

Señor Jefe
Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Solicitud de Privilegio para Patente de invención
Título: MEZCLA DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS PARA TRATAR
PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
Solicitante: Jorge Antonio HERNÁNDEZ MIRAMONTES
Exp. No.: NC2017/0007046
Asunto: Respuesta a requerimiento No. 11.357 de 2018

JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 99.678 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando como apoderado del señor Jorge Antonio HERNÁNDEZ MIRAMONTES, por medio del presente escrito me permito dar respuesta al requerimiento de la referencia de la siguiente forma:

1. Reivindicaciones relativas a un uso

Con el objeto de atender a la objeción hecha por su Despacho con relación a la reivindicación 8, el solicitante accede a eliminar la reivindicación 8 del pliego de reivindicaciones. Por lo cual, presento un nuevo capítulo de reivindicaciones con el presente escrito.

2. Reivindicaciones

Con el objeto de cumplir con lo indicado por el examinador, se presenta nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se modificaron en la medida de lo posible las reivindicaciones.

La objeción al preámbulo de la reivindicación 1 ya no tiene fundamento con la nueva reivindicación 1 en donde se ha eliminado la mención a método de tratamiento de seres humanos con diversas patologías. La sección que trata sobre la dosis se modifica y se mueve a la nueva reivindicación 2 para que la reivindicación 1 sea más concisa. Se corrige la referencia a “uno o más ácidos carboxílicos”, dejando obligatorio el uso de los cuatro ácidos en la mezcla.

En cuanto a la objeción hecha por su Despacho relacionada con la concisión de la reivindicación 1 se corrige de la siguiente manera: La sección que trata sobre la dosis se modifica y se mueve a la nueva reivindicación 2 para que la reivindicación 1 sea más concisa. Se corrige la referencia a “uno o más ácidos carboxílicos”, dejando obligatorio el uso de los cuatro ácidos en la mezcla.

La nueva reivindicación 2 refiere a que los cuatro ácidos (ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico) de la mezcla se encuentran en proporciones iguales, tal como se describe en la solicitud de patente en la Tabla 2, página 19.

La nueva reivindicación 2 ya no hace referencia al modo de uso de la mezcla.

En las reivindicaciones 4-7 se corrige la expresión “cualquiera de las reivindicaciones”.

Se elimina la reivindicación 9 que hace referencia al uso de la mezcla.

3. Determinación del Estado de la Técnica.

D1 (US2009/062387 A1 Caswell et al.)

Caswell et al. expone un método para prevenir la nefrocalcinosis, esto es, depósito de cristales de fosfato de calcio en los riñones. La invención incluye administrar al mamífero una cantidad de citrato que sea eficaz para reducir la concentración de fósforo en suero ([0006]), reducir el daño renal en un mamífero que consume una dieta rica en fosfato ([0007]), reducir el daño renal de un mamífero, proveniente de un medicamento con alto contenido de fosfato ([0008]) y proporciona medicamentos con alto contenido de fosfato, incluidos el fosfato y el

citrato ([0009]). Los mamíferos representativos incluyen humanos, animales de laboratorio, [...] mascotas y otros animales como bovinos, ovejas, equinos y cerdos ([0023]), sin embargo, Caswell et al. únicamente muestra estudios realizados en ratas. El citrato se administra preferiblemente como ácido cítrico, sales de citrato como citrato de sodio, citrato de hidrógeno de sodio y citrato de dihidrógeno de sodio, y ésteres de citrato como citrato de etilo, citrato de dietilo y citrato de trietilo ([0022]). El mecanismo de acción de los inventores se expresa como: sin estar vinculado por ninguna teoría en particular, se cree que el citrato tiene un efecto protector porque forma complejos de fosfato de calcio ([0040]).

Por el contrario, nuestra invención, como se indica a lo largo de la solicitud de patente y se establece sencillamente en la Figura 3, los cuatro ingredientes principales: ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico, sirven como moléculas externas de reposición de sus correspondientes productos intermediarios en el Ciclo de Krebs: citrato, succinato, fumarato y malato. Esta es la razón por la cual estas moléculas son específicamente y deliberadamente elegidas. Como se describe en la solicitud, el ácido cítrico repone el citrato, en las etapas metabólicas subsiguientes generará primero cisaconitato, luego isocitrato y finalmente alfa ceto glutarato, donde la transaminación reversible captura un grupo amino, reduciendo el amonio y generando glutamato, un aminoácido no esencial; y no, porque el ácido cítrico, "sin estar sujeto a ninguna teoría particular", formará "un complejo con fosfato de calcio". El ácido succínico repone el succinato, que en las etapas posteriores generará fumarato, luego malato y luego oxalacetato; reemplazo de fumarato a través de ácido fumárico que en un paso posterior generará malato, y esto, a su vez, generará oxalacetato; Finalmente, reemplazo del malato a través del ácido málico, que en el paso posterior generará oxalacetato. También es a través del oxalacetato que por transaminación reversible captura un grupo amino, reduce el amonio y genera aspartato, otro aminoácido no esencial. No existe ningún estado de la técnica anterior que establezca que estas 4 moléculas actúen a nivel mitocondrial y que por los mecanismos de acción citados previamente, reduzcan la uremia; al reducir el amonio mediante la síntesis de aminoácidos no esenciales a través de oxalacetato y alfa cetoglutarato, los niveles más bajos de amonio se traducen en niveles más bajos de urea, dado que si se deja el amonio, éste se convierte en urea.

Nuestra invención está dirigida a pacientes con enfermedad renal crónica que cursen con uremia e hiperfosfatemia, independientemente de la entidad que haya ocasionado esta enfermedad renal, como por ejemplo y de hecho son las causas más frecuentes en orden de prevalencia e incidencia: diabetes, hipertensión arterial o glomerulopatías diversas (página 2, líneas 9-14). Por el contrario, Caswell patenta el uso exclusivamente de citrato (como ácido cítrico, sales de citrato, tales como, citrato de sodio, citrato de sodio hidrogenado, y ésteres de citrato, tales como ethyl citrato, dietil citrato y trietil citrato ([0022]) para tratar la nefropatía exclusivamente por nefrocalcinosis (depósito de cristales de calcio en los riñones) para lo cual utiliza un modelo experimental en ratas, machos y hembras de la raza Sprague-Dawley a quienes se ocasionó nefrocalcinosis inducida por la administración de un medicamento y/o dieta alta en fosfato. Caswell indica que la administración de citrato debe ser 24 horas antes o hasta 24 horas después de la administración de dicho medicamento alto en fosfato ([0008]). Dichos resultados se extrapolan para prevenir, mitigar o reducir lesiones celulares en los riñones de un mamífero ([0022]), siendo los mamíferos representativos: seres humanos, animales de laboratorio tales como ratones, ratas, changos, mascotas como gatos y perros y otros animales como bovinos, borregos, equinos y puercos ([0023]).

Nuestra solicitud de patente no se sustenta en extrapolarización de resultados, hallazgos o "sin estar sujeto a ninguna teoría en particular, parece ser que el citrato tiene un efecto protector porque forma un complejo con fosfato de calcio", cita que señala Caswell. Por el contrario, nuestra invención se sustenta en un estudio pormenorizado del Ciclo de Krebs y la reposición de intermediarios de dicho ciclo: citrato a través de ácido cítrico que derivara al final en alfa cetoglutarato, molécula esta última que captura grupo amonio y generará el aminoácido no esencial: ácido L- glutámico; y en nuestra solicitud de patente nunca se mencionó que se pretenda que el citrato forme complejos con el fosfato. Adicionalmente obligadamente se utiliza ácido cítrico, pues este genera citrato, luego cis aconitato, luego isocitrato, y no otras presentaciones posibles del citrato como sales o ésteres del mismo (como Caswell), pues estas moléculas no pudieran convertirse en cis aconitato y luego isocitrato y finalmente alfa ceto glutarato.

Adicionalmente, nuestra invención utiliza bicarbonato de sodio para balancear el pH de la mezcla de ácidos carboxílicos, para mejorar la acidosis metabólica característica de los pacientes

en estadios 4 y 5 de ERC, y ofrecer protección contra la hiperkalemia (página 21, puntos 8 - 8.3). En cuanto al carbonato de calcio y el lactato de calcio (página 20, puntos 7 - 7.3), son los ingredientes utilizados: 1) al igual que el bicarbonato de sodio, para balancear el pH de la mezcla; 2) como quelantes de fósforo que ejercen sus beneficios a nivel del lumen gastrointestinal donde las sales de calcio se unen al fósforo, evitando su absorción al torrente sanguíneo, y no como Caswell et al. que indica que su composición funciona en el torrente sanguíneo donde el ácido cítrico o sus sales forman complejos de fosfato de calcio.

D2 (US6488961 B1 Robinson, et al)

Robinson patenta “un gránulo efervescente que tienen un grado de efervescencia controlable, que comprende: una mezcla que consiste esencialmente en un agente ácido, un agente farmacológicamente activo y un aglutinante extruible en caliente y un agente alcalino; el gránulo efervescente se fabrica mediante un proceso de calor térmico libre de agua y libre de disolventes que comprende: mezclar en seco dicha mezcla; y extrusión en caliente de dicha mezcla para formar un gránulo efervescente” (reivindicación 2). Por el contrario, el solicitante de la presente solicitud de patente ni siquiera menciona la tasa de efervescencia de la mezcla reclamada ni es esto relevante para los beneficios de la invención, sin embargo, dado que el grado o rapidez de efervescencia es el propósito o efecto técnico que busca Robinson en su patente, hace referencia a 3 grados de efervescencia: lenta, mediana y rápida; “la tasa de efervescencia ‘rápida’ se entiende que los gránulos efervescentes [...] deben desintegrarse en una solución acuosa en menos de 10 minutos, preferentemente entre 15 segundos y 7 minutos” (columna 6 líneas 65-67, columna 7 líneas 1-2).

Robinson refiere “una pareja efervescente” que consiste en la combinación de un agente ácido y un agente alcalino, que al combinarse en la presencia de agua cause la formación de un gas, como dióxido de carbono, oxígeno o dióxido de cloro” (columna 4, líneas 25-28). Los ingredientes que Robinson menciona como opciones para agentes ácidos incluye “cualquier compuesto o material que sirva como fuente de protones y puedan reaccionar con el agente alcalino para formar un gas y hacer que la solución que los contiene se convierta en efervescente” (columna 4, líneas 47-50); puede ser ¡“cualquier ácido orgánico o inorgánico”! “en forma de ácido libre, anhídrido ácido o sales de ácidos” (columna 4, líneas 52-54). Los 4 ingredientes en común que el solicitante tiene con la patente de Robinson (cítrico, fumárico, málico y succínico), que Robinson no reclama específicamente sino que se generalizan como agentes ácidos, como otros tantas moléculas ácidas, pues Robinson en su descripción de su invención declara: “como agentes ácidos para los gránulos efervescentes, un compuesto que no es dañino para los animales, incluyendo al hombre es empleado preferentemente”. El agente ácido puede ser ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido adipico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glicólico, ácidos alfa hidroxí, ácido ascórbico, aminoácidos y sus sales ácidas alcali hidrogenadas (columna 4, líneas 58-64). Estos cuatro ácidos: cítrico, succínico, fumárico y málico, no son utilizados ni reivindicados por el solicitante para ese propósito, el de Robinson. El solicitante patenta la mezcla de cuatro ácidos: fumárico, málico, succínico y cítrico, ya que su propósito es la reposición externa de las moléculas intermediarias del Ciclo del Ácido Cítrico, donde después de las reacciones enzimáticas -referidas en la solicitud de patente- generan el cetoácido alfa-cetoglutarato y el otro cetoácido oxalacetato, y que por transaminación ejercida sobre estos dos cetoácidos, capturan grupos amonio, generando aminoácidos no esenciales, evitando que este amonio se convierta en urea, reduciendo así los niveles de urea.

En cuanto al lactato de calcio, el bicarbonato de sodio y el carbonato de calcio, Robinson los usa como “agentes alcalinos” que liberan gases. Otros ejemplos de agentes alcalinos que menciona Robinson son “un precursor de dióxido de carbono, un precursor de oxígeno o un precursor de dióxido de cloro” (columna 5, líneas 15-17). En contraste, el solicitante utiliza bicarbonato de sodio para balancear la mezcla de ácidos carboxílicos, mejorar la acidosis metabólica característica de los estadios 4 y 5 de la ERC, y ofrecer protección contra la hiperkalemia. En cuanto al carbonato de calcio y el lactato de calcio, se utilizan para 1. balancear el pH de la mezcla, 2. como quelantes de fosfato -evitando la absorción del fosfato de los alimentos a nivel gastrointestinal- y 3. para ofrecer protección gástrica al paciente. Finalmente, la invención del solicitante no pretende ser un portador de un agente farmacológicamente activo, ni incluye un aglutinante extruible por fusión en caliente y no comparte el mismo proceso de fabricación. El propósito de la invención del solicitante tampoco es el enmascarar el posible mal sabor de compuestos, como es en el caso de la patente de Robinson (columna 2, líneas 57-60). El solicitante

reclama la invención en pacientes con enfermedad renal crónica que cursen con uremia e hiperfosfatemia, mientras que el uso de la mezcla de Robinson puede ser para las áreas “farmacéutica, veterinaria, horticultura, doméstico, alimentos, culinaria, pesticidas, agricultura, cosmética, herbicidas, industrial, limpieza, confitería y condimentos” (columna 2, líneas 63-67).

4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486) Nivel inventivo (Art. 18 D486).

Tabla Comparativa

	Solicitud de Patente Expediente No. NC2017/0007046 (PCT/MX2015/000144)	D1 (US2009/062387 A1 Caswell et al.)	D2 (US6488961 B1 Robinson, et al)
Campo de Aplicación	Control de la uremia y la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal.	Nefropatía por fosfatos en <i>mamíferos [estudio en ratas]</i> , consistente en daño a los riñones causado por la formación de cristales de fosfato cálcicos.	Farmacéutica, veterinaria, horticultura, doméstico, alimentos, culinaria, pesticidas, agricultura, cosmética, herbicidas, industrial, limpieza, confitería y condimentos.
Función	Captura de amonio y reducción de urea a nivel celular en el organelo mitocondrial; quelación de fósforo de los alimentos a nivel gastrointestinal.	“sin estar vinculado por ninguna teoría en particular, se cree que el citrato tiene un efecto protector porque forma complejos de fosfato de calcio” ([0040])	Crear mezclas efervescentes con grados de efervescencia controlable (lenta, media y rápida). Enmascarar el posible mal sabor de compuestos farmacológicamente activos.
Vía de Administración	Oral.	Oral, intravenosa, intraperitoneal, diálisis.	Oral.
Ingredientes	Ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico, en combinación con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y lactato de calcio ([reivindicación 1]).	Citrato (ácido cítrico, sales de citrato -citrato de sodio $C_6H_5O_7Na_3$, citrato hidrogenado de sodio $HC_6H_5O_7Na_2$ y citrato dihidrógeno de sodio $H_2C_6H_5O_7Na_3$ -, ésteres de citrato -ethyl citrato, diethyl citrato y triethyl citrato - y mezclas de los mismos) ([reivindicación 8] y [0022]).	· Agente ácido: cualquier compuesto o material que sirva como fuente de protones; cualquier ácido orgánico o inorgánico en forma de ácido libre, anhídrido ácido o sales de ácidos. · Agente alcalino: un precursor de dióxido de carbono, un precursor de oxígeno o un precursor de dióxido de cloro. · Agente farmacológicamente activo. · Aglutinante extruible en caliente. · Un plastificante. ([reivindicación 1, 51, 52,]

Como se señala en párrafos anteriores, la reivindicación 1 fue modificada, dejando ahora obligatorio el uso de los cuatro ácidos en la mezcla: “1.- Una mezcla caracterizada porque comprende los ácidos carboxílicos: ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico, en combinación con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y lactato de calcio, para usarse en el control de la uremia y la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal”.

Ninguno de los dos documentos citados (D1 y D2) reivindica el uso de los cuatro ácidos (ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico) en combinación con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y lactato de calcio, como se observa de manera resumida en la Tabla

Comparativa. Si bien es cierto que el documento D1, considerado por el Examinador como el estado de la técnica más cercano, divulga el uso de ácido cítrico/citratos, tal como lo describe es para formar complejos de calcio con fosfato y por este mecanismo de acción disminuir el fósforo a nivel tisular, evitando que este fósforo se deposite en los riñones de mamíferos; por contrapartida, nuestra solicitud de patente implica el uso de ácido cítrico y no de ningún otro compuesto o sal relacionado con el ácido cítrico - llámese cualquier sal de citrato o cualquier éster de citrato- y su mecanismo de acción no es el combinarse con el fósforo de la sangre, si no, que el ácido cítrico por vía enzimática se transforma en cis aconitato, luego en isocitrato y terminando en alfaetoglutarato, el cual, por transaminación captura un grupo amonio, generando el aminoácido no esencial L glutámico.

D1 es un estudio experimental en cortes histológicos de riñones de ratas a los que se les ministró una dieta o medicamento altos en fosfato, por lo cual se les indujo en una nefropatía por fosfato. Continuando con el diseño experimental del D1, la suplementación oral con agua para beber en una concentración del 2% en peso de citrato mejoró la función renal deteriorada en ambos géneros que presentaban lesión con reperusión isquémica y el retorno de los niveles de urea sérica a valores de control.

A diferencia de D1 en el que se utilizó citrato en una concentración al 2% en el agua para beber de los animales objeto de estudio, nuestra solicitud de patente se sustenta en un cálculo científico teórico para conocer: 1.- el peso molecular teórico de una alicuota promedio de proteína hipotética, 2.- conocer la cantidad de amoniaco (grupos NH₃) contenidos en esta proteína hipotética, 3.- conocer respecto de la cantidad de ácidos carboxílicos: cítrico, succínico, fumárico y málico (moléculas intermediarias del Ciclo de Krebs), que expresados en pesos molares, capturarán -por la generación de alfa ceto glutarato y oxalacetato- el amoniaco; que de no ser así y tal como sucede en sistemas biológicos, dicho amoniaco entrará al Ciclo de la Urea para su eliminación principalmente renal. Más, al rellenar el Ciclo de Krebs de las moléculas intermediarias, estas por reacciones anapletóricas (contrario a vías catapletóricas) derivaran en la formación de L aminoácidos no esenciales. Adicionalmente al ser estas 4 moléculas ácidas, con un pH muy ácido alrededor de los 2 a 3, sería imposible su ingesta via oral, razón por la cual se adicionan 3 moléculas con carácter alcalino para balancer la acidez, moviendo el pH hacia niveles de pH menos ácidos, tolerables al paladar y a la tolerancia gástrica. Importante agregar que no cualquier sustancia con carácter alcalino pudo haberse seleccionado sino específicamente: bicarbonato de sodio, pues, este además de ser alcalino, revierte la acidez metabólica característica de los pacientes con insuficiencia renal crónica y ejerce protección tisular relativa contra la hiperkalemia. Respecto al carbonato de calcio y lactato de calcio, además de ser compuestos alcalinos y lograr el mismo efecto del bicarbonato de sodio en cuanto a la disminución de la acidez de la mezcla, estas dos moléculas se agregan a la formulación para quelar mediante la formación de complejos con el fósforo de los alimentos e impedir su absorción en el tracto gastro intestinal hacia la circulación esplácnica; cosa contraria a que "sin estar ligado a ninguna teoría previa" como lo asevera el D1, el citrato se combina con el fósforo sérico y de esta manera ejerce su función benéfica observada en los cortes histológicos de ratas.

Respecto a los cuatro casos clínicos que se presentan para soportar los beneficios de la invención, en cada uno de ellos se utilizó la invención reclamada, es decir, una mezcla caracterizada porque comprende los ácidos carboxílicos: ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico, en combinación con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y lactato de calcio.

En la página 18, explicamos cómo llegamos a la dosis necesaria: la dosis depende de la gravedad de la enfermedad, de la ingesta de proteínas (que genera amonio-nitrógeno) y otras variables: Página 18, líneas 9-12: "3.- Para luego capturar 6.28 gramos de nitrógeno [...] 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". Justo después sigue la "Tabla 2" donde se mencionó específicamente qué ácidos carboxílicos comportan la mezcla (ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico). Página 18, líneas 25-26: "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". --- El solicitante se refiere claramente al ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico y ácido cítrico cuando se usa el término "ácidos carboxílicos" (plural) en el

texto de la solicitud y en el título de solicitud de patente Mexicana, correspondiente a la fecha de prioridad reclamada.

En la página 19 nuevamente se mencionó qué ingredientes constituyen "la invención" y los beneficios de cada uno. En el punto número 7 se mencionó la inclusión de carbonato de calcio y lactato de calcio. En el punto número 8 se menciona la adición de bicarbonato de sodio. En resumen, expresamos de manera específica y explícita que los ingredientes declarados se utilizaron en los cuatro casos clínicos.

Página 20: "Los siguientes casos clínicos ilustran los beneficios y logros de esta invención: ...". Este enunciado que precede a los casos clínicos indica que es obvio que estamos utilizando "la invención reivindicada" en los pacientes de estos casos clínicos. [Caso 1]: "El paciente rechazó la terapia de reemplazo renal con diálisis peritoneal e inició un tratamiento consistente en la presente invención".

El Caso 1 muestra un aumento de urea de 129.5 en 2010 a 141 en 2014. Un experto en la materia sabría que después de 4 años de ERC y después de una cirugía de reemplazo de cadera y 2 unidades de transfusión de sangre, lo que implica un catabolismo acelerado de proteínas y por lo tanto más amonio y en consecuencia urea, este aumento en la urea es mínimo y está por debajo de lo esperado dadas las circunstancias mencionadas.

El Caso 3 muestra una disminución dramática en la urea de 209 a 58 en un año.

El Caso 4 muestra también una disminución dramática en la urea. El paciente inició diálisis aguda con urea de 216 en mayo de 2014. Un mes más tarde pasó a diálisis peritoneal intermitente de 20 sesiones por semana (menos agresiva que la diálisis aguda previa) con urea de 226. Un mes después, la urea solo se reduce a 215. Fue solo después de que el paciente comenzó el tratamiento con nuestra invención (mezcla de ácidos carboxílicos: succínico, fumárico, cítrico y málico, con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y lactato de calcio) que su urea se registró en 86.2.

Un experto en la materia, nefrólogo o nutriólogo especializado en pacientes renales, conoce que los pacientes necesitan una dieta restringida en proteínas del orden de 0.6 a 0.8 gramos de proteína por kilo de peso/paciente/día. Como indicamos en la página 18, entonces una persona con un peso de 70 kilos consumiría entre 42 y 56 gramos de proteína por día. Seguido se indica que 42 gramos de proteína generan 6.28 gramos de nitrógeno (448.54 milimoles de nitrógeno) y 56 gramos de proteína generan 8.37 gramos de nitrógeno (598.05 milimoles de nitrógeno). Se explica que de acuerdo al número de Avogadro donde un mol de cualquier sustancia es igual a 6.022×10^{23} moléculas por mol, necesitamos la misma cantidad de nuestra mezcla de ácidos carboxílicos, es decir, 448.54 milimoles a 598.05 milimoles (de la mezcla de ácido fumárico, succínico, málico y cítrico), para contener la misma cantidad correspondiente de milimoles de nitrógeno (nitrógeno producido por la ingesta de proteínas). Sin embargo, considerando las vías alternas de eliminación / excreción de nitrógeno y compuestos nitrogenados que tiene el cuerpo humano (como el sudor, las heces, la orina (NH₃ como tal) y la función renal residual) y que representan aproximadamente el 55% de la excreción total de nitrógeno, el solicitante indica que gracias a estas vías alternas de excreción, la dosis diaria de la invención reivindicada se puede reducir a la mitad, dando un total de 31.40 gramos (224.27 milimoles) a 41.86 gramos (299.02 milimoles) de la mezcla de ácidos carboxílicos (ácido succínico, fumárico, málico y cítrico) para una ingesta de 42 y 56 gramos de proteína respectivamente. Uno puede comprobar las cantidades obtenidas e indicadas en la especificación de la solicitud de patente usando la herramienta matemática de la regla de tres: si 140 gramos (ver Tabla 2 de la especificación) es igual a 1000 milimoles, entonces 31.4 gramos de la mezcla reivindicada es igual a 224.28 milimoles de la mezcla reivindicada, es decir, la mitad de la cantidad que contiene el 100% del nitrógeno generado por la ingesta de proteínas.

En resumen, como se indica en la especificación, un paciente de 70 kilos de peso con una dieta restringida en proteínas de 0.6 gramos por kilo/día, ingeriría 42 gramos de proteínas diariamente, necesitando 31.40 gramos de la mezcla de ácidos carboxílicos reivindicada por día. Por lo tanto, para el tratamiento de cualquier otro paciente con un peso diferente, solo se debe usar la herramienta matemática de la regla de tres para llegar a la dosis necesaria de la mezcla de ácidos carboxílicos. En el caso de los pacientes de los cuatro casos clínicos de la solicitud de

patente, se les administró la dosis correspondiente de la mezcla de la invención de acuerdo a su peso y dieta de proteína.

Adicionalmente, el solicitante declara que la invención reivindicada incorpora carbonato de calcio y lactato de calcio para quelar el fósforo de los alimentos, por lo que éstos deben administrarse durante las comidas para cumplir su efecto; por consiguiente, la mezcla completa de la invención reclamada se indica a los pacientes durante las comidas.

La actividad inventiva se comprueba al demostrar que:

Los ácidos de la presente composición ingresan a nivel celular, específicamente a nivel mitocondrial y participan en el Ciclo de Krebs, realizando las funciones anapletóticas de reposición de los intermediarios del ciclo, los cuales por reacciones enzimáticas terminan formando por un lado alfa ceto glutarato y por el otro oxalacetato. Estas dos moléculas finalmente se combinan con el amonio por reacciones de transaminación y forman aminoácidos no esenciales por lo que el beneficio que conlleva es en tres ejes.

Un eje implica la disminución de los niveles de amonio sérico (sustancia tóxica), un segundo eje consiste en la disminución de la formación de urea (principal sustancia elevada en los pacientes con ERC), y el tercer eje consiste en que los ácidos carboxílicos de la presente invención forman oxalacetato y alfa cetoglutarato al terminar el ciclo y capturan amonio con lo que se forman aminoácidos no esenciales, mejorando el estado nutricional del paciente.

Adicionalmente a estos ejes referidos como consecuencia de la mezcla de los ácidos carboxílicos, 3 ejes adicionales se ejercen en beneficio del paciente como consecuencia de la incorporación de bicarbonato de sodio, que además de balancear la acidez de los ácidos, revierte la acidosis metabólica, condición característica de los pacientes con enfermedad renal crónica que cursan con uremia e hiperfosfatemia, otro eje como consecuencia del mismo bicarbonato de sodio y de la corrección de la acidosis metabólica, es la protección tisular relativa contra la hiperkalemia, condición que es común y potencialmente letal en pacientes con enf. renal crónica estadio 4 y 5, un eje adicional se ejerce con la incorporación de lactato de calcio y carbonato de calcio, moléculas que, como el bicarbonato de sodio, además de incorporarse para balancear el pH de la mezcla, ejercen adicionalmente y en beneficio del paciente la quelación (captura) del fósforo de los alimentos.

Otro elemento fehaciente de la actividad inventiva queda plenamente demostrado al haber logrado el cálculo matemático para determinar y conocer la cantidad de átomos de nitrógeno y por ende de generación de amoniaco-amonio contenidos en la dieta estándar del paciente con insuficiencia renal (baja en proteínas del orden de 0.6 a 0.8 gramos kilo/día) (ver Tabla 1, 3 últimas columnas), es decir, de 448.54 milimoles a 598.05 milimoles. Una vez conocido este valor, lograr el cálculo de la cantidad por utilizar de la mezcla de ácidos carboxílicos, utilizando para ello un modelo matemático que es el número de Avogadro, pues siendo cualquier mol de cualquier sustancia igual a 6.022×10^{23} moléculas, una vez conocida la cantidad de milimoles de amonio por capturar, pudimos calcular la cantidad de milimoles de la mezcla de los ácidos carboxílicos por utilizar.

Por lo tanto, la actividad inventiva en el caso de la presente solicitud de patente conlleva cuatro elementos:

Descubrimiento y formulación de la composición de los citados ácidos en donde estos logran por intermediación de la formulación de oxalacetato y alfa ceto glutarato, la captura de amonio y sus efectos benéficos de tal captura.

Cálculo de la cantidad de amonio que se genera en el catabolismo proteico.

Cálculo de la cantidad de amonio que deberá ser capturado, aproximadamente la mitad del generado considerando las vías alternas de eliminación de la urea.

Cálculo de la cantidad de ácidos carboxílicos (reclamados) por utilizar diariamente.

Con base en lo anteriormente expuesto y resueltas cada una de las objeciones presentadas por el examinador, solicitamos continuar con el trámite respectivo y otorgar el privilegio de patente de invención.

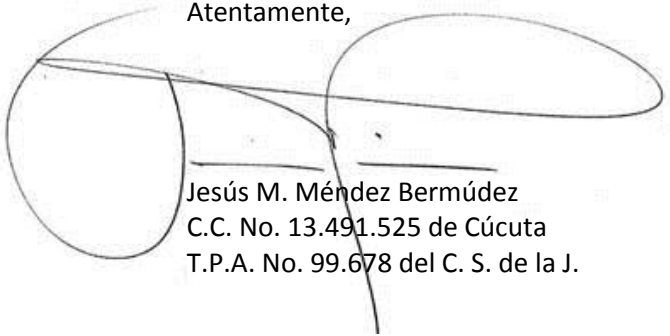
ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de ese Despacho y en mi oficina, ubicada en la Calle 83A No. 23-90 de esta ciudad.

Atentamente,



Jesús M. Méndez Bermúdez
C.C. No. 13.491.525 de Cúcuta
T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J.

REIVINDICACIONES

1.- Una mezcla caracterizada porque comprende los ácidos carboxílicos: ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico, en combinación con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y lactato de calcio, para usarse en el control de la uremia y la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal.

2.- La mezcla de la reivindicación 1 caracterizada porque los ácidos carboxílicos: ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido málico, se encuentran en proporciones iguales.

3.- La mezcla de las reivindicaciones 1 a 2 caracterizada porque comprende quelantes de fosfato seleccionados entre uno o más de acetato de calcio y gluconato de calcio.

4.- La mezcla de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizada porque comprende uno o más de ácido ascórbico, ácido fólico, sulfato ferroso, complejo B y calcitriol.

5.- La mezcla de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada porque comprende edulcorantes artificiales seleccionados entre uno o más de acesulfame, aspartame y sucralosa.

6.- La mezcla de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada porque comprende uno o más monosacáridos seleccionados entre fructuosa y glucosa, uno o más disacáridos seleccionados entre sacarosa y lactosa, y uno o más oligosacáridos seleccionados entre inulina y miel de maguey.

7.- La mezcla de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizada porque comprende uno o más entre taurina y L carnitina.