 4 y 5, pues en esta condición, la hiperfosfatemia es en extremo común, sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal crónica de larga evolución.

5 Un elemento adicional de la presente patente es la incorporación de bicarbonato de sodio a la mezcla de ácidos dicarboxílicos (ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico y el tricarboxílico ácido cítrico). El bicarbonato de sodio es benéfico en los pacientes con insuficiencia renal, pues estos cursan con acidosis metabólica crónica. Además, sirve para balancear el pH de la mezcla o de los ácidos carboxílicos utilizados en forma única y como efecto antiácido.

10 Otro elemento o elementos adicionales opcionales (pudiendo estar presentes o no) a las mezclas de la presente patente, es la incorporación de aditivos alimenticios para mejorar la adherencia del paciente al tratamiento médico: (1) edulcorantes artificiales como aspartame, acesulfame y/o sucralosa, y (2) edulcorantes naturales como los disacáridos: sacarosa y/o lactosa o como los monosacáridos: glucosa y/o fructuosa.

15 Además, sustancias nutraceuticas adicionales opcionales (pudiendo estar presentes o no), se incorporan a las mezclas de la presente patente, como son: inulina, miel de maguey, taurina, msm (metilsulfonilmetano), ácido alfa lipoico y L carnitina.

20 Como parte del tratamiento oral del paciente con insuficiencia renal crónica, además de los medicamentos específicos para cada paciente, en lo particular se prescribe de manera rutinaria, complementos consistentes en ácido ascórbico, ácido fólico, sulfato ferroso, calcitriol y complejo b, por lo que con la finalidad de disminuir al máximo y en lo posible el número y la diversidad de los diferentes y distintos medicamentos referidos, éstos: ácido ascórbico, ácido fólico, sulfato ferroso, calcitriol, complejo b, opcionalmente se incorporan a la mezcla de ácidos carboxílicos, condición posible dado la gran solubilidad de estos así como de su agradable palatabilidad.

25 Para poder calcular la cantidad de ácidos dicarboxílicos a utilizar que sean suficientes para generar finalmente oxalacetato y alfa ceto glutarato, y capturar vía transaminación el amonio derivado del metabolismo de los aminoácidos, y en mucha menor escala del metabolismo de las bases pirimídicas y de otros compuestos portadores de grupos amino, amido o imino, recurriremos a los siguientes datos:

30 1.- se sugiere una dieta restringida de 0.6 a 0.8 gramos por kilo de peso del paciente por día; luego en un hombre de 70 kilos, la cantidad de proteínas por ingerir será de 42 a 56 gramos por día, idealmente de proteínas de alta calidad biológica.

2.- el promedio de aminoácidos para un gran número de proteínas – mismas que serán ingeridas – es el siguiente: ver Tabla 1 – columna 4. De estos veinte aminoácidos, 14 tienen un nitrógeno (N),

4 de ellos portan 2 nitrógenos, 1 de ellos 3 nitrógenos y 1 de ellos 4 nitrógenos. Sus pesos atómicos se expresan en la columna 6. Correlacionando los datos anteriores tenemos que un mol de proteínas promedio pesaría 125.76 gramos y contendría 18.802 gramos de nitrógeno.

Tabla 1. Composición promedio de los aminoácidos constituyentes de las proteínas promedio.

NOMBRE A.A	FORMULA EMPIRICA	APARICIÓN EN LAS PROTEINAS ⁰	ATOMOS DE N POR A.A.	MASA ATOMICA ¹	MASA PROPOR CIONAL ²	ATOMOS DE N ³	GRAMOS DE N ⁴
ALANINA	O2C3H8N1	9 %	1	90	8.1	0.09	1.26
ARGININA	O2C6H16N4	4.7 %	4	168	7.896	0.188	2.632
ASPARAGINA	O2C4H9N2	4.4 %	2	117	5.148	0.088	1.232
ACIDO ASPARTICO	O2C4H8N1	5.5 %	1	102	5.61	0.055	0.77
CISTEINA	O2C3H8S1N1	2.8 %	1	122	3.416	0.028	0.392
GLUTAMINA	O3C5H11N2	3.9 %	2	147	5.733	0.078	1.092
ACIDO GLUTAMICO	O4C5H10N1	6.2 %	1	148	9.176	0.062	0.868
GLICINA	O2C2H6N1	7.5 %	1	76	5.7	0.075	1.05
HISTIDINA	O2C6H12N3	2.1 %	3	158	3.318	0.063	0.882
ISOLEUCINA	O2C6H14N1	4.6 %	1	132	6.072	0.046	0.644
LEUCINA	O2C6H14N1	7.5 %	1	132	9.9	0.075	1.05
LISINA	O2C6H16N2	7 %	2	148	10.36	0.14	1.96
METIONINA	O2C5H12S1N1	1.7 %	1	150	2.55	0.017	0.238
FENILALANINA	O2C9H13N1	3.5 %	1	167	5.845	0.035	0.49
PROLINA	O2C5H10N1	4.6 %	1	116	5.336	0.046	0.644
SERINA	O3C3H8N1	7.1 %	1	106	7.526	0.071	0.994
TREONINA	O3C4H10N1	6 %	1	120	7.2	0.06	0.84
TRIPTOFANO	O2C11H16N2	1.1 %	2	208	2.288	0.022	0.308
TIROSINA	O3C9H14N1	3.5 %	1	184	6.44	0.035	0.49
VALINA	O2C5H12N1	6.9 %	1	118	8.142	0.069	0.966
		100 %			125.76	1.34	18.8

5 ⁰ Promedio para un gran número de proteínas. Las proteínas individuales pueden presentar variaciones importantes respecto a estos valores.

¹ Las masas atómicas de los elementos que constituyen los aminoácidos son: Hidrógeno 1, Carbono 12, Nitrógeno 14, Oxígeno 16 y Azufre 32.

10 ² La masa proporcional de cada aminoácido (A.A.) se obtuvo multiplicando el porcentaje de cada A.A. que se encuentra en una proteína promedio por su masa atómica. De aquí que al sumar la masa proporcional de cada aminoácido que conforma una proteína, obtenemos que el peso de una proteína promedio es de 125.76 gramos.

15 ³ Los átomos de nitrógeno de cada aminoácido en proporción a su aparición en las proteínas es equivalente a su masa proporcional por el número de átomos por aminoácido entre su masa atómica. La suma de los átomos de nitrógeno de cada A.A. que se encuentran en una proteína promedio es igual a 1.34.

⁴ Dado que un mol de nitrógeno pesa 14 gramos, se puede deducir que 1.34 moles de nitrógeno equivalen a 18.8 gramos.

De acuerdo a una dieta restringida a 0.6 gramos de proteína por kilo de peso por día, una persona de 70 kilos de peso ingeriría 42 gramos de proteína, mismos que le aportarían 6.28 gramos de nitrógeno (equivalentes a 448.54 milimoles de nitrógeno).

En el caso de una dieta de 0.8 gramos de proteína por kilo de peso por día, una persona de 70 kilos de peso tendría una ingesta de 56 gramos de proteína, que contendrían 8.37 gramos de nitrógeno (equivalentes a 598.05 milimoles de nitrógeno).

Tomando en consideración el número de Amedeo Avogadro, en donde un mol de cualquier sustancia es igual a 6.022×10^{23} moléculas por mol (molécula gramo), podemos arribar a la siguiente conclusión:

3.- Para luego capturar 6.28 gramos de nitrógeno (448.54 milimoles de nitrógeno, pues un mol de nitrógeno es igual a 14 gramos) contenidos en 42 gramos de proteína, necesitamos la misma cantidad de milimoles de ácidos dicarboxílicos y tricarboxílico; esto en condiciones basales, obvio mencionar que en situaciones de estrés, como sepsis, cirugía, quemaduras, enfermedades consuntivas y diabetes, los requerimientos se incrementarían.

Dado que la mezcla de ácidos carboxílicos tiene una masa promedio de 140 a partes iguales (ver Tabla 2), un mol de esta mezcla es igual a 140 gramos. Para obtener 448.54 milimoles de dichos ácidos, se necesitan 62.79 gramos de los mismos, y para obtener 598.05 milimoles se necesitan 83.73 gramos de ácidos dicarboxílicos y tricarboxílico.

Tabla 2. Peso Molar Promedio de los Ácidos Carboxílicos y de su mezcla a partes iguales.

ACIDOS CARBOXILICOS	MASA ATOMICA
Ácido Succínico	118
Ácido Fumárico	116
Ácido Málico	134
Ácido Cítrico	192
PESO PROMEDIO (en proporciones iguales)	140

La excreción de urea y otros compuestos nitrogenados de bajo peso molecular se realiza a través del sudor en un 10%, heces en un 25%, como amonio a través de la orina en un 10% y otro 10% por función renal residual. Esto representa alrededor del 35% de la eliminación de nitrógeno y compuestos nitrogenados de manera alterna a la excreción renal y un 20 % vía renal (10 % en forma de amonio como tal y 10 % como función renal residual). Si se toma en cuenta que de la ingesta diaria de proteínas, alrededor del 55% de los nitrógenos contenidos en ellas se eliminan a

través de estas vías, se puede disminuir la necesidad de la ingesta de los ácidos carboxílicos por la mitad aproximadamente. Esto mantendría el requerimiento diario de los mismos en el orden de 31.40 gramos a 41.86 gramos de ácidos carboxílicos para una ingesta de 42 y 56 gramos de proteína respectivamente.

5 Los efectos y por consecuencia beneficios de la presente invención son:

1.- Captura de amonio antes de la formación de urea a nivel hepático, con lo que

1.1- disminuye la concentración de amonio en el organismo y sus efectos tóxicos del mismo y

1.2- reduce la concentración de urea en el organismo y sus efectos tóxicos del mismo.

10 2.- Captura de amonio vía los ácidos dicarboxílicos: ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico, que por reacciones enzimáticas sobre los mismos terminan en el ceto-ácido oxalacetato, mismo que por transaminación forma aspartato y otros aminoácidos relacionados. Por su parte el ácido cítrico, luego de pasar a cis aconitato e iso citrato pierde un carbono generando CO₂ y alfa-cetoglutarato, mismo que por transaminación generará glutamato y aminoácidos emparentados.

2.1- Mejora del balance nitrogenado,

15 2.2- aumento en la síntesis de aminoácidos no esenciales,

2.3- mejora del estado nutricional y

2.4 aumento de los niveles séricos de albúmina en la sangre.

3.- Mejoría de la palatabilidad versus las patentes previas basadas en forma de mezclas de sales cálcicas de alfa ceto análogos de aminoácidos de cadena ramificada y mezcla de L aminoácidos.

20 4.- Mejoría de la adherencia del paciente al tratamiento.

5.- Mejoría de la calidad de vida.

6.- Disminución de los costos de tratamiento.

25 7.- Adicionalmente se quela el fosfato de los alimentos por la incorporación a la mezcla de carbonato de calcio y/o acetato de calcio y/o gluconato de calcio y/o lactato de calcio. Dicha incorporación de sales de calcio a la mezcla comporta los siguientes beneficios:

7.1- contribuye a la amortiguación del ph de la mezcla,

7.2- protección gástrica,

30 7.3- disminución adicional de costos y adherencia global del tratamiento de la enfermedad renal terminal, por concepto de utilización adicional de medicamentos quelantes de fósforo, pues de lo contrario el paciente deberá consumir medicamentos quelantes de fósforo por separado.

8.- Mejoría de la acidosis metabólica, condición muy común de los pacientes con insuficiencia renal estadios 4 y 5, con la adición de bicarbonato de sodio que se adiciona con dos propósitos:

8.1- amortiguación de la mezcla de ácidos dicarboxílicos,

8.2- mejoría de la acidosis metabólica característica de la IRC estadios 4 y 5, y

5 8.3- protección contra la hiperkalemia y los efectos adversos y potencialmente letales de la misma, la cual se agrava en presencia de acidosis.

El tratamiento con ácidos dicarboxílicos y tricarboxílico previene, preserva e inclusive mejora la función renal, evitando el tratamiento renal sustitutivo, la pésima calidad de vida del paciente y los altísimos costos financieros que soportan los familiares y/o las instituciones del sector salud de los
10 Estados. Finalmente, evita los frecuentes ingresos y estancias hospitalarias como consecuencia de los inherentes procedimientos terapéuticos y las complicaciones de los mismos. En otros pacientes retarda el deterioro de la función renal y la imperiosa necesidad de tratamiento renal sustitutivo. En este grupo de pacientes, los parámetros laboratoriales y la calidad de vida se mantienen favorablemente en espera de un trasplante de riñón. En otros más, se utiliza como
15 tratamiento complementario al tratamiento renal sustitutivo para mejorar la calidad de vida del paciente y mejorar los parámetros laboratoriales.

Los siguientes casos clínicos ilustran los beneficios y logros de la presente invención:

Caso 1.- Estudio retrospectivo: Masculino de 82 años de edad, con historia de Diabetes Mellitus tipo II de más de 25 años de evolución, se diagnostica con Insuficiencia Renal Terminal estadio V
20 en Agosto de 2010 con una urea sérica de 129.5, creatinina de 3.3, BUN 60.51, hb de 11.8, potasio 5.1, fósforo 4.5, calcio 9.4 y general de orina con proteinuria de 250mg/litro. Nefrología inicia protocolo para inicio de diálisis peritoneal. En noviembre del 2010, antes de iniciar el tratamiento con ácidos carboxílicos vía oral, la depuración de creatinina en orina de 24 horas fue de 16.46ml/minuto, con un volumen urinario de 17.5 decilitros, una creatinina sérica de 3.14 y una
25 creatinina urinaria de 39.82mg/dl. El paciente rehusa el tratamiento renal sustitutivo de diálisis peritoneal e inicia tratamiento consistente en la actual invención, aunado a una dieta baja en proteínas del orden de 0.6 a 0.8 gramos de proteína/kilo/día. En Julio de 2014 sufrió de fractura de cadera por lo que se realizó prótesis total de la misma, hemotransfusión de 2 unidades y sus parámetros bioquímicos fueron: hb 11.5, urea 141, creatinina 3.2, BUN 66, amonio sérico de 5
30 (normal de 9 a 33). En agosto de 2014 su depuración de creatinina en orina de 24 horas es de 25.36ml/minuto con un volumen urinario de 23.7 decilitros, una creatinina sérica de 2.41 y una creatinina urinaria de 33.91. En noviembre de 2014, el paciente ha completado 4 años en el tratamiento. Se observa una mejoría de la depuración de creatinina en la orina de 24 horas de un valor inicial pre-tratamiento de 16.46ml/minuto, que inclusive 4 años después se mantiene por
35 arriba de estos valores, siendo su última depuración de 25.36ml/minuto.

Caso 2.- Estudio retrospectivo: Femenina de 50 años de edad, con historia de hipertensión arterial severa con cifras previas de 240/140mmHg. En septiembre de 2013 inicia tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis, 3 sesiones por semana, durante 2 meses continuos. Después de 2 meses de hemodiálisis sus parámetros laboratoriales son: hb de 10, creatinina sérica de 6.7, urea de 133, depuración de creatinina en orina de 24 horas 10.84ml/minuto. En noviembre de 2013, inicia tratamiento con ácidos carboxílicos vía oral, así como una dieta baja en proteínas de 0.6 a 0.8 gramos/kilo/día. Ella ya no continuó acudiendo a las sesiones de hemodiálisis, por lo que a finales de enero de 2014 se retira catéter central. La última valoración de la paciente fue en septiembre de 2014. De mencionar que la paciente durante los dos últimos meses hubo suspendido el tratamiento con ácidos carboxílicos por no disponer de ellos. Sus laboratoriales en septiembre de 2014 son: hb de 9.6, creatinina sérica de 5.1, urea de 200, BUN 84, potasio 5.2, fósforo 6.8, calcio 8.2, albúmina 4.4. Después de 60 días de hemodiálisis, un año sin recibir tratamiento dialítico y 2 meses de suspensión del tratamiento con ácidos carboxílicos, el paciente muestra una disminución de 0.4 en hemoglobina, reducción en la creatinina sérica de 6.7 a 5.1 y un aumento moderado en la urea de 133 a 200.

Caso 3.- Estudio retrospectivo: Masculino de 72 años con historia de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus de 40 años de evolución e insuficiencia renal terminal. En noviembre de 2012 muestra análisis de laboratorio: hb de 12.2, creatinina sérica de 5.3, urea 127, BUN 59. Rehusa tratamiento renal sustitutivo y en noviembre de 2012 inicia con tratamiento de ácidos carboxílicos vía oral. En esta fecha presenta una creatinina sérica de 6.74, urea de 209, BUN 97.7. En noviembre de 2013, fecha de su última visita, sus análisis de laboratorio fueron: creatinina sérica de 3.9, urea de 58, BUN 27. Ocho meses después presentó neumonía e infarto miocardio, se realizó intubación endotraqueal y falleció como consecuencia de infarto del miocardio. En un año de tratamiento con ácidos carboxílicos se logró mejorar los niveles de azoados del paciente: la creatinina sérica se redujo más de 42% y la urea disminuyó 72%.

Caso 4- Estudio retrospectivo: Masculino de 35 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia renal terminal secundaria a riñones hipoplásicos. En mayo de 2014, inicia tratamiento renal sustitutivo con diálisis aguda; su laboratorio en esa fecha fue hb de 6.9, creatinina sérica de 21.3, urea de 216 y potasio de 4.4. Un mes después inicia con diálisis peritoneal intermitente consistente en 20 sesiones cada semana. Al inicio de la DPI su laboratorio fue hb de 7.4, creatinina sérica de 17, urea de 226, ácido úrico de 10.1, una depuración de creatinina en orina de 24 horas de 2.65ml/minuto. En julio de 2014, los análisis de laboratorio muestran: hb 8.4, creatinina sérica 17.7, urea de 215. El 2 de septiembre inicia tratamiento con ácidos carboxílicos vía oral, aunado a dieta baja en proteínas. El 22 de septiembre del 2014, 20 días después de haber iniciado dicho tratamiento, inicia con diálisis peritoneal ambulatoria continua consistente en 4 sesiones por día. El 20 de octubre de 2014, a dos meses de haber iniciado tratamiento con

ácidos carboxílicos y a un mes de haber iniciado la diálisis peritoneal ambulatoria, muestra estudios de laboratorio dramáticos: hb de 12.7, creatinina sérica de 12.77 y urea de 86.2.

V.- REIVINDICACIONES

Una vez presentado el campo de utilidad del presente invento, inciso II, el estado actual de la técnica en el área donde se inserta esta patente, inciso III, así como la descripción de la propia patente y las bases científicas que hicieron posible desarrollar la misma, inciso IV, reclamamos las siguientes reivindicaciones:

1.- mezcla de ácidos carboxílicos, específicamente ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, y su uso para el tratamiento alimenticio de seres humanos con insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal aguda, hepatopatía crónica o aguda que curse con hiperamonemia, enfermedades congénitas con alteraciones enzimáticas del ciclo de la urea y condiciones humanas patológicas que cursen con balance nitrogenado negativo, como lo son, sepsis, quemaduras, postoperatorio, complemento de nutrición parenteral que conlleve mezcla de aminoácidos, complemento de nutrición enteral, sarcopenia, cáncer, desnutrición y diabetes mellitus.

2.- como se describe en la reivindicación 1, el presente invento consiste en una mezcla de ácidos carboxílicos, específicamente, tres ácidos dicarboxílicos y un ácido tricarboxílico.

3.- como se describe en la reivindicación 2, en la que los ácidos dicarboxílicos específicamente son: ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico, y el ácido tricarboxílico es ácido cítrico.

4.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 3, en la que dichos ácidos conforman una mezcla consistente en ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico y ácido cítrico.

5.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 4, la mezcla de los correspondientes ácidos succínico, fumárico, málico y cítrico, es considerada la mezcla más completa por contener los cuatro, pero no por ello exclusiva o limitativa, pues mezclas conformadas por los ácidos dicarboxílicos y/o el tricarboxílico seleccionados de entre ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico y ácido cítrico, en cualesquiera de sus combinaciones también son útiles, a saber:

6.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, consistente en una mezcla de ácido cítrico en combinación con ácido succínico, con ácido fumárico y con ácido málico (mezcla de cuatro ácidos)

7.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, consistente en una mezcla de ácido succínico en combinación con ácido fumárico y con ácido málico (mezcla de tres ácidos)

8.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, consistente en una mezcla de ácido succínico en combinación con ácido cítrico y con ácido málico (mezcla de tres ácidos)

9.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, consistente en una mezcla de ácido cítrico en combinación con ácido fumárico y ácido málico (mezcla de tres ácidos)

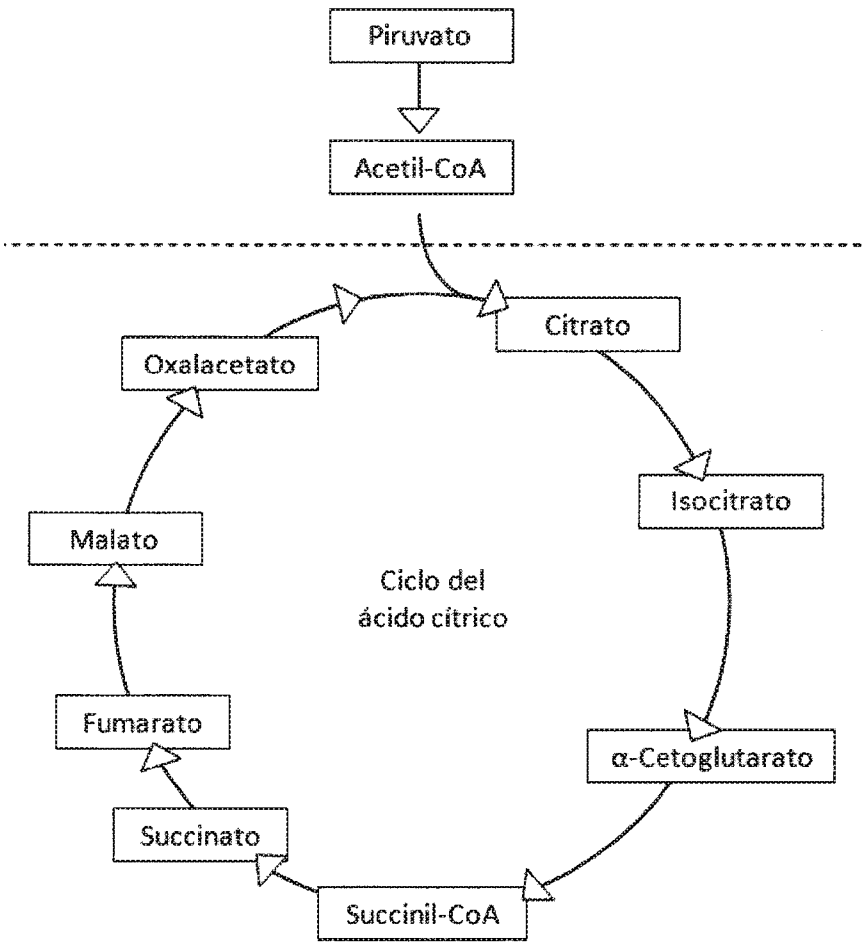
- 10.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, consistente en una mezcla de ácido cítrico en combinación con ácido fumárico y ácido succínico (mezcla de tres ácidos)
- 11.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, consistente en una mezcla de ácido fumárico en combinación con ácido málico (mezcla de dos ácidos)
- 5 12.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, consistente en una mezcla de ácido succínico en combinación con ácido málico (mezcla de dos ácidos)
- 13.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, consistente en una mezcla de ácido succínico en combinación con ácido fumárico (mezcla de dos ácidos)
- 14.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, consistente en una mezcla de ácido cítrico en
10 combinación con ácido málico (mezcla de dos ácidos)
- 15.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, consistente en una mezcla de ácido cítrico en combinación con ácido fumárico (mezcla de dos ácidos)
- 16.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, consistente en una mezcla de ácido cítrico en combinación con ácido succínico (mezcla de dos ácidos)
- 15 17.- como se describe en la reivindicación 3, consistente en ácido cítrico sólo (un ácido sólo, no mezclado con ácido succínico, ni fumárico, ni málico)
- 18.- como se describe en la reivindicación 3, consistente en ácido succínico sólo (un ácido sólo, no mezclado con ácido cítrico, ni fumárico, ni málico)
- 19.- como se describe en la reivindicación 3, consistente en ácido fumárico sólo (un ácido sólo, no
20 mezclado con ácido cítrico, ni succínico, ni málico)
- 20.- como se describe en la reivindicación 3, consistente en ácido málico sólo (un ácido sólo, no mezclado con ácido cítrico, ni succínico, ni fumárico)
- 21.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 20, en la que la cantidad de ácido succínico sólo o como constituyente de la mezcla de ácidos, tiene un rango de 10 a 600 milimoles (1.18 gramos a
25 70.8 gramos) por dosis.
- 22.- como se describe en la reivindicación 21, en la que la cantidad de ácido succínico sólo o como constituyente de la mezcla de ácidos, tiene un rango de 10 a 1800 milimoles (1.18 gramos a 212.4 gramos) por día.
- 23.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 20, en la que la cantidad de ácido fumárico sólo
30 o como constituyente de la mezcla de ácidos, tiene un rango de 10 a 600 milimoles (1.16 gramos a 69.6 gramos) por dosis.

- 24.- como se describe en la reivindicación 23, en la que la cantidad de ácido fumárico sólo o como constituyente de la mezcla de ácidos, tiene un rango de 10 a 1800 milimoles (1.16 gramos a 208.8 gramos) por día.
- 5 25.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 20, en la que la cantidad de ácido málico sólo o como constituyente de la mezcla de ácidos, tiene un rango de 10 a 600 milimoles (1.34 gramos a 80.4 gramos) por dosis.
- 26.- como se describe en la reivindicación 25, en la que la cantidad de ácido málico sólo o como constituyente de la mezcla de ácidos, tiene un rango de 10 a 1800 milimoles (1.34 gramos a 241 gramos) por día.
- 10 27.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 20, en la que la cantidad de ácido cítrico sólo o como constituyente de la mezcla de ácidos, tiene un rango de 12 a 600 milimoles (2.304 gramos a 116.4 gramos) por dosis.
- 28.- como se describe en la reivindicación 27, en la que la cantidad de ácido cítrico sólo o como constituyente de la mezcla de ácidos, tiene un rango de 12 a 1800 milimoles (2.304 gramos a 345.6 gramos) por día.
- 15 29.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 28, en la que dichas mezclas de ácidos, seleccionados de entre succínico, fumárico, málico y cítrico, o utilizados por separado, no en mezcla, son utilizados para ser ministrados por la vía oral.
- 30.- como se describe en la reivindicación 29, en la que la mezcla de ácidos, o utilizados por separado, son utilizados para ser ministrados vía oral en forma de polvo, para ser reconstituidos en agua.
- 20 31.- como se describe en la reivindicación 29, para ser reconstituidos en jugo de frutas.
- 32.- como se describe en la reivindicación 29, en la que tales mezclas o los ácidos por sí solos, no en combinación, se presentan en forma de tabletas efervescentes.
- 25 33.- como se describe en la reivindicación 29, en la que tales mezclas se presentan premezclado o preconstituido en forma de jugos de frutas.
- 34.- como se describe en la reivindicación 29, en la que tales mezclas se presentan premezclado o preconstituido en forma de bebidas ingeribles.
- 30 35.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 34, en la que a la mezcla de ácidos o su presentación por sí solos, no combinados, además se le adicionan otros ácidos carboxílicos como ácido tartárico y crémor tártaro para incrementar su palatabilidad y solubilidad, para ser ministrados en forma oral.

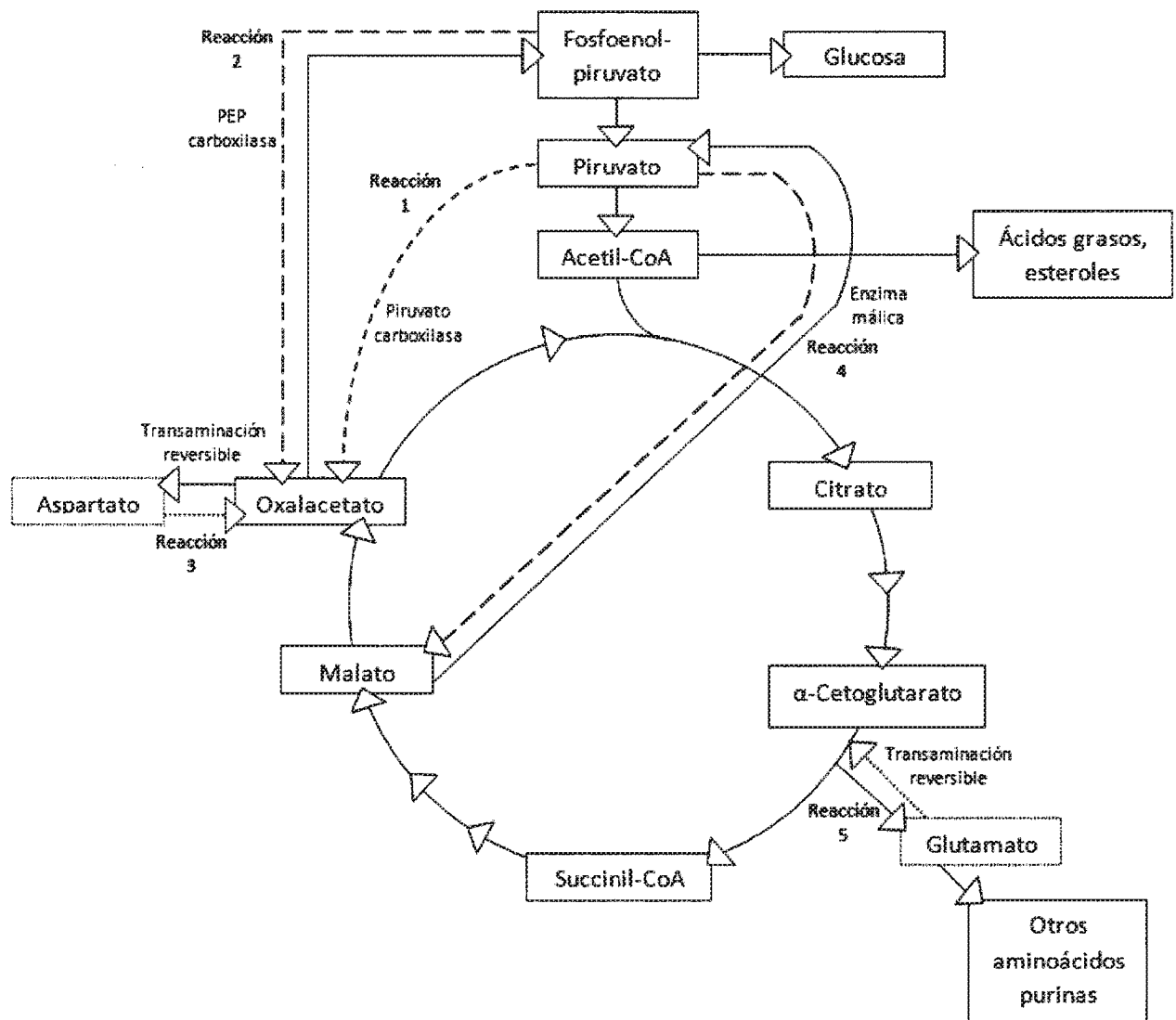
- 36.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 35, en la que a la mezcla de ácidos o su presentación por sí solos, no combinada, además se le adicionan quelantes de fosfato.
- 37.- como se describe en la reivindicación 36, en la que el quelante de fosfato es carbonato de calcio.
- 5 38.- como se describe en la reivindicación 36, en la que el quelante de fosfato es acetato de calcio.
- 39.- como se describe en la reivindicación 36, en la que el quelante de fosfato es gluconato de calcio.
- 40.- como se describe en la reivindicación 36, en la que el quelante de fosfato es lactato de calcio.
- 41.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 40, en la que a la mezcla se le adiciona
- 10 bicarbonato de sodio.
- 42.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 41, en la que a la mezcla se le adiciona vitamina C.
- 43.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 42, en la que a la mezcla se le adiciona ácido fólico.
- 15 44.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 43, en la que a la mezcla se le adiciona sulfato ferroso.
- 45.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 44, en la que a la mezcla se le adiciona calcitriol.
- 46.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 45, en la que a la mezcla de ácidos o su presentación solos, no combinada, además se le adicionan edulcorantes artificiales.
- 20 47.- como se describe en la reivindicación 46, en la que el edulcorante artificial es acesulfame.
- 48.- como se describe en la reivindicación 46, en la que el edulcorante artificial es aspartame.
- 49.- como se describe en la reivindicación 46, en la que el edulcorante artificial es sucralosa.
- 50.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 49, en la que a la mezcla de ácidos o su presentación solos, no combinada, además se le adicionan edulcorantes naturales como
- 25 steviosidos.
- 51.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 50, en la que a la mezcla de ácidos o su presentación solos, no combinada, además se le adicionan disacáridos.
- 52.- como se describe en la reivindicación 51, en la que el disacárido es sacarosa.
- 53.- como se describe en la reivindicación 51, en la que el disacárido es lactosa.

- 54.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 53, en la que a la mezcla de ácidos o su presentación solos, no combinada, además se le adicionan monosacáridos.
- 55.- como se describe en la reivindicación 54, en la que el monosacárido es fructuosa.
- 56.- como se describe en la reivindicación 54, en la que el monosacárido es glucosa.
- 5 57.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 56, en la que a la mezcla de ácidos o su presentación solos, no combinada, además se le adicionan oligosacáridos.
- 58.- como se describe en la reivindicación 57, en la que el oligosacárido es inulina.
- 59.- como se describe en la reivindicación 57, en la que el oligosacárido es miel de maguey.
- 60.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 59, se le adiciona taurina.
- 10 61.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 60, se le adiciona ácido alfa-lipoico.
- 62.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 61, se le adiciona msm metilsulfonilmetano.
- 63.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 62, se le adiciona L carnitina.
- 64.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 63, se acompaña de una dieta restringida en proteínas del orden de 0.6 a 0.8 gramos de proteína por kilo de peso por día; preferentemente
- 15 proteínas de alto valor biológico como proteína aislada de suero de leche, proteína de clara de huevo u otras, o una mezcla de proteínas de menor calidad biológica que compense las deficiencias de aminoácidos esenciales.
- 65.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 64, se acompaña de promover volúmenes urinarios altos.
- 20 66.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 65, se acompaña de medicamentos anabólicos.
- 67.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 66, se acompaña de limpieza intestinal periódica.
- 68.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 67, se acompaña de uso de enzimas ureasas vía oral.
- 25 69.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 28, en la que las mezclas de ácidos o por sí solos son presentados en viales estériles para su ministración intravenosa.
- 70.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 69, para ser utilizadas en pacientes con insuficiencia renal crónica.
- 71.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 69, para ser utilizadas en pacientes con
- 30 insuficiencia renal aguda.

- 72.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 69, para ser utilizadas en pacientes con hepatopatías crónicas o agudas que cursen con hiperamonemia.
- 73.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 69, para ser utilizadas en pacientes con alteraciones enzimáticas del ciclo de la urea.
- 5 74.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 69, para ser utilizadas en pacientes con balance nitrogenado negativo a consecuencia de sepsis.
- 75.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 69, para ser utilizadas en pacientes con balance nitrogenado negativo a consecuencia de quemaduras.
- 10 76.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 69, para ser utilizadas en pacientes con balance nitrogenado negativo a consecuencia de cursar postoperatorio.
- 77.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 69, para ser utilizadas en pacientes con balance nitrogenado negativo a consecuencia de sarcopenia.
- 78.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 69, para ser utilizadas en pacientes con balance nitrogenado negativo a consecuencia de cáncer.
- 15 79.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 69, para ser utilizadas en pacientes con balance nitrogenado negativo a consecuencia de desnutrición.
- 80.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 69, para ser utilizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.
- 20 81.- como se describe en las reivindicaciones 1 a 28 y 69, para ser utilizadas vía intravenosa como complemento de nutrición parenteral.

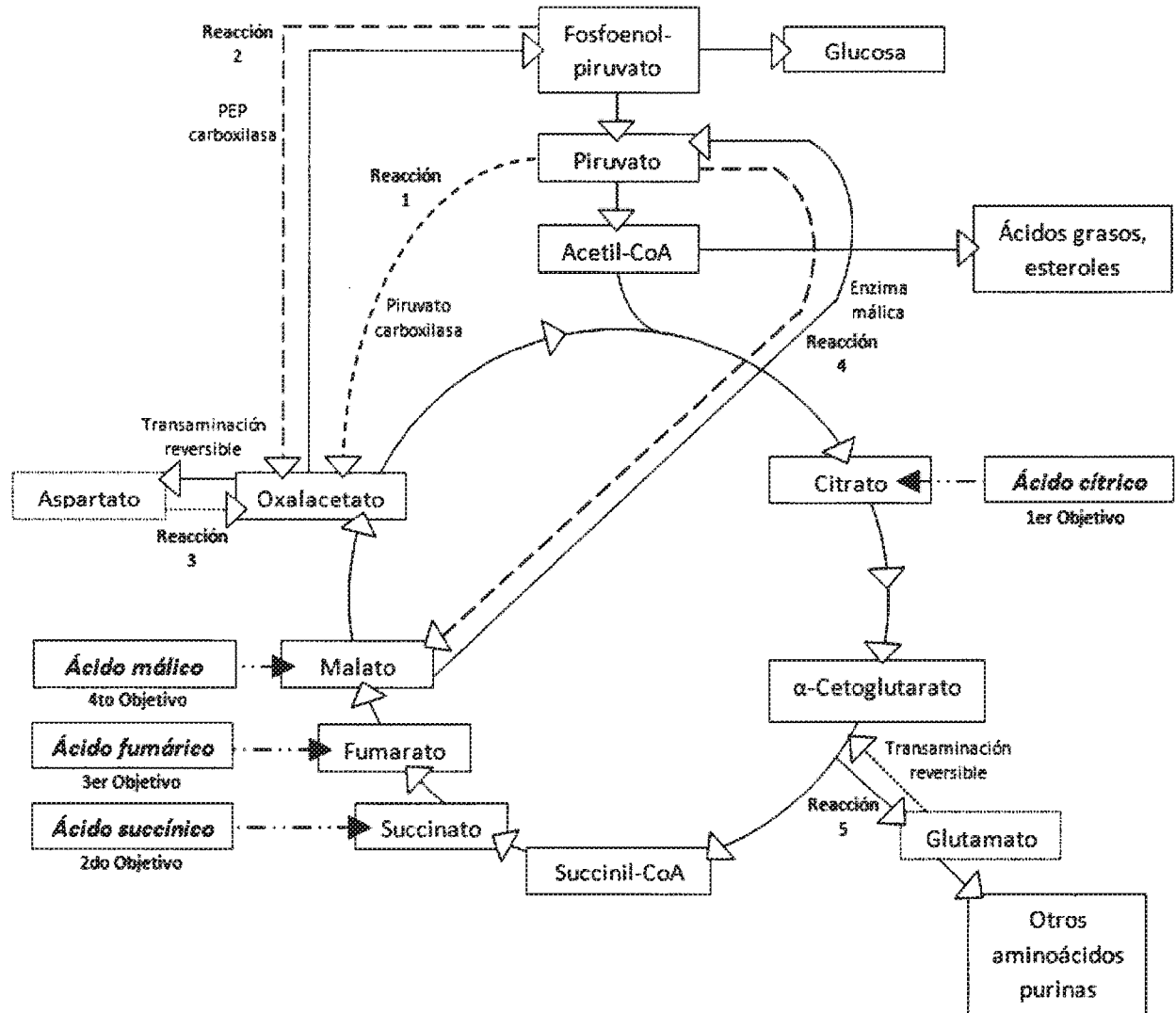


2/3



2/3

3/3



3/3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2015/000144

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010130028 A1 (BIOCEPTA CORP ET AL.) 18/11/2010, claims 1-3	1-81
X	WO 2014035246 A1 (DUTCH RENEWABLE ENERGY B V) 06/03/2014, paragraphs 5 and 11, claims 1 and 6.	1-81
X	EP 0938849 A1 (QUEST INT) 01/09/1999, paragraph 3, claim 1.	1-81
X	US 2011207822 (LOPES JOHN ALEX) 25/08/2011, paragraph 18, claims 1-4	1-81

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13/04/2016

Date of mailing of the international search report
(04/05/2016)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
H. Aylagas Cancio

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2015/000144

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/194 (2006.01)

C07C55/10 (2006.01)

C07C55/20 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/MX2015/000144

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2014035246 A1	06.03.2014	US2015224072 A1 EP2892517 A1 NL2009407C C	13.08.2015 15.07.2015 04.03.2014
-----	-----	-----	-----
WO2010130028 A1	18.11.2010	BRPI1014488 A2 NZ595867 A US2014142177 A1 US2013210910 A1 RU2011146135 A JP2012526727 A JP5740393B B2 CU20110209 A7 CN102427811 A KR20120015319 A MX2011012143 A AU2010246847 A1 AU2010246847B B2 CA2666063 A1 CA2666063 C US2010292333 A1 EP2429517 A1 EP2429517 A4	05.04.2016 29.05.2015 22.05.2014 15.08.2013 20.06.2013 01.11.2012 24.06.2015 15.03.2012 25.04.2012 21.02.2012 08.12.2011 17.11.2011 17.04.2014 15.11.2010 13.08.2013 18.11.2010 21.03.2012 27.03.2013
-----	-----	-----	-----
US2011207822 A1	25.08.2011	US2008058421 A1	06.03.2008
-----	-----	-----	-----
EP0938849 A1	01.09.1999	NONE	
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/MX2015/000144

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61K, C07C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 2010130028 A1 (BIOCEPTA CORP ET AL.) 18/11/2010, reivindicaciones 1-3	1-81
X	WO 2014035246 A1 (DUTCH RENEWABLE ENERGY B V) 06/03/2014, párrafos 5 y 11, reivindicaciones 1 y 6.	1-81
X	EP 0938849 A1 (QUEST INT) 01/09/1999, párrafo 3, reivindicación 1.	1-81
X	US 2011207822 (LOPES JOHN ALEX) 25/08/2011, párrafo 18, reivindicaciones 1-4	1-81

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
13/04/2016

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
04 de mayo de 2016 (04/05/2016)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio
N° de teléfono 91 3498563

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/194 (2006.01)

C07C55/10 (2006.01)

C07C55/20 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/MX2015/000144

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2014035246 A1	06.03.2014	US2015224072 A1 EP2892517 A1 NL2009407C C	13.08.2015 15.07.2015 04.03.2014
-----	-----	-----	-----
WO2010130028 A1	18.11.2010	BRPI1014488 A2 NZ595867 A US2014142177 A1 US2013210910 A1 RU2011146135 A JP2012526727 A JP5740393B B2 CU20110209 A7 CN102427811 A KR20120015319 A MX2011012143 A AU2010246847 A1 AU2010246847B B2 CA2666063 A1 CA2666063 C US2010292333 A1 EP2429517 A1 EP2429517 A4	05.04.2016 29.05.2015 22.05.2014 15.08.2013 20.06.2013 01.11.2012 24.06.2015 15.03.2012 25.04.2012 21.02.2012 08.12.2011 17.11.2011 17.04.2014 15.11.2010 13.08.2013 18.11.2010 21.03.2012 27.03.2013
-----	-----	-----	-----
US2011207822 A1	25.08.2011	US2008058421 A1	06.03.2008
-----	-----	-----	-----
EP0938849 A1	01.09.1999	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----