

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con composiciones terapéuticas estables que comprenden ácidos de grado farmacéutico y agentes reguladores del pH. La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento de enfermedades y trastornos caracterizados por la disfunción mitocondrial, las enfermedades metabólicas, diabetes, enfermedades cardiovasculares y la disfunción del modelado de huesos y tejidos, que comprenden la administración de composiciones de la presente invención.

Antecedentes de la invención

La homeostasis es la capacidad de un organismo de mantener un estado de equilibrio o estabilidad dentro de su entorno interno, particularmente cuando se enfrenta a cambios externos. Algunos ejemplos de sistemas controlados en forma homeostática en humanos incluyen la regulación de una temperatura corporal constante, los niveles de glucosa en sangre y las concentraciones de las especies iónicas extracelulares. La homeostasis de ácido y base se relaciona con el equilibrio correcto de ácidos y bases

en los líquidos extracelulares, es decir, el pH del líquido extracelular. En los humanos, el pH del plasma es de aproximadamente 7,4 y se mantiene estrictamente alrededor de ese valor con tres sistemas de control interconectados: 1) agentes tampones, que incluyen el bicarbonato, el fosfato y las proteínas; 2) el sistema respiratorio, que tiene un efecto en la presión parcial del dióxido de carbono en el plasma sanguíneo; y 3) el sistema renal, que segrega ácidos y bases residuales. La homeostasis de ácidos también se ve influida por la carga metabólica, que sirve como la fuente principal de ácido del cuerpo. Por ejemplo, una dieta de glucosa elevada puede aumentar la carga de ácido total de fuentes metabólicas, para colocar una carga mayor sobre los mecanismos de control de la homeostasis de ácido.

Las ineficiencias en estos sistemas y factores de control, que aumentan el ácido, tal como de fuentes metabólicas, pueden producir gradualmente entornos internos inestables que aumenten el riesgo de enfermedad o que exacerben las enfermedades existentes. Estas ineficiencias pueden producirse por procesos de envejecimiento natural o pueden ser autoinfligidas mediante diversas elecciones de estilo de vida. Por ejemplo, una dieta con un elevado contenido de glucosa y un estilo de vida sedentario pueden dar como resultado, con el paso del tiempo, el desarrollo de insensibilidad a la insulina y diabetes tipo 2. La

diabetes está asociada con otras enfermedades como la obesidad, la hipertensión, la hiperlipidemia, la enfermedad de hígado graso, la nefropatía, la neuropatía, la insuficiencia renal, la retinopatía, la úlcera del diabético, las cataratas, el síndrome de resistencia a la insulina, la caquexia, las úlceras del pie del diabético y las úlceras de la pierna del diabético.

Las enfermedades cardiovasculares también pueden estar causadas por una mala dieta y un estilo de vida sedentario e incluyen la enfermedad cardíaca coronaria (ataques cardíacos), la enfermedad cerebrovascular, la presión elevada (hipertensión), la arteriopatía periférica, la cardiopatía reumática, la cardiopatía congénita y la insuficiencia cardíaca. Dichas enfermedades disfuncionales cardíacas, arteriales y venosas deterioran el suministro de oxígeno a los órganos de sostenimiento de la vida, que incluyen el cerebro y el propio corazón.

Los ataques cardíacos y las apoplejías están causadas principalmente por una obstrucción en las paredes interiores de los vasos sanguíneos que impide que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro. La arteriosclerosis (también denominada aterosclerosis) es una enfermedad que consiste en la acumulación excesiva de depósitos de grasa o de placas, respectivamente, que producen el estrechamiento de las venas que suministran sangre

oxigenada a los tejidos. En las arterias que alimentan al corazón, por ejemplo, esto puede producir la cardiopatía isquémica, una obstrucción del flujo sanguíneo al corazón. La acumulación excesiva de grasa o placas también puede producir presión sanguínea elevada (hipertensión), una enfermedad denominada "La asesina silenciosa" porque el primer signo de advertencia es un ataque de angina, un ataque cardíaco mortal o una apoplejía. Los trastornos renales, la obesidad, la diabetes, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, el estrés y los problemas de la glándula tiroidea y suprarrenal también pueden exacerbar una enfermedad de la presión sanguínea elevada.

Estas enfermedades y muchas otras se producen por procesos homeostáticos ineficientes, ineficaces o de estrés excesivo. Con el paso del tiempo, los desequilibrios resultantes producen daños a nivel celular e intracelular. Con frecuencia, los mecanismos para la reparación celular están tan comprometidos que las células no se pueden recuperar o los mecanismos que causan el daño simplemente agobian a la célula. La importancia clínica del daño generado en las células vivas se manifiesta en una célula enferma o síntomas de una enfermedad subyacente. Sería beneficioso desarrollar métodos para facilitar la inhibición del daño celular o intensificar la recuperación. El objeto divulgado en la presente aborda, total o parcialmente, estas y otras necesidades del arte.

Resumen de la invención

En consecuencia, un objeto de la invención es ofrecer soluciones para las necesidades mencionadas anteriormente.

Con este fin, la presente invención brinda una composición terapéutica estable formulada para la administración intravenosa a un sujeto, que comprende una solución, que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución de tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l, cuando se administra a un sujeto y en donde la solución del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico es eficaz para proporcionar una solución de tampón a un pH de entre 4 y 7,7.

En algunas realizaciones, el ácido de grado farmacéutico es ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido acético (otros ácidos fisiológicamente aceptables) o una combinación de ellos. En algunas realizaciones, dicho por lo menos un agente regulador del pH es bicarbonato de sodio, un fosfato, un ácido orgánico, una amina orgánica, amoníaco, un tampón de citrato, un tampón

sintético que crea condiciones alcalinas (por ejemplo, el tris-hidroximetil amino metano), (otros tampones fisiológicamente aceptables) o una combinación de ellos.

En algunas realizaciones, la composición además comprende uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en vitaminas, sales, ácidos, aminoácidos o sales de ellos y especies oxidativas estabilizadas. En algunas realizaciones, la composición además comprende ácido ascórbico. En algunas realizaciones, la composición comprende ácido deshidroascórbico. En algunas realizaciones, la composición comprende otros compuestos de defensa antioxidante, que incluyen compuestos no enzimáticos, tales como tocoferol (aTCP), coenzima Q10 (Q), coenzima c (C) y glutathione (GSH) y componentes enzimáticos que incluyen dismutasa de superóxido de manganeso (MnSOD), catalasa (Cat), glutathione peroxidase (GPX), glutathione peroxidase de hidropéroxido de fosfolípido (PGPX), glutathione reductase (GR), peroxirredoxinas (PRX3/5), glutarredoxina (GRX2), tiorredoxina (TRX2) y tiorredoxina reductase (TRXR2). En algunas realizaciones, la composición además comprende uno o más de una sal de sodio, una sal de magnesio, una sal de potasio y una sal de calcio. En algunas realizaciones, la composición además comprende una o más de vitamina B, vitamina C y vitamina K.

En algunas realizaciones, la composición se formula en forma hipotónica, isotónica o hipertónica. En algunas realizaciones, la composición se formula para la administración intravenosa, de bolo, dérmica, oral, ótica, de supositorio, bucal, ocular o para inhalación. En algunas realizaciones, la composición se formula como un líquido tópico, gel o pasta. En algunas realizaciones, la composición se formula para la administración ocular en la forma de colirio. En algunas realizaciones, la composición está liofilizada o congelada. En algunas realizaciones, la composición se almacena en un frasco bloqueador espectral. En algunas realizaciones, la composición se forma combinando componentes de dos o más frascos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición terapéutica estable formulada para la administración intravenosa a un sujeto que comprende, en grado farmacéutico, 900 ± 90 mg de ácido L-ascórbico; $63,33 \pm 6,33$ mg de tiamina HCl; $808 \pm 80,8$ mg de sulfato de magnesio; $1,93 \pm 0,193$ mg de Cianocobalamina; $119 \pm 11,9$ mg de niacinamida; $119 \pm 11,9$ mg de piridoxina HCl; $2,53 \pm 0,253$ mg de 5'fosfato de riboflavina; $2,93 \pm 0,293$ mg de D-pantotenato de calcio; 840 ± 84 mg de bicarbonato de sodio; $4,5 \pm 0,45$ mM de HCl; y agua en una cantidad para obtener un volumen final de la composición de 20 ml. En una realización de la invención, la composición además comprende 100 ± 10 mg de ácido deshidroascórbico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o mejorar la acidosis en un paciente, el método comprende administrar al paciente una composición terapéutica estable que comprende una solución tampón intravenosa que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto y en donde la selección del ácido de grado farmacéutico y del agente regulador del pH de grado farmacéutico es efectiva para proporcionar un pH de la solución tampón de entre 4 y 7,7.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para tratar o mejorar el exceso de base en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una composición terapéutica estable que comprende una solución tampón intravenosa que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador de pH de grado farmacéutico en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l

a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto y en donde la selección del ácido grado farmacéutico y agente regulador del pH de grado farmacéutico es efectiva para proporcionar un pH de la solución tampón de entre 4 y 7,7.

En otra realización más, la presente invención proporciona un método para elevar el oxígeno en la sangre en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una composición terapéutica estable que comprende una solución tampón que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto y en donde la selección del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico es efectiva para proporcionar un pH de la solución tampón de entre 4 y 7,7. En una realización de la invención, el método comprende elevar el pO_2 en la sangre venosa en un sujeto.

En otra realización más, la presente invención proporciona un método para tratar o mejorar un trastorno mitocondrial, un trastorno metabólico, una enfermedad asociada con la diabetes o

una disfunción cardiovascular en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una composición terapéutica estable que comprende una solución tampón intravenosa que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución tampón es suficiente para proporcionar un contenido del ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto y en donde la selección del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico es efectivo para proporcionar un pH de solución tampón de entre 4 y 7,7.

En algunas realizaciones, el trastorno metabólico es la diabetes, la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la obesidad, la hiperlipidemia o la hiperlipoproteinemia. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada con la diabetes es la hipertensión, la hiperlipidemia, la enfermedad del hígado graso, la nefropatía, la neuropatía, la insuficiencia renal, la retinopatía, la úlcera del diabético, las cataratas, los síndromes de resistencia a la insulina y la caquexia. En algunas realizaciones, la disfunción cardiovascular es la enfermedad cardíaca coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la

hipertensión, la enfermedad arterial periférica, la enfermedad arterial oclusiva, la angina, la enfermedad cardíaca reumática, la enfermedad cardíaca congénita, la insuficiencia cardíaca, las palpitaciones, la taquicardia supraventricular, la fibrilación, la debilidad, mareos, fatiga, migraña, altos niveles de colesterol total en sangre y/o colesterol LDL, un bajo nivel de colesterol HDL, un alto nivel de lipoproteína, infecciones cardíacas tales como carditis y endocarditis, úlcera del diabético, tromboflebitis, enfermedad de Raynaud, anorexia nerviosa, claudicación, gangrena, aterosclerosis y enfermedad arterial periférica. En algunas realizaciones, el trastorno mitocondrial es un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad cardiovascular, un síndrome metabólico, una enfermedad autoinmune, una enfermedad neuroconductual o psiquiátrica, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad fatigosa, una enfermedad musculoesquelética crónica o una infección crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad ocular es el glaucoma, la degeneración macular, las moscas volantes, la rigidez del cristalino o la fotosensibilidad.

En algunas realizaciones, la composición además comprende ácido deshidroascórbico. En algunas realizaciones, la composición además comprende uno o más de una fuente de iones magnesio, una fuente de iones potasio y una fuente de iones calcio. En algunas realizaciones, la composición además comprende una o más de

vitamina B, vitamina C y vitamina K. En algunas realizaciones, la composición además comprende otros compuestos de defensa antioxidante reconocidos que incluyen compuestos no enzimáticos, tales como tocoferol (aTCP), coenzima Q10 (Q), citocromo c (C) y glutatona (GSH) y componentes enzimáticos que incluyen dismutasa de superóxido de manganeso (MnSOD), catalasa (Cat), glutatona peroxidasa (GPX), fosfolípido hidroperóxido glutatona peroxidasa (PGPX), glutatona reductasa (GR); peroxirredoxinas (PRX3/5), glutarredoxina (GRX2), tiorredoxina (TRX2) y tiorredoxina reductasa (TRXR2).

En algunas realizaciones, la composición está formulada en forma hipotónica, isotónica o hipertónica. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa, mediante bolo, por vía dérmica, oral, ótica, de supositorio, bucal, ocular o de inhalación.

En algunas realizaciones, la administración comprende introducir dicha composición mediante infusión durante un período de 1 minuto a 1 hora y dicha infusión se repite según sea necesario durante un período de tiempo seleccionado de 1 día a 1 año.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para modificar el metabolismo de un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una composición terapéutica estable que

comprende una solución tampón intravenosa que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico, en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto y en donde la selección del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico es efectivo para proporcionar un pH de la solución tampón de entre 4 y 7,7.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno del sistema nervioso central en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica estable que comprende una solución tampón intravenosa que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y un agente regulador del pH de grado farmacéutico, en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto y en donde la selección del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador

de grado farmacéutico es efectiva para proporcionar un pH de la solución tampón de entre 4 y 7,7.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar las lesiones crónicas de un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una composición terapéutica estable que comprende una solución tampón intravenosa que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico, en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mol/l cuando se administra a un sujeto y en donde la selección del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico es efectivo para proporcionar un pH de la solución tampón de entre 4 y 7,7.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para mejorar el desempeño mental o físico de un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una composición terapéutica estable que comprende una solución tampón intravenosa que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico, en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de

grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en una solución tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto y en donde la selección del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico es efectivo para proporcionar el pH de la solución tampón de entre 4 y 7,7.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de reducir la carga de lactato de un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una composición terapéutica estable que comprende una solución tampón intravenosa que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico, en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto y en donde la selección del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico es efectivo para proporcionar un pH de la solución tampón de entre 4 y 7,7. En una realización de la invención, la carga de lactato es acidosis, septicemia o atrofia de sistemas múltiples (MSA). En otra realización, la carga de lactato es el resultado del ejercicio físico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para mejorar el estrés hipóxico de un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una composición que comprende una solución tampón intravenosa que comprende por lo menos un ácido farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH farmacéutico, en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto y en donde la selección del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico es efectiva para proporcionar un pH de la solución de entre 4 y 7,7.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para eliminar la placa vascular de las arterias de un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una composición terapéutica estable que comprende una solución tampón intravenosa que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico, en una solución acuosa estéril, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l, cuando se administra a un

sujeto y en donde la selección del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico es efectivo para proporcionar un pH de la solución tampón de entre 4 y 7,7.

En algunas realizaciones de la invención, en los métodos de la invención proporcionar una solución de tampón que es suficiente para reducir el pH fisiológico del torrente sanguíneo de un sujeto en 0,01 hasta 1,1. En otras realizaciones de la invención, la solución de tampón es suficiente para reducir el pH fisiológico del torrente sanguíneo de un sujeto en 0,015 a 0,075. En otras realizaciones de la invención, la solución de tampón es suficiente para para reducir el pH fisiológico del torrente sanguíneo de un sujeto en 0,02 a 0,05. En otras realizaciones de la invención, la solución de tampón es suficiente para reducir el pH fisiológico del torrente sanguíneo de un sujeto en 0,01 a 0,15. En otras realizaciones de la invención, la solución de tampón es suficiente para reducir el pH fisiológico del torrente sanguíneo de un sujeto en 0,01 a 0,2. En otras realizaciones de la invención, la solución de tampón es suficiente para reducir el pH fisiológico del torrente sanguíneo de un sujeto en 0,02 a 0,05. En otras realizaciones de la invención, la solución de tampón tiene una capacidad de tampón suficiente para mantener la reducción del pH fisiológico del torrente sanguíneo del sujeto durante entre 1 minuto y 1 semana. En otras realizaciones de la invención, la solución de tampón tiene una capacidad de tampón

suficiente para mantener la reducción del pH fisiológico del torrente sanguíneo del sujeto durante entre 1 minuto 1 hora.

En una realización de cualquiera de los métodos de la invención, el sujeto es humano o veterinario.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un estuche que comprende (a) un primer frasco que contiene una composición terapéutica estable que comprende una solución de tampón que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico, en donde la solución de tampón es suficiente para reducir el pH fisiológico del torrente sanguíneo de un sujeto en 0,1 a 1,1 y en donde la solución de tampón tiene una capacidad de tampón suficiente para mantener la reducción del pH fisiológico del torrente sanguíneo del sujeto durante entre 1 minuto y 1 semana; y (b) instrucciones de uso.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un estuche que comprende (a) un primer frasco que comprende una solución de tampón intravenosa que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico en una solución acuosa estéril;

(b) un segundo frasco que contiene por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico en una solución acuosa estéril, en donde, cuando se combinan, los contenidos de ambos

frascos, forman una solución de tampón intravenosa, en donde la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución de tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto y en donde la selección del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico es efectiva para proporcionar un pH de la solución de tampón de entre 4 y 7,7; y (c) instrucciones de uso.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la siguiente descripción. Otras características, objetivos y ventajas de la invención son evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en la presente y que forman parte de la presente memoria descriptiva, ilustran las realizaciones preferidas en la presente de la invención y, junto con la descripción general precedente y la descripción detallada que se da a continuación, sirven para explicar las características de la invención. En los dibujos:

La Figura 1 ilustra un diagrama del gradiente quimiosmótico típico de iones hidrógeno entre la membrana interior y la matriz en una mitocondria que funciona normalmente en una célula de mamífero.

La Figura 2 ilustra un diagrama del gradiente quimiosmótico reducido de iones hidrógeno en una mitocondria en una célula de mamífero con un metabolismo disfuncional, como puede ocurrir después de la exposición prolongada a una mala dieta o la falta de ejercicio.

La Figura 3 ilustra un diagrama del flujo quimiosmótico de iones dentro o fuera de la célula de un sujeto que tiene una crisis hipóxico o como se observa en las fases de la perturbación de ácidos y bases, tales como durante o después del ejercicio o como se observa durante o después del uso de la composición de la invención.

La Figura 4 ilustra un diagrama del flujo quimiosmótico de iones dentro y fuera de la célula de un sujeto que ha tenido la crisis hipóxica usando la composición de la invención.

La Figura 5 ilustra un diagrama de la amplitud y la duración de un cambio de estado ácido causado por diferentes formulaciones de composiciones de la presente invención.

Las Figuras 6, 7, 8, 9, 10 y 11 muestran una representación gráfica de la respuesta al pH y al HCO_3^- (Figura 6: composición de cambio de ácido; dosis 1, día 1); la respuesta al SO_2 , pCO_2 , pO_2 (**Figura 9**: composición de cambio de ácido con vitaminas y minerales; dosis 4, día 6); respuesta al pH y a HCO_3^- (**Figuras 10**: composición de cambio de ácido con vitaminas y minerales; dosis 5, día 8); y la respuesta a SO_2 , pCO_2 , pO_2 (**Figura 11**: composición de cambio de ácido con vitaminas y minerales; dosis 5, día 8) del sujeto 2, después de la administración de la composición terapéutica.

En las Figuras 12 y 13 se muestra una representación gráfica de la respuesta al pH y al HCO_3^- (Figura 12: composición de cambio de ácido; dosis 1, día 8); y respuesta a SO_2 , pCO_2 , pO_2 (Figura 9: composición de cambio de ácido; dosis 1, día 8) del sujeto 3, después de la administración de la composición terapéutica.

Descripción detallada de la invención

La presente invención ahora se describirá en forma más completa a continuación. Sin embargo, a un experto en el arte al cual pertenece la presente invención, se le ocurrirán muchas modificaciones y otras realizaciones de la presente invención expuestas en la presente a continuación, por ejemplo, para el mejoramiento y/o el tratamiento de enfermedades específicas y

estados de enfermedad, que tiene el beneficio de las enseñanzas presentadas en la descripción precedente. En consecuencia, se debe comprender que la presente invención no se limita a las realizaciones específicas divulgadas y que se desea que las modificaciones y otras realizaciones estén incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Como se usa en la presente, el término "mamífero" se refiere a humanos, así como a todos los demás animales mamíferos. Como se usa en la presente, el término "mamífero" incluye un "sujeto" o "paciente" y se refiere a un animal de sangre caliente. Se comprende que los conejillos de Indias, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, cabras, ganado vacuno, ovejas, animales del zoológico, ganado vivo, primates y humanos son todos ejemplos de animales dentro del alcance de la definición del término. Como se usa en la presente, "un mamífero que necesita de ello" puede ser un sujeto que se podría haber diagnosticado, pero que no es necesario lo haya sido, que padece la enfermedad que se ha de tratar. En un aspecto, el presente método se refiere a las enfermedades que se pueden advertir al sujeto y el sujeto desea tratar o mejorar la enfermedad sin un diagnóstico formal. Alternativamente, un mamífero que necesita de ello es aquel a quien se ha diagnosticado que tiene una enfermedad y que necesita un tratamiento específico. En otras realizaciones, un mamífero también puede estar funcionando normalmente en relación con

normas comunes, pero elige intentar mejorar el desempeño con diversos propósitos, tales como para la agudeza mental mejorada o los intereses atléticos.

Los términos "sujeto" y "paciente" se usan en forma intercambiable y se desea que se refieran a cualquier mamífero, que incluye humanos, que tiene, o está en riesgo de desarrollar, una enfermedad de disfunción cardiovascular. El sujeto o el paciente normalmente es un humano, aunque, otros sujetos o pacientes incluyen, entre otros, animales de laboratorio, tales como ratones, ratas, conejos, conejillos de Indias, animales de granja y domésticos o mascotas. Los primates no humanos también están incluidos.

Como se usa en la presente, una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad efectiva para producir una respuesta celular que es clínicamente importante.

Como se usan en la presente, los términos "tratar" y "mejorar" se refieren a todos los procesos en los cuales puede haber una lentificación, interrupción, detención o cese de la progresión de la enfermedad o sus síntomas y no necesariamente indican una eliminación total de la enfermedad subyacente. Los términos también comprenden la administración de una composición de tampón de grado farmacéutico, componente fisiológico o

fisiológico natural, en donde el mamífero tiene una enfermedad o un síntoma o una predisposición hacia una enfermedad o un síntoma, donde el propósito es curar, sanar, aliviar, alterar, mejorar o afectar la enfermedad o el síntoma o la predisposición a ellos. También está contemplada la prevención de la enfermedad o el síntoma o la predisposición a ellos, mediante la administración profiláctica de una composición de tampón de grado farmacéutico como se describe en la presente.

Como se usa en la presente, por el término "grado farmacéutico" se entiende que determinados componentes biológicamente activos y/o inactivos especificados en el medicamento deben estar dentro de determinados límites de concentración, pureza y/o toxicidad absoluta y/o relativa especificada y/o que los componentes deben presentar determinados niveles de actividad, como se mide mediante un ensayo de bioactividad dado. Además, un "compuesto de grado farmacéutico" incluye cualquier medicamento, producto biológico o reactivo activo o inactivo, para el cual se ha establecido una norma de pureza química mediante una farmacopea nacional o regional reconocida (por ejemplo, la Farmacopea Estadounidense (USP), la Farmacopea Británica (BP), el Formulario Nacional (NF), la Farmacopea Europea (EP), la Farmacopea Japonesa (JP), etc.). El grado farmacéutico además incorpora la adecuación para la administración por vías que

incluyen tópica, ocular, parenteral, nasal, del tracto pulmonar, de mucosa, vaginal, rectal, intravenosa y similares.

La presente invención está basada en el descubrimiento inesperado de que la reducción del pH fisiológico del torrente sanguíneo en un sujeto es útil en el tratamiento, la mejoría y la prevención de muchas afecciones y enfermedades y síntomas de ellos en un sujeto que lo necesita. La invención proporciona una composición terapéutica estable que puede administrarse a un sujeto que lo necesita, para brindar el cambio requerido al pH sanguíneo.

La Figura 1 ilustra un diagrama del poder de gradiente quimiosmótico de los iones hidrógeno en una mitocondria que funciona normalmente en una célula de mamífero. Como se muestra en la presente, la sangre y el líquido intersticial normalmente tiene un pH de 7,4, el líquido intracelular dentro de una célula tiene un pH de 7,28 y el espacio intermembrana de una mitocondria dentro de la célula tiene un pH de 6,88. Las bombas iónicas concentran los iones H^+ en el espacio intermembrana de la mitocondria, que deriva en un gradiente de H^+ importante entre el espacio intermembrana y la matriz mitocondrial en toda la membrana interior. Las concentraciones de otras especies iónicas, tales como Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} y Cl^- también se manipulan para crear un gradiente electroquímico en todas las diversas

membranas y el Ca^{2+} intramitocondrial en particular es importante para el manejo del flujo de iones H^+ dentro de la mitocondria. Los iones hidrógeno fluyen en toda la membrana interior en la matriz mitocondrial a través de ATP sintasa, lo cual crea ATP a partir de ADP. La cadena de transporte de electrones se usa para bombear los iones H^+ de regreso en toda la membrana interior para mantener el gradiente de protón. Un pequeño porcentaje de la transferencia de electrones ocurre directamente hacia el oxígeno, lo cual deriva en la formación de radicales libres, que contribuye al estrés oxidativo y puede producir el daño de la membrana si hay antioxidantes insuficientes.

La Figura 2 ilustra un diagrama del poder de gradiente quimiosmótico en una mitocondria en una célula de mamífero con un metabolismo disfuncional, como puede ocurrir después de una exposición prolongada a una mala dieta o la falta de ejercicio. Como se muestra en la Figura 2, la sangre, el espacio intersticial y el líquido intracelular han pasado por cambios acidóticos, es decir, aumentado la concentración de los iones H^+ y reducido el pH. Al mismo tiempo, el pH en la matriz mitocondrial se incrementa desde la normalidad debido a las fugas de la membrana o a la acción de bombeo de iones H^+ desde el transporte de cadena de electrones. Como resultado, el gradiente electroquímico de H^+ neto disponible para la formación de ATP se reduce. Además, la célula y la mitocondria deben depender

crecientemente de otras especies iónicas para proporcionar el gradiente electroquímico necesario bajo demanda, tal como a través de concentraciones más elevadas que la normal de Ca^{2+} dentro del espacio intermembrana "que empuja" iones de hidrógeno sobre toda la membrana interior y una concentración más alta de Cl^- dentro de la matriz mitocondrial "que tira" de los iones hidrógeno. Este equilibrio iónico disfuncional deriva en el desarrollo aumentado de especies superoxidativas y el daño aumentado a la membrana y como resultado, el metabolismo de la célula se hace lento. Esto reduce la cantidad de ATP disponible, lo cual produce un bucle de retroalimentación de refuerzo negativo que puede derivar en diversas enfermedades y trastornos adversos.

Una disfunción metabólica similar ocurre como resultado de una perfusión mala que deriva en una carga de lactato, denominada acidosis metabólica en estado crónico, que puede estar producida, por ejemplo, por septicemia, atrofia de sistemas múltiples (MSA) y enfermedades isquémicas en extremidades periféricas. Para los individuos que incurren en una carga de lactato crónico, los altos niveles de sangre de lactato se cambian en forma estacionaria los tampones de bicarbonato para mantener la homeostasis de ácidos y bases. Una fracción del bicarbonato puede entonces eliminarse mediante la acción renal para mantener la homeostasis y reducir los niveles de bicarbonato

en el torrente sanguíneo. Además, las perturbaciones crónicas en electrolitos pueden cambiar el punto fijo para la retención de bicarbonato para reducir más los almacenamientos. Dichas fuerzas a su vez hacen al bicarbonato menos accesible para la retención intracelular y el tampón intracelular y finalmente reducir los almacenamientos de H^+ intracelular. Esta reducción en los almacenamientos de H^+ necesitaría más Ca^{2+} para mantener un gradiente quimiosmótico deseado, que deriva en un equilibrio iónico disfuncional como se describe anteriormente.

Las composiciones terapéuticas adecuadas de la presente invención reducen el pH fisiológico del torrente sanguíneo en un sujeto y mantienen esa reducción en el pH fisiológico del torrente sanguíneo durante un período de tiempo, hasta que los procesos de compensación renal y respiratoria nieguen la reducción, seguida comúnmente por un "rebote" alcalino. Las composiciones de la presente invención están formuladas de manera tal que el pH formulado esté por debajo de la norma fisiológica (es decir, por debajo de 7,4). La concentración de bicarbonato puede, en algunos casos, estar por encima de la norma fisiológica (es decir, por encima de 29 mM). El influjo repentino de iones H^+ , junto con el exceso de bicarbonato y la manipulación de los gradientes electroquímicos que deriva, permite un retorno a los procesos metabólicos mitocondriales normales, mientras que otro electrolito, vitamina y soporte antioxidante presente en

las composiciones de la presente invención reducen los daños derivados del estrés oxidativo. Otros beneficios de la administración de las composiciones de la presente invención incluyen la mejoría de por lo menos una de las enfermedades cardiovasculares, vasodilatación, curación de lesiones, placa vascular, suministro de bicarbonato, economía de electrolitos, disfunción metabólica, deficiencia de oxígeno, ciclo de ácido cítrico, funcionamiento del sistema renal, disfunción antioxidante, angiogénesis, disfunción del óxido nítrico (NO), función hormonal y anemia.

En una realización de la invención, las composiciones de la presente invención son adecuadas para la mejoría de enfermedades cardiovasculares, reduciendo o eliminando las placas vasculares. La placa se forma en las arterias como un resultado de numerosos factores, que están arraigadas en una disfunción de señales relacionadas con la lesión, que incluyen por ejemplo, la disfunción de lípidos, la disfunción de óxido nítrico y ROS excesivo, que pueden estar causados, en parte, por la presencia de un entorno ácido en las células. Por ejemplo, en un entorno ácido, los niveles de ROS exógeno se hacen elevados. El músculo liso contiene varias fuentes de ROS, que se ha demostrado que funcionan como importantes moléculas de señalización en el sistema cardiovascular. Las señales de ROS elevado a los músculos lisos que se acumulan en las arterias, como si se las reclutara

para llenar heridas que en realidad no existen. Además, en un entorno ácido con ROS y sin óxido nítrico, se señala que los macrófagos responden a una amenaza inexistente, lo cual hace que se conviertan de la forma M1 en la forma M2 y empiecen a secuestrar lípidos. Los lípidos cargados con grasa se hacen acumulaciones de células de espuma. Además, en un entorno ácido, ocurre una disfunción de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), que produce una mayor disponibilidad de arginasa, lo cual es necesario para la síntesis del colágeno y por lo tanto funciona con la acción simulada del pH ácido de los fibroblastos para promover la acumulación de colágeno en las arterias. Las elevaciones del Ca^{2+} intracelular y los aumentos en el fosfato no ligado que ocurren a partir de la disfunción metabólica asociada con un entorno ácido (porque menos fosfato forma un complejo con ADP y forma ATP), derivan en la promoción de componentes mineralizados cálcicos de la placa. Mediante el restablecimiento de un entorno alcalino en las células, las composiciones de la invención pueden reducir o revertir la placa vascular corrigiendo o mejorando por lo menos uno de la disfunción del ácido nítrico (restableciendo de ese modo la señalización de NO), la disfunción de los lípidos, la disfunción de eNOS, la reducción en el reclutamiento de los músculos lisos, la reducción de las especies de oxígeno reactivo (ROS) endógeno y exógeno, el Ca^{2+} elevado o la restauración del metabolismo del ácido graso. Por ejemplo, con la introducción del entorno

alcalino, los músculos lisos, sin la señal de ROS, reconocen la ausencia de una herida y en consecuencia, disminuyen y empiezan a orientarse en forma direccional hacia sus tareas de vasodilatación y vasoconstricción. Además, por ejemplo, en un entorno alcalino, de bajo ROS en la presencia de la señalización de óxido nítrico de eNOS, se señala que las células de espuma liberan sus lípidos. Junto con la reversión o reducción de la placa cálcica, la flexibilidad del vaso vascular regresa. Además, la acción de cambio de ácido del medicamento libera componentes atómicos de los depósitos minerales, mientras que el magnesio de la composición de la invención contribuye a la prevención de la redeposición de la placa, para reducir el endurecimiento de las arterias a partir de los componentes de depósitos minerales.

En una realización de la invención, las composiciones de la presente invención son adecuadas para prevenir o minimizar la hipoxia en un sujeto. La falta de células o tejidos que alcanzan el oxígeno suficiente en un sujeto puede ocurrir aun cuando el flujo sanguíneo sea normal. Esto puede hacer que muchas complicaciones graves, algunas veces potencialmente fatales. El uso de las composiciones de la invención permite la resolución o la mejoría de enfermedades comúnmente asociadas con la hipoxia, tales como, por ejemplo, un ataque cardíaco, problemas cardiovasculares, enfermedades pulmonares, la cascada de la

conmoción, la lesión por reperfusión, el infarto de miocardio, la hipoxia asociada con la diabetes, el trauma del tejido y similares. Muchas de estas enfermedades están asociadas con la vasoconstricción. La composición puede contrarrestar dicha vasoconstricción promoviendo la vasodilatación mediante por lo menos una de tres vías, a saber, endotelina, prostaciclina o guanilil ciclasa soluble en NO (NO-sGC). Para la vía de endotelina, las composiciones elevan Mg^{2+} en el torrente sanguíneo para antagonizar el Ca^{2+} . Esto bloquea la potenciación de la vasoconstricción del Ca^{2+} , lo cual permite que las arterias se relajen y se dilaten. Mientras tanto, las composiciones también proporcionan correcciones metabólicas para reducir las fuentes metabólicas de ROS y reducen la presentación de estimulantes de endotelina en la superficie celular, revirtiendo de ese modo la sobrestimulación de Ca^{2+} . Para la vía de prostaciclina, la niacinamida en la composición eleva la actividad del 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), que completa la potenciación de la vasodilatación por la prostaciclina. Para la vía de NO-sGC, como se señala anteriormente, las composiciones de la invención proporcionan un gradiente del H^+ que fluye hacia las células para promover eflujo del Ca^{2+} , que corrige la presentación de Ca^{2+} elevado. Uno de los efectos de los niveles elevados de Ca^{2+} es la elevación de caveolina. A medida que se eleva la caveolina, residen en la caveolina sobre la superficie celular, que produce el cambio de

eNOS, que migra hacia el sistema de Golgi. La combinación del bajo ROS y el bajo Ca^{2+} intracelular que se puede lograr usando la composición de la invención permite que eNOS retorne desde Golgi hacia la membrana celular, restableciendo de ese modo la capacidad de eNOS de promover la vasodilatación. A medida que el eNOS regresa a la membrana, los cambios del pH del torrente sanguíneo, que promueve la liberación de NO a través de la vía de NO-sGC y que promueve la vasodilatación. Además, las respuestas renales al reequilibrio del pH producen un segundo "cambios del pH" a alcalino, una vez más estimulando la vasodilatación de NO / NO-sGC para prolongar la duración del efecto.

Como se muestra en la Figura 3, cuando el cuerpo de un sujeto está en un estado de crisis metabólica, tal como una crisis hipóxica, la acidificación intracelular impulsa la acumulación intracelular del Ca^{2+} . Esto ocurre porque el trifosfato de adenosina (ATP) es necesario para resolver la carga de sodio creada a medida que el H^+ sale de la célula. Sin embargo, en el estado hipóxico, el ATP se deteriora y en consecuencia, la bomba de Na^+/K^+ ATPasa se inactiva. El intercambio de $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ debe resolver la carga de Na^+ mediante la acumulación de Ca^{2+} en la célula. Para revertir este proceso, el estado hipóxico debe resolverse para restaurar la producción de ATP (y Na^+/K^+ ATPasa), o se debe presentar el H^+ extracelular. Como se usa en la Figura

4, las composiciones de la invención logran ambas cosas, lo cual permite la resolución rápida de la sobrecarga de Ca^{2+} y la crisis metabólica correspondiente. La composición ajusta el pH del torrente sanguíneo, acidificándolo y al hacerlo, hace que el H^+ ingrese a través de la vía de intercambio de Na^+/H^+ . A medida que entra el H^+ , lo empuja hacia fuera. Como se indica anteriormente, la composición de la invención promueve la vasodilatación para mejorar el flujo sanguíneo. Con este aumento del flujo sanguíneo viene el aumento del oxígeno, que entra, que permite la creación del ATP a través del metabolismo aeróbico. La composición también eleva el Mg^{2+} en el torrente sanguíneo. El aumento del Mg^{2+} facilita el transporte del ATP, como Mg-ATP , hacia la Na^+/K^+ ATPasa, que proporciona el estímulo para empujar el Na^+ hacia fuera. Algo del Na^+ aumentado en el torrente sanguíneo reingresa a través de del intercambio de $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$. Además, la presentación del torrente sanguíneo de H^+ , en concierto con el bicarbonato elevado en el torrente sanguíneo, promueve la entrada del bicarbonato en la célula. Este proceso proporciona un antídoto para revertir la acumulación de calcio en la célula, que mejora la capacidad de las células de restaurar un gradiente quimiosmótico con una menor dependencia del Ca^{2+} y más utilidad del H^+ con tampón de HCO_3 para reducir finalmente la carga de ácido metabólico y el ROS metabólico, para promover la restauración del intracelular hacia alcalino, con un estado de reducción y oxidación mejorado. El desvío estacionario hacia el

ROS alcalino y bajo promueve el reequilibrio positivo de electrolitos y el pH en el citosol, organelos, lisosomas, peroxisomas, estado de calcio, estado de magnesio y estado de ROS dentro de la célula. Además, cambia la economía celular para restaurar el potasio y el bicarbonato, mientras que al mismo tiempo reduce el calcio intracelular.

La vasodilatación que puede lograrse mediante una de las composiciones de la invención hace a la composición útil para la cura de heridas. Se descubrió inesperadamente que el uso de las composiciones de la invención puede proporcionar la recuperación de heridas en sujetos que han agotado los métodos de tratamiento convencionales, que incluyen aquellos con una manifestación gangrenosa o heridas crónicas, traumáticas o del diabético. Los cambios metabólicos están entre los efectos observados después de una lesión por trauma y un trauma quirúrgico. Estos incluyen respuestas inflamatorias, que disparan la constricción del flujo sanguíneo hacia las regiones afectadas. Si bien esto minimiza ventajosamente la pérdida de sangre en el lugar de la herida abierta o una hemorragia interna puede deteriorar la curación promoviendo un entorno intracelular hipóxico. En las situaciones traumáticas en las cuales no hay un riesgo de hemorragia o hay uno reducido (por ejemplo, mediante la compresión), se puede desear suprimir la respuesta inflamatoria, evitar lesiones secundarias a la hipoxia. En casos de inflamación crónica, tal

como con la isquemia de extremidad crítica crónica (CLI), la supresión de la inflamación puede apresurar la curación. La promoción de la vasodilatación y la perfusión mejorada provocadas por la composición de la invención contribuyen a romper el ciclo de la inflamación. Además de promover la vasodilatación para aumentar el suministro de oxígeno, las composiciones de la invención también son capaces de corregir aberraciones metabólicas que están presentes en las heridas. Las composiciones pueden, por ejemplo, mejorar por lo menos uno del restablecimiento del estado de tampón de ácido y la corrección del Ca^{2+} elevado; la reducción del ROS de origen metabólico, la corrección de la acidosis; la corrección del iNOS sobreactivo y la restauración la función de cNOS y rNOS; la promoción de la angiogénesis beneficiosa después de eNOS se corrige; y la supresión de iNOS promovió la angiogénesis aberrante, todas ellas son importantes para el cuidado de heridas.

Como H^+ también administra la captación de acetilcolina, que forma parte del soporte muscular y del proceso de control del cerebelo y el ATP es relevante para la totalidad de estos sistemas, trastornos del sistema nervioso central y otro blanco de tratamiento. Además, la acción para resolver el ácido intracelular, la acumulación de calcio, el ROS reducido y el Mg aumentado, son factores que pueden mejorar la función en la peroxisoma, para mantener mejor el suministro de antioxidante de

catalasa y además soportar el modelado de lípidos necesario para el mantenimiento de la mielina de la vaina nerviosa.

En algunos casos, la reducción en el pH fisiológico del torrente sanguíneo causada por la composición de la invención puede ser mínima, o no observarse, debido a la formulación particular de una composición administrada, la tasa a la cual se administra una composición o ambas. Sin embargo, los beneficios terapéuticos descritos en la presente todavía pueden lograrse debido a la elevación neta de la concentración de bicarbonato que ocurre. Debido a un exceso de H^+ luego de la administración, el cuerpo le da prioridad a la retención y al aumento de los componentes de tampones (por ejemplo, el bicarbonato), a medida que avanzan los procesos de equilibrio de ácidos. Por lo tanto, la fracción mayor del agente regulador del pH se retiene dentro de las células y el torrente sanguíneo a medida que el sistema se hace alcalino y regresa al pH fisiológico hacia el inicio. Dicho "rebote alcalino" puede dar como resultado que el pH del torrente sanguíneo se sobrepase levemente para una estabilización alcalina neta en relación con el pH de partida. El "rebote alcalino" alcanza una concentración residual más alta de los componentes de tampón intracelulares y del torrente sanguíneo, que incluyen el bicarbonato. Alternativamente, el sistema puede regularse a un pH final equivalente a aquel que está presente antes del tratamiento, pero con un regulador del

pH del torrente sanguíneo, con respecto a las especies ácidas, que se incrementa. Alternativamente, el pH del torrente sanguíneo puede asentarse y ser más ácido que antes del tratamiento, aunque se promueve una variedad de los fenómenos de intercambio mencionados anteriormente. A diferencia de la infusión de un tampón simple, tal como el bicarbonato, en la ausencia de componentes ácidos, la administración conjunta del ácido y el tampón es clave para limitar la tasa de eflujo de H^+ , mientras que se logra la corrección del calcio intracelular.

En una realización, las composiciones de la presente invención son adecuadas para aumentar la sintasa de óxido nítrico (NOS) en un sujeto. El desvío del pH y el aumento en la concentración del bicarbonato provisto por las composiciones de la presente invención (que incluyen las reducciones en el pH luego de la administración y los "rebotes alcalinos" cuando se restablece la homeostasis) también pueden restablecer el NOS endotelial y neuronal, lo cual produce un aumento selectivo en la producción del óxido nítrico. El óxido nítrico es una molécula de señalización gaseosa con un papel, por ejemplo, en la hemostasis, el músculo liso (particularmente que rodea a la vasculatura), la señalización neuronal y en el aparato gastrointestinal. Se ha implicado al NO en una variedad de sistemas fisiológicos y los niveles aumentados derivados de la administración de las composiciones descritas en la presente pueden cumplir un papel

en la provisión de beneficios terapéuticos descritos en la presente. Por ejemplo, en el glaucoma, el NO puede cumplir una función en la regulación de la presión intraocular a través de la malla trabecular. En las placas ateroscleróticas, el NO detiene la perpetuación aberrante del reclutamiento del músculo liso, la acumulación de células de espuma y el almacenamiento de lípidos y la deposición de colágeno y puede finalmente producir la reversión del daño a la placa y una devolución de la sección vascular a la normalidad fisiológica.

En una realización, las composiciones de la presente invención son adecuadas para reducir la carga de lactato en un sujeto que lo necesita. Como se usa en la presente, por el término "carga de lactato" se entiende toda condición fisiológica caracterizada por niveles elevados de lactato. Esto puede incluir, por ejemplo, entre otros, cargas de lactato crónicas tales como acidosis, septicemia y MSA o cargas de lactato agudas tales como las que pueden ocurrir durante y después del ejercicio físico tal como el ejercicio. Se puede estimular la carga de deuda de oxígeno circulante de lactato que se retiene en los músculos, para ser liberada por el bicarbonato y posteriormente metabolizada reduciendo así la carga de lactato del sujeto. La capacidad para eliminar la carga de lactato es importante para un sujeto que ha tenido, por ejemplo, un trasplante de órgano. Cuando el procedimiento de trasplante consiste en el uso de un

anticoagulante de citrato, el citrato se debe metabolizar. Esta metabolización puede inducir una carga de lactato en esos individuos. Además, la carga de lactato es un componente de la septicemia y una carga crónica en los diabéticos. En los casos precedentes, así como en otros que consisten en la carga de lactato, el uso de las composiciones de la invención puede reducir esa carga.

En una realización, las composiciones de la presente invención son adecuadas para reducir la acidosis en un sujeto que lo necesita, administrando al sujeto la composición de la invención. Uno de los efectos metabólicos del trauma es la supresión de la insulina, que produce una reducción del efecto metabólico normal de la insulina hacia un aumento en los efectos catabólicos. Esto produce un cambio hacia los ácidos grasos libres como la fuente de energía, donde los triglicéridos proporcionan del 50% al 80% de la energía necesaria. La reducción de la respuesta catabólica alienta la curación más rápida después de una cirugía. Estos mismos mecanismos están en juego en el paciente diabético y se hacen un desafío mayor a medida que los sujetos progresan en su disfunción metabólica. Las aberraciones subyacen a este proceso catabólico en la cadena metabólica que tienden hacia la oxidación incompleta, lo cual da como resultado un aumento en los productos ácidos y una elevación del ROS de las fuentes metabólicas. Como se menciona anteriormente, en el

trauma, este cambio catabólico está impulsado por el estado hipóxico, ya que la inflamación y la respuesta vasoconstrictora deterioran la circulación. En la diabetes, el cambio está marcado por la intolerancia a la glucosa y compuesto por deterioros circulatorios inducidos por la placa y un estilo de vida sedentario. En ambos casos, la oxidación incompleta produce la acidificación en la célula y la promoción de desvíos del transporte que hacen que el Ca^{2+} se concentre en el citosol. Esta concentración de las cascadas de Ca^{2+} hacia la membrana interior mitocondrial de manera tal que el Ca^{2+} asuma un papel mayor en el gradiente quimiosmótico, que reduce la función del propio H^+ . Dicho cambio en el Ca^{2+} y el H^+ inicia un cierre progresivo en el transporte de la cadena de electrones (ECT), de manera tal que el Ca^{2+} tome un papel mayor en el control del poder quimiosmótico. Esto también da como resultado un aumento en el ROS metabólico desde las etapas de ECT. Con el paso del tiempo, la circulación deteriorada reduce el suministro de la vitamina B, que deteriora el ciclo de Krebs y el ECT, que aumenta más el ROS metabólico. El mismo tiempo, el suministro circulatorio deteriorado reduce el mantenimiento de antioxidantes para dejar la elevación en el ROS sin verificar. Si bien dichas aberraciones tienen cualidades beneficiosas, tales como la promoción de la creación de NADPH oxidasas para la función bactericida durante la infección, también presentan un deterioro del proceso de cura, ya que promueven el catabolismo. Además, un equilibrio de señales que

incluye acidosis, hipoxia, Ca^{2+} , ROS y iNOS/NO, suprimen colectivamente el surgimiento de los macrófagos M2, según se desee, para promover la curación. Para enfrentar estas aberraciones, la composición de la invención facilita la corrección de Ca^{2+} y mejora el suministro de la vitamina B y el suministro de antioxidante de ácido ascórbico a través de la presentación elevada. Además, la carga de ácido se reduce, lo cual promueve el desvío alcalino. Los niveles de tampón de HCO_3^- elevado también sirven para conservar este desvío alcalino.

Los elementos del metabolismo citados anteriormente también afectan el manejo de la insulina. Por ejemplo, la liberación de insulina se estimula desde el páncreas cuando una señal de Ca^{2+} elevado se libera hacia el torrente sanguíneo. Para el Ca^{2+} que se debe liberar al páncreas, se deben crear hidrógenos, a través del metabolismo incompleto, para cambiar al Ca^{2+} desde el citosol hacia el torrente sanguíneo. Como se señala en la presente anteriormente, la Na^+/K^+ ATPasa se debe suministrar con Mg^{2+} y el ATP para facilitar la inundación de Na^+ al torrente sanguíneo para finalmente estimular el intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ para liberar el Ca^{2+} en el torrente sanguíneo. Además, para que ocurra la detección de la elevación, el nivel de fondo del Ca^{2+} en el torrente sanguíneo debe ser suficientemente bajo para que el páncreas observe el cambio. En la acidosis, esto se deterioraría a medida que se eleve la solubilidad de Ca^{2+} en la sangre y en

el citosol. Como otro ejemplo, el ROS, tal como el peróxido, puede promover la función de la insulina, cuando se presenta a bajos niveles e impedir la presentación y la acción de la insulina cuando se presenta a niveles altos. Por lo tanto, la corrección de la acidosis y el mejoramiento del Mg^{2+} son claves para restablecer el manejo de la insulina. Entonces también existe la supresión del ROS (por ejemplo, H_2O_2 a través del soporte del antioxidante y la facilitación de la función de TCA y ECT para obtener la oxidación casi completa de la acetil-CoA a CO_2 y H_2O .

Composiciones

En una realización de la invención, la composición es una composición terapéutica estable que se ha formulado para la administración intravenosa a un sujeto. La composición contiene una solución tampón intravenosa, que contiene por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico. Para asegurar su adecuación para el uso farmacéutico, el ácido y la solución de tampón están presentes en una solución acuosa estéril. La concentración del ácido de grado farmacéutico y del agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución de tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto. El ácido y la

base se seleccionan de manera tal que juntas puedan proporcionar una solución de tampón que tiene un pH de entre 4 y 7,7.

En una realización de la invención, la concentración del ácido de grado farmacéutico y del agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución de tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 80 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto, cuando la solución de tampón es efectiva para proporcionar un pH de la solución de tampón menor de 5,5. En otra realización de la invención, la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución de tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 100 mmol/l a 2000 mmol/l cuando se administra a un sujeto, donde la solución de tampón es efectiva para proporcionar un pH de la solución de tampón menor de 5,5. En una realización de la invención, la concentración del ácido de grado farmacéutico y del agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución de tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 200 mmol/l a 1000 mmol/l cuando se administra a un sujeto, donde la solución de tampón es efectiva para proporcionar un pH de la solución de tampón menor de 5,5.

En una realización de la invención, la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución de tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 40 mmol/l a 3000 mmol/l, cuando se administra a un sujeto, donde la solución de tampón es efectiva para proporcionar un pH de la solución de tampón menor o igual que 5,5. En otra realización de la invención, la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH de grado farmacéutico en la solución de tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 60 mmol/l a 2000 mmol/l cuando se administra a un sujeto, donde la solución de tampón es efectiva para proporcionar un pH de la solución de tampón mayor o igual que 5,5. En una realización de la invención, la concentración del ácido de grado farmacéutico y el agente regulador del pH en la solución de tampón es suficiente para proporcionar un contenido de ácido titulable total de 80 mmol/l a 3000 mmol/l cuando se administra a un sujeto, donde la solución de tampón es efectiva para proporcionar un pH de la solución de tampón menor o igual que 5,5.

Un ácido es una molécula o un ion que se capaz de donar un ion hidrógeno H^+ . La cantidad de iones H^+ en una solución se mide con su pH, donde un pH menor de 7 constituye un pH ácido. Los humanos normalmente tienen un pH del torrente sanguíneo de 7,4. Las

composiciones de la presente invención comprenden un ácido que proporciona una cantidad de iones H^+ que reduce el pH fisiológico del torrente sanguíneo en un sujeto. Sin ánimo de apegarnos a ninguna teoría, se cree que las composiciones de la presente invención aumentan el gradiente de H^+ en diversos entornos celulares, que incluyen, por ejemplo, la mitocondria. El mayor gradiente de H^+ mitocondrial impulsa una mayor producción de ATP y, a través de otros sistemas homeostáticos fisiológicos, produce cambios en los gradientes de concentración de las membranas celulares que a su vez reequilibran los iones fisiológicos tales como sodio, magnesio, potasio y calcio. Por ejemplo, un mayor gradiente de H^+ del torrente sanguíneo puede estimular las bombas de calcio en las membranas celulares, aumentando de ese modo el H^+ intracelular y reduciendo el Ca^{2+} intracelular. Los gradientes de concentración de sodio, magnesio y potasio también se ven afectados. Mediante la manipulación de los gradientes iónicos usando composiciones de la presente invención, se pueden tratar, mejorar o prevenir muchas afecciones y enfermedades y síntomas de ellas.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención son suficientes para reducir el pH del torrente sanguíneo en una cantidad pequeña, moderada o grande. En algunas realizaciones, la cantidad del ácido de una composición de la presente invención es suficiente para reducir el pH del torrente

sanguíneo de un sujeto en 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,15, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 o 1,1 o más. La reducción en el pH también se puede expresar con el nivel de pH deseado del torrente sanguíneo después de la administración de una composición de la presente invención, por ejemplo, 7,2. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención comprende una cantidad suficiente de ácido para reducir el pH del torrente sanguíneo de un sujeto a 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4 o 6,3. Normalmente no es aconsejable reducir el pH del torrente sanguíneo a menos de 6,3, ya que puede plantear un riesgo para la salud celular y poner en riesgo la integridad de las bicapas de fosfolípidos celulares. En casos de alcalosis en los cuales el pH nominal puede superar 7,4, una "reducción" en el pH proporcionada mediante la administración sin embargo puede producir un pH del torrente sanguíneo que exceda 7,4. Por ejemplo, la administración de una composición de la presente invención puede cambiar el pH fisiológico de 7,7 a 7,5.

Las composiciones de la presente invención pueden contener uno o más ácidos de grado farmacéutico. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden una mezcla de uno o más ácidos de grado farmacéutico. Los ácidos pueden incluir cualquier ácido aceptable fisiológico, incluidos, entre otros, el ácido clorhídrico, el ácido ascórbico, el ácido

cítrico, el ácido láctico, el ácido fosfórico, o combinaciones de ellos. El pH de una composición de la presente invención puede ser entre 4 y 7,7. En algunas realizaciones, el pH de una composición de la presente invención es 6,1. En realizaciones donde el pH de la composición es muy bajo, es posible que se deba manejar el índice de administración para evitar el daño al tejido adyacente al lugar de la inyección, ya que la dilución se ve afectada en el torrente sanguíneo.

En otro aspecto, las composiciones de la presente invención comprenden un agente regulador del pH. Un agente regulador del pH es un ácido o una base débil que se usa para mantener el pH de una solución cerca de un valor deseado. Las composiciones de la presente invención comprenden un agente regulador del pH, de manera tal que la reducción en el pH del torrente sanguíneo se mantenga durante un período deseado. En algunas realizaciones, el agente regulador del pH puede comprender un ácido conjugado o una base conjugada. En algunas realizaciones, el agente regulador del pH puede comprender cualquier agente regulador del pH aceptable fisiológico, incluidos, entre otros, el bicarbonato de sodio, un tampón de fosfato, un tampón de citrato o un tampón sintético que crea condiciones alcalinas específicas (por ejemplo, tris-hidroximetil amino metano) o combinaciones de ellos.

La capacidad de tampón de una solución es una medida de la capacidad de la solución de resistir el cambio de pH, es decir, de mantener un nivel de pH específico. Como se analiza anteriormente, la homeostasis de ácidos y bases se relaciona con el equilibrio correcto de ácidos y bases en los líquidos extracelulares, es decir, el pH del líquido extracelular. En los humanos, el pH del plasma es de aproximadamente 7,4 y se mantiene estrictamente alrededor de ese valor mediante tres sistemas interconectados: 1) agentes reguladores, que incluyen bicarbonato, fosfato y proteínas; 2) el sistema respiratorio, que afecta la presión parcial del dióxido de carbono en el plasma sanguíneo; y 3) el sistema renal, que segrega ácidos y bases residuales. Por consiguiente, en algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden un agente regulador del pH para mantener el nivel del pH del torrente sanguíneo deseado por debajo del valor del pH normal de 7,4 frente a las presiones ejercidas por los sistemas fisiológicos que regulan la homeostasis de ácidos y bases. En algunas realizaciones, la composiciones de la presente invención comprenden un agente regulador del pH en una cantidad suficiente para mantener la reducción en el pH del torrente sanguíneo o mantener el nivel del pH deseado, durante 1 minuto a 1 semana. La duración deseada del nivel de pH del torrente sanguíneo depende de la indicación particular que se está tratando, así como el individuo a quien se está tratando. En algunas

realizaciones, se puede desear una capacidad pequeña, moderada o grande del tampón. En un medio de administración, una cantidad pequeña del medicamento y/o una administración lenta de un producto farmacéutico puede estimular procesos compensatorios que pueden ser respiratorios o renales, de manera tal que se mitigue la posibilidad de cambio de ácido observable, pero que tiene una actividad respiratoria y renal estimulado. En tales casos, una respuesta del torrente sanguíneo puede ser neutro o puede tender a ser alcalino. Alternativamente, la administración de una dosis alta y/o una dosis con un índice de administración rápido, tal como un bolo o un goteo intravenoso rápido podría introducir el ácido y abrumar los procesos compensatorios para producir un pH del torrente sanguíneo observable hacia ácido. Se esperaría comúnmente que dicho estímulo estuviera seguido por un rebote del pH del torrente sanguíneo hacia alcalino en todo el tratamiento o el postratamiento. El resultado de un nivel de dosis dado y/o un índice de administración puede ser diferente de un paciente a otro y de una administración a otra a medida que evolucione la salud, el estado electrolítico, el estado del pH y el estado del proceso compensatorio del paciente. Las capacidades de tampón diferentes pueden ser suficientes para mantener la reducción en el pH del torrente sanguíneo durante 1 minuto a 1 semana. En otras realizaciones, la capacidad de tampón también se puede expresar en el equivalente molar de tampones comunes, tales como el bicarbonato.

En algunas realizaciones, la composición tiene una capacidad de tampón de entre 0,1 mM de equivalente de HCO_3^- y 1200 mM de equivalente de HCO_3^- . En otras realizaciones, la capacidad de tampón es de entre 0,1 mM de equivalente de HCO_3^- y 10 mM de equivalente de HCO_3^- . En algunas realizaciones, la capacidad de tampón es de entre 10 mM de equivalente de HCO_3^- y 50 mM de equivalente de HCO_3^- . En algunas realizaciones, la capacidad de tampón es de entre 10 mM de equivalente de HCO_3^- y 1000 mM de equivalente de HCO_3^- . En algunas realizaciones, la capacidad de tampón es entre 50 mM de equivalente de HCO_3^- y 800 mM de equivalente de HCO_3^- . En algunas realizaciones, la capacidad de tampón es entre 100 mM de equivalente de HCO_3^- y 600 mM de equivalente de HCO_3^- . En algunas realizaciones, la capacidad de tampón es entre 200 mM de equivalente de HCO_3^- y 550 mM de equivalente de HCO_3^- . En algunas realizaciones, la capacidad de tampón es entre 20 mM de equivalente de HCO_3^- y 100 mM de equivalente de HCO_3^- . En otras realizaciones, la capacidad de tampón se puede expresar mediante la concentración molar de HCO_3^- u otros tampones comunes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la concentración molar del HCO_3^- puede ser entre 0,001 molar y 10 M. En otras realizaciones, la concentración molar del HCO_3^- puede ser entre 0,5 y 2 M.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que tiene un pH menor que el pH fisiológico (es decir, menos de 7,4) y una concentración del HCO_3^- por encima de

los niveles fisiológicos (es decir, mayor de 20 mM). En algunas realizaciones, el pH de la composición puede ser entre 4 y 7,7 y la concentración del HCO_3^- puede ser entre 30 mM y 2 M. En otras realizaciones, el pH de la composición puede ser entre 5,5 y 7,4. En otras realizaciones, el pH de la composición puede ser 6.

La Figura 5 muestra un diagrama de la amplitud y la duración de un cambio de estado ácido producido por diferentes formulaciones de composiciones de la presente invención. Las líneas negras, tanto llenas como de puntos, ilustran un cambio de ácido importante, es decir, una composición con una concentración elevada de los iones H^+ . Sin embargo, la capacidad de regulación del pH de la composición ilustrada por la línea negra de puntos es más pequeña que aquella de la línea llena, de manera tal que el cambio ácido se mantenga durante un período más corto. Las líneas grises, tanto llenas como de puntos, ilustran un cambio ácido más pequeña, es decir, una composición con una concentración menor de los iones H^+ . Nuevamente, la capacidad de tampón entre estas composiciones varía de manera tal que el cambio ácido producido por la composición ilustrada por la línea gris de puntos se mantiene durante un período más corto. Las composiciones de la presente invención pueden estar diseñadas a lo largo de dos espectros la amplitud del cambio y duración del

cambio, de acuerdo con las propiedades terapéuticas deseadas y los cronogramas de administración.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición terapéutica que comprende una solución de tampón que comprende una base de grado farmacéutico y por lo menos un ácido conjugado de grado farmacéutico, en donde la solución de tampón es suficiente para elevar el pH fisiológico del torrente sanguíneo de un sujeto de 0,1 a 1,1 y en donde la solución de tampón tiene una capacidad de tampón suficiente para mantener la elevación del pH fisiológico del torrente sanguíneo. En algunas realizaciones, la capacidad de tampón puede mantenerse durante un período, por ejemplo, de 1 minuto o 1 semana. Las composiciones además pueden comprender vitaminas, sales, ácidos, aminoácidos o sales de ellos y especies oxidativas estabilizadas.

En otro aspecto, las composiciones de la presente invención además pueden comprender sales para proporcionar fuentes de especies iónicas fisiológicas importantes, tales como Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^- , PO_4^{3-} o Ca^{2+} . Estos incluyen, entre otros, cloruro de sodio, fosfato de disodio, cloruro de potasio, fosfato de monopotasio, cloruro de magnesio y cloruro de calcio. Las composiciones además pueden comprender otros elementos de trazas

y sus sales, que incluyen, entre otros, selenio, cobre, cromo, yodo, flúor, zinc, manganeso, molibdeno y hierro.

Son necesarios los iones sodio en concentraciones relativamente grandes para el funcionamiento fisiológico normal. Es el catión mayoritario del líquido extracelular. Cumple una función importante en muchos procesos fisiológicos, que incluyen la regulación del volumen sanguíneo, la presión sanguínea, el equilibrio osmótico y el pH, así como la generación de los impulsos nerviosos.

Los iones potasio son el catión mayor del líquido intracelular y, con iones sodio del líquido extracelular, es un generador primario de la potencia eléctrica en todas las membranas celulares. Por consiguiente, cumple una función importante en el funcionamiento normal y es crítica en funciones corporales tales como la neurotransmisión, la construcción muscular y la función cardíaca.

Los iones calcio son igualmente importantes para muchos procesos fisiológicos. En particular, los iones Ca^{2+} son uno de los segundos mensajeros más difundidos usados en la traducción de señales. En las células endoteliales, los iones Ca^{2+} pueden regular varias vías de señalización que hacen que los músculos lisos que rodean a los vasos sanguíneos se relajen. La disfunción

dentro de las vías activadas por el Ca^{2+} puede producir un aumento en el tono causado por la contracción del músculo liso no regulado. Este tipo de disfunción se puede observar en la enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y la diabetes.

Se necesitan iones magnesio en concentraciones relativamente importantes en el metabolismo normal. Se reconoce que la deficiencia de magnesio es poco común, a menos que esté acompañada por pérdidas graves en otros electrolitos, tal como en los vómitos y la diarrea. Sin embargo, frecuentemente se lo reconoce como deficiente en la dieta moderna con síntomas, tales como temblores musculares y debilidad. Este mineral es importante en muchas reacciones enzimáticas y estabiliza las membranas excitables. Administrado por vía intravenosa, el magnesio puede producir una acción anestésica y esta es una prueba indirecta de su acción sobre el componente endotelial de la pared vascular para estabilizar y normalizar la superficie de la pared vascular.

En algunas realizaciones, una composición de la presente invención comprende Na^+ en una concentración de entre 0,1 mM y 1 M. En otras realizaciones, una composición de la presente invención comprende K^+ en una concentración de entre 0,0 mM y 1 M. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención comprende Mg^{2+} en una concentración de entre 0,1 mM y

1 M. En otras realizaciones, una composición de la presente invención comprende Ca^{2+} en una concentración de entre 0,1 mM y 1 M.

Como se describe anteriormente, la interacción entre las diversas especies iónicas se interrumpe en diversas condiciones fisiológicas y las composiciones de la presente invención pueden incluir estas especies que contribuyen al restablecimiento de las condiciones y concentraciones normales. Por ejemplo, el Ca^{2+} intracelular se puede restablecer a un nivel más bajo al ser desviado por Mg^{2+} , K^+ y H^+ , lo cual puede producir la presentación de NOS en el citosol y el restablecimiento de los niveles de NO.

Como se menciona anteriormente, las composiciones descritas en la presente pueden incluir vitaminas y vitamer, que son sustancias que tienen una actividad de tipo de vitamina. Las vitaminas seleccionadas del grupo que consiste en el grupo soluble en agua y soluble en un lípido y una combinación de dos o más de ellos también se pueden agregar a la composición farmacéutica. Preferentemente, la composición farmacéutica incluye ácido ascórbico. El ácido ascórbico está incluido como un componente antioxidante fuerte y para mantener la integridad estructural del tejido conectivo, que incluye membranas basales epiteliales y promover la curación de heridas. También puede cumplir una función distante como un agente con acciones

antinflamatorias fuertes. Se ha demostrado que la forma oxidada de la vitamina, el ácido deshidroascórbico, se transfiere de manera intracelular donde algo de él se reduce dentro de la célula mediante la acción de la glutatióna. Las deficiencias de otro grupo B y A y E también están protegidas por el ácido ascórbico y las interacciones correspondientes del ácido deshidroascórbico y glutatióna. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención comprende el ácido deshidroascórbico, una forma oxidada del ácido ascórbico que se importa activamente en el retículo endoplásmico de células a través de los transportadores de glucosa. La presentación del ácido deshidroascórbico también puede estimular la producción de glutatióna en el hígado, lo cual facilita el reciclado del ácido deshidroascórbico en el ácido ascórbico. Por lo tanto, el ácido deshidroascórbico mejora indirectamente los recursos antioxidantes intracelulares. El ácido deshidroascórbico puede estar presente mediante la inclusión directa del ácido deshidroascórbico de grado farmacéutico o mediante la conversión del ácido ascórbico a través del contacto con una especie de oxígeno reactivo tal como HOCl, H₂O₂ u OCl.

Se ha demostrado que el grupo B de las vitaminas es importante en la ingesta humana de alimentos y que cumple una función importante que actúa como coenzimas en el metabolismo celular y la producción de energía. El grupo B completo de vitaminas puede

estar incluido en la formulación para enfrentar cualquier deficiencia en la población de pacientes que se debe tratar.

Se halla que las vitaminas del grupo B son naturales en los alimentos y que generalmente están incluidas ampliamente por este motivo. El grupo B incluye: 1) la tiamina (B1), que cumple una importante función en la producción de energía dentro de la célula, específicamente como la coenzima en el metabolismo de los carbohidratos. Se sabe que por lo menos 24 enzimas usan la tiamina como una coenzima; 2) la riboflavina (B2) en la forma del mononucleótido de flavina y dinucleótido de flavina adenina forman parte de todas las enzimas deshidrogenasa. La deficiencia de estas vitaminas produce la inflamación de la boca, la lengua, dermatitis, visión defectuosa y discrasias sanguíneas; 3) la niacinamida (B3) está incluida como una parte del grupo B de vitaminas como síndromes de deficiencia en la pelagra clínica son manifestaciones clínicas conocidas de las deficiencias. Los estados de deficiencia de esta vitamina están asociados con enfermedades intestinales y el abuso de alcohol. También ocurre en la diabetes mellitus y el síndrome carcinoide. Las formas activas de esta vitamina incluyen los dinucleótidos de nicotinamida NAD y NADP, que son las coenzimas y los cosustratos para numerosas deshidrogenasas responsables de los sistemas de oxidación y reducción dentro de la célula humana, que son indispensables para la producción de energía. La formación de

ácido nicotínico de la nicotinamida administrada en la formulación produce ácido nicotínico que posee otras acciones que no comparte la nicotinamida, tal como la inhibición de la síntesis del colesterol; 3) el D-pantotenato de calcio (B5), el ácido pantoténico forma la mayor parte de la molécula de la coenzima A, que es importante en la energía que produce ciclos metabólicos en las mitocondrias de todas las células. Se ha reconocido el efecto de esta vitamina en diversos síndromes de enfermedad. Como lo es su uso en la neurotoxicidad producida por la estreptomicina y su uso en la neuropatía diabética, enfermedades cutáneas e íleo adinámico; y 5) la piridoxina (B6) se utiliza ampliamente como una coenzima en más de 40 tipos de reacciones enzimáticas. El grupo B de vitaminas también puede ayudar en la provisión de un aumento de antioxidantes y glutatión estimulado para reducir la especie de oxígeno reactivo, que finalmente contribuye a la expresión de NO.

La más importante de estas son las reacciones de transmisión y la influencia de la piridoxina en el metabolismo del triptófano. La quinureminasa, que es una enzima usada para identificar las deficiencias de piridoxinas, pierde su actividad cuando la piridoxina no está presente y puede dar como resultado la deficiencia del ácido nicotínico secundario como resultado de la falta de la conversión de la quinureminasa del ácido nicotínico desde el triptófano.

La cianocobalamina (B12) se usa debido a los informes frecuentes de mala absorción de la cianocobalamina, causada por malos hábitos dietarios, senectud y determinados medicamentos (metformina) usados como un agente hipoglucémico en la diabetes mellitus. Esta vitamina es esencial para que ocurra la eritropoyesis y los hallazgos recientes también han implicado a esta vitamina con la mejoría de la transmisión neuronal en la enfermedad de las neuronas motoras. (Rosenfeld, Jeffrey y Ellis, Amy, 2008, Nutrition and Dietary Supplements in Motor Neuron Disease, *Phys Med Rehabil Clin N Am.*, 19(3):573-589).

La vitamina K es una vitamina soluble en grasa. Existen dos formas naturales de ella. La vitamina K1 es la vitamina K dietaria y es abundante en las verduras de hojas verdes, mientras que la vitamina K2 está presente en los tejidos. La vitamina K2 se sintetiza por las bacterias. Se halla principalmente en los productos fermentados como los porotos de soja fermentados, el queso, la cuajada y en alguna medida también en la carne y los productos cárnicos (Thijssen, H. H., M. J. Drittij-Reijnders y M. A. Fischer, 1996, Phylloquinone and menaquinone-4 distribution in rats: synthesis rather than uptake determines menaquinone-4 organ concentrations, *J Nutr* 126:537-43). La vitamina K2 se halla en animales como la menaquinona. Es la forma activada humana de la vitamina K y se dice que promueve la curación de fracturas óseas. Es esencial para la carboxilación

de residuos de glutamato en muchas proteínas unidas al calcio tales como calbindin y osteocalcina. Estas proteínas participan en la captación del calcio y la mineralización de los huesos.

Existe una dosificación diaria estabilizada para la vitamina K1, pero no para la vitamina K2. Una dosis oral terapéutica normal para la vitamina K2 para la osteoporosis es 45 mg/día. A diferencia de la coagulación, se necesita un nivel mucho más alto de la vitamina K para la gamma-carboxilación completa de la osteocalcina (Booth, S. L. y J. W. Suttie, 1998, Dietary intake and adequacy of vitamin K, *J. Nutr* 128:785-8). La deficiencia de vitamina K está asociada con la densidad minerales reducida de los huesos de la cadera y el riesgo mayor de fracturas en mujeres mayores sanas. Los estudios en animales han demostrado que la forma más potente de la vitamina K es la vitamina K2, que se administró a ratas a 0,1 mg/kg por vía oral (Akiyama, Y., K. Hara, A. Matsumoto, S. Takahashi y T. Tajima, 1995, Comparison of intestinal absorption of vitamin K2 (menaquinone) homologues and their effects on blood coagulation in rats with hypoprothrombinaemia, *Biochem Pharmacol* 49:1801-7). La vitamina K2, en la forma de menaquinona 4, es la forma biológicamente más activa. Se la ha estudiado ampliamente en el tratamiento de la osteoporosis. En uno de estos estudios, a 241 mujeres se les administraron 45 mg/día de vitamina K2 y 150 mg de calcio elemental. Después de dos años, se demostró que la vitamina K2

mantuvo la densidad mineral de los huesos lumbares, una incidencia menor de las fracturas importante (10% contra 30% en el grupo control (Shiraki, M., Y. Shiraki, C. Aoki y M. Miura, 2000, Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis, *J Bone Miner Res* 15:515-21)).

La vitamina K2, pero no la vitamina K1, puede inhibir la calcificación de la placa arterial. En 1996, en los estudios de animales que consisten en ratas se halló que una alta dosis de la vitamina K2 (100 mg/kg de peso corporal diarios) inhibió el aumento en el calcio en ambos riñones y en la aorta inducido por la megadosis de la vitamina D sintética (Seyama, Y., M. Horiuchi, M. Hayashi e Y. Kanke, 1996, Effect of vitamin K2 on experimental calcinosis induced by vitamin D2 in rat soft tissue, *Int J Vitam Nutr Res* 66:36-8). Se hizo un estudio similar con conejos. La alta dosis de la vitamina K2 (1-10 mg/kg diarios durante 10 semanas) inhibió la progresión de la placa aterosclerótica en las arterias aorta y pulmonar (Kawashima, H., Y. Nakajima, Y. Matubara, J. Nakanowatari, T. Fukuta, S. Mizuno, S. Takahashi, T. Tajima y T. Nakamura, 1997, Effects of vitamin K2 (menatetrenone) on atherosclerosis and blood coagulation in hypercholesterolemic rabbits, *Jpn J Pharmacol* 75:135-43).

También se observó que la vitamina K2 redujo los niveles de colesterol total, la peroxidación de lípidos, la deposición de colesterol de éster en la aorta y la actividad del factor X en el plasma en comparación con el grupo control. En un estudio que consiste en más de 500 mujeres posmenopáusicas se investigó la relación entre la ingesta de vitamina K1 y la vitamina K2 y la calcificación coronaria. El sesenta y dos por ciento de las mujeres a quienes se extrajeron muestras para el estudio tenían calcificación coronaria. Solo la ingesta de la vitamina K2 estuvo asociada con la tendencia a la reducción de la calcificación coronaria (Beulens, J. W., M. L. Bots, F. Atsma, M. L. Bartelink, M. Prokop, J. M. Geleijnse, J. C. Witteman, D. E. Grobbee e Y. T. van der Schouw, 2009, High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification, *Atherosclerosis* 203:489-93).

En algunas realizaciones, una composición de la presente invención comprende una o más de las vitaminas o vitamers precedentes. Una composición puede comprender una o más de las vitaminas o vitamers precedentes en cantidades de entre 1 μ g y 1.000 mg por cada dosis.

En algunas realizaciones, una composición de la presente invención puede comprender además compuestos antioxidantes. Estos pueden incluir, entre otros, compuestos no enzimáticos

tales como tocoferol (aTCP), coenzima Q10 (Q), citocromo c (C) y glutathione (GSH) y componentes enzimáticos tales como dismutasa de superóxido de manganeso (MnSOD), catalasa (Cat), glutathione peroxidasa (GPX), fosfolípido hidroperóxido glutathione peroxidasa (PGPX), glutathione reductasa (GR); peroxirredoxinas (PRX3/5), glutarredoxina (GRX2), tiorredoxina (TRX2) y tiorredoxina reductasa (TRXR2). Una composición puede comprender uno o más de los compuestos precedentes en cantidades de entre 1 µg y 1000 mg por cada dosis.

En algunas realizaciones, una composición de la presente invención además puede comprender una especie oxidativa estabilizada. Las especies oxidativas estabilizadas pueden ser, entre otras, H₂O, O₂, H₂O₂, Cl₂O y H₃O.

Otros adyuvantes pueden incluir selenio y/o selenocisteína en concentraciones de 60 a 90 µg por cada dosis. Otros adyuvantes también pueden incluir otros elementos de trazas y sus sales, que incluyen, entre otros, cobre, cromo, yodo, flúor, zinc, manganeso, molibdeno y hierro.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden formularse combinando compuestos de grado farmacéutico en una composición terapéutica estable. Se pueden agregar compuestos en cantidades deseadas a un recipiente,

La Tabla 1 muestra diversas formulaciones de la composición de acuerdo con ejemplos de realizaciones de la presente invención en un frasco de 20 ml:

[illegible]

Piridoxina HCl USP	119	119	119	119	119	119	119	119
5'fosfato de riboflavina USP	2,53	2,53	2,53	2,53	2,53	2,53	2,53	2,53
D-Pantotenato de calcio USP	2,93	2,93	2,93	2,93	2,93	2,93	2,93	2,93
Bicarbonato de sodio USP	840	840	840	840	840	3.360	3.360	3.360
WFI (agua para inyección)	Resto	resto	resto	resto	resto	resto	resto	Resto
	mM/dosis	mM/dosis	mM/dosis	mM/dosis	mM/dosis	mM/dosis	mM/dosis	mM/dosis
HCl USP diluido con WFI (mM a 20ml)	250	125	0	6,5	6,5	0	250	0

En algunas realizaciones, los componentes de las composiciones de la Tabla 1 se pueden variar desde los valores enumerados por más o menos 1%, 2%, 5% o 10% según la necesidad terapéutica. Las composiciones de la Tabla 1 también pueden comprender además otros componentes descritos anteriormente según la necesidad terapéutica.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención se pueden estabilizar mediante técnicas adecuadas conocidas para los expertos en el arte, que incluyen, entre otras, el congelamiento, la liofilización, el uso de frascos que bloquean la radiación ultravioleta o los espectros (por ejemplo, frascos ámbar), el sobrellenado con gases estabilizadores tales como nitrógeno, el burbujeo de un gas estabilizador a través de la solución, la separación de especies reactivas en varios frascos que se deben combinar a usarlos y el almacenamiento con cadena de frío. Como un ejemplo no taxativo, los componentes del ácido y del tampón de una composición se pueden separar en dos

frascos. Otros componentes de las composiciones de la presente invención (por ejemplo, cianocobalamina, d-pantoténato de calcio y/u otros) se pueden incluir en estos frascos o separar más en otros frascos.

Métodos de tratamiento

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de tratamiento. Los métodos de la invención consisten en administrar la composición de la invención a sujetos que lo necesitan.

Una realización de la invención es un método para tratar o mejorar un trastorno mitocondrial, un trastorno metabólico, una enfermedad asociada con la diabetes, una disfunción cardiovascular o una enfermedad ocular en un sujeto que lo necesita, mediante la administración al sujeto de una composición terapéutica estable de la presente invención.

La disfunción mitocondrial, caracterizada por una pérdida de eficiencia en la cadena de transporte de electrones y reducciones en la síntesis de moléculas de alta energía, tal como ATP, es una característica del envejecimiento y esencialmente, de todas las enfermedades crónicas. Como se usa en la presente, el término "trastorno mitocondrial" se refiere a una enfermedad o un

trastorno caracterizado por la disfunción mitocondrial e incluye, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la ataxia de Friedreich, las enfermedades cardiovasculares, tales como la aterosclerosis y otras enfermedades cardíacas y vasculares, la diabetes y el síndrome metabólico, las enfermedades autoinmunes, tales como la esclerosis múltiple, el lupus sistémico eritematoso y la diabetes tipo 1, las enfermedades neuroconductuales y psiquiátricas, tales como trastornos del espectro autista, la esquizofrenia y los trastornos bipolares y del humor, los trastornos gastrointestinales, las enfermedades fatigosas, tales como el síndrome de fatiga crónica y las enfermedades de la guerra del Golfo, las enfermedades musculoesqueléticas, tales como la fibromialgia y la hipertrofia o atrofia del músculo esquelético y las infecciones crónicas.

Como se usa en la presente, un "trastorno metabólico" se refiere a la diabetes, la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la hiperglucemia, la obesidad, la hiperlipidemia o la hiperlipoproteinemia. Los términos "diabetes" y "diabetes mellitus" comprenden la diabetes mellitus insulín dependiente y no insulín dependiente (tipo 1 y tipo 2), respectivamente, la

diabetes gestacional, así como la prediabetes, a menos que esté específicamente indicada una enfermedad o la otra.

Como se usa en la presente, una "enfermedad asociada con la diabetes" incluye la obesidad, la hipertensión, la hiperlipidemia la enfermedad del hígado graso, la nefropatía, la neuropatía, la insuficiencia renal, la retinopatía, la úlcera del diabético, las cataratas, los síndromes de resistencia a la insulina y la caquexia.

Como se usa en la presente, la "disfunción cardiovascular" incluye afecciones y enfermedades tales como la enfermedad cardíaca coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la hipertensión, la enfermedad arterial periférica, la enfermedad arterial oclusiva, la angina, la enfermedad cardíaca reumática, la enfermedad cardíaca congénita, la insuficiencia cardíaca, las palpitaciones, la taquicardia supraventricular, la fibrilación, la debilidad, los mareos, la fatiga, la migraña, los altos niveles de colesterol total en sangre y/o de colesterol LDL, el bajo nivel del colesterol HDL, el alto nivel de lipoproteína, las infecciones cardíacas tales como carditis y endocarditis, la úlcera del diabético, la tromboflebitis, la enfermedad de Raynaud, la anorexia nerviosa, la claudicación, la aterosclerosis y la enfermedad arterial periférica. Las enfermedades y afecciones que son especialmente adecuadas para

el tratamiento o la mejoría con una composición de tampón de grado farmacéutico descrita en la presente son la enfermedad arterial periférica y la aterosclerosis.

Como se usa en la presente, el término "enfermedad ocular" se refiere a las enfermedades del ojo y pueden incluir, entre otras, glaucoma, degeneración macular, problemas de fotosensibilidad, moscas flotantes cálcicas y basadas en colágeno, corrección de la rigidez del cristalino.

Otra realización de la invención es un método para tratar o mejorar una enfermedad dermatológica mediante la administración al sujeto de una composición terapéutica de la presente invención. Como se usa en la presente, el término "enfermedad dermatológica" se refiere a trastornos, afecciones y enfermedades cutáneas, tales como el envejecimiento de la piel, las arrugas (que incluyen, por ejemplo, las líneas de la risa y las arrugas que rodean los ojos), el acné, el fotodaño, la rosácea, las cicatrices, la eczema, la alopecia, las cicatrices hipertróficas, las queloides, las marcas del estiramiento o Striae distensae, la soriasis, el prurito, el síndrome de ehlers-danlos, la esclerodermia, la hiperpigmentación posinflamatoria, el melanoma, la alopecia, la poikiloderma de civatte, el vitíligo, la discromía de la piel, las quemaduras y la pigmentación enrojecida.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para modificar el metabolismo de un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una composición terapéutica estable que comprende una solución de tampón que comprende por lo menos un ácido de grado farmacéutico y por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico, en donde la solución de tampón es suficiente para reducir el pH fisiológico del torrente sanguíneo de un sujeto en 0,01 a 1,1 y en donde la solución de tampón tiene una capacidad de tampón suficiente para mantener la reducción del pH fisiológico del torrente sanguíneo del sujeto durante entre 1 minuto y 1 semana.

Una realización diferente de la invención proporciona un método para reducir la carga de lactato en un sujeto que lo necesita, mediante la administración al sujeto de la composición de la invención. La reducción de la carga de lactato se ha descrito ampliamente en la presente anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para reducir la acidosis en un sujeto que lo necesita, mediante la administración al sujeto de la composición de la invención. La reducción de la acidosis se ha descrito ampliamente en la presente con anterioridad.,

En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno del sistema nervioso central en un sujeto que lo necesita, mediante la administración de la composición de la invención. Como se usa en la presente, por el término "trastorno del sistema nervioso central" se entiende todo trastorno neurológico que afecta a la estructura o la función del cerebro o de la médula espinal.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar heridas crónicas de un sujeto, mediante la administración de la composición de la invención. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inducir la curación acelerada de las heridas en un sujeto, mediante la administración de una composición terapéutica estable de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para mejorar el desempeño mental o físico de un sujeto, mediante la administración de la composición de la invención.

Las vías de administración para una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la presente invención incluyen, entre otras, la administración intravenosa, intramuscular o parenteral, oral, ótica, tópica, mediante inhalación o nebulizada de otro modo, la administración transmucosa y

transdérmica. Las composiciones de la presente invención también se pueden formular para la administración intravenosa, de bolo, dérmica, oral, ótica, de supositorio, bucal, ocular o de inhalación. Para la administración intravenosa o parenteral, es decir, de inyección o infusión, la composición también puede contener diluyentes y portadores farmacéuticos adecuados, tales como agua, solución salina, soluciones en dextrosa, soluciones en fructosa, etanol o aceites de origen animal, vegetal o sintético. También puede contener conservantes y tampones como se sabe en el arte. Cuando una cantidad terapéuticamente efectiva se administra por vía intravenosa, cutánea o subcutánea, la solución también puede contener componentes para ajustar el pH, la tonicidad, la estabilidad y similares, la totalidad de las cuales está dentro del alcance de la pericia del arte. Para la administración tópica, la composición se puede formular, por ejemplo, en forma líquida, de gel, de pasta o de crema. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse mediante un parche tópico. Para la administración ocular, la composición puede formularse, por ejemplo, en colirios líquidos o como un gel, una pasta o una crema que se debe suministrar a la superficie del ojo y/o alrededor del tejido. Para la administración ótica, la composición se puede formular, por ejemplo, en gotas para el oído.

Una composición para la inyección intravenosa, cutánea o subcutánea debe contener además de un péptido, un excipiente isotónico tal como la inyección de cloruro de sodio, la inyección de Ringer, la inyección de dextrosa, la inyección de dextrosa y cloruro de sodio, el pH 5,5 del tampón de citrato de inyección de Ringer lacteado u otros portadores, diluyentes y aditivos que se conoce en el arte. Como se describe en forma completa en otro lugar de la presente, la composición farmacéutica de la presente invención también puede contener estabilizadores, conservantes, tampones, antioxidantes u otro aditivo conocido para los expertos en el arte. Las composiciones farmacéuticas se formulan para la administración intravenosa o parenteral. Normalmente, las composiciones para la administración intravenosa o parenteral comprenden un solvente estéril adecuado, que puede ser un tampón acuoso isotónico o un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable.

Como se describe en forma completa en otro lugar de la presente, cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente de solubilización. Las composiciones para la administración intravenosa o parenteral pueden opcionalmente incluir un anestésico local para disminuir el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se proveen por separado o mezclados juntos en una forma de dosificación unitaria en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o

sachet. Las composiciones farmacéuticas para la administración mediante la inyección o la infusión se pueden distribuir, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene, por ejemplo, agua o solución salina de grado farmacéutico estéril. Cuando las composiciones farmacéuticas se administran mediante una inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para la inyección, una solución salina u otro solvente tal como un solvente farmacéuticamente aceptable de manera tal que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

La duración de la terapia intravenosa mediante el uso de la composición farmacéutica de la presente invención varía, según la enfermedad que se esté tratando o mejorando y la enfermedad y la posible respuesta idiosincrática de cada mamífero individual. La duración de cada infusión es desde <1 minuto (por ejemplo, una inyección de bolo) hasta 1 hora (administración intravenosa). La infusión se puede repetir dentro de las 24 horas. Por lo tanto, un mamífero puede recibir desde 1 hasta 25 infusiones por día. Preferentemente, la cantidad de infusiones por día es de 1 o 2. El período entre cada infusión puede ser de 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 minutos o de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 horas o más. La administración también se puede realizar en cualquiera de una variedad de frecuencias, incluidas, horaria, diaria, semanal, mensual, trimestral, bianual, anual, etc. o cualquier otro marco de tiempo particular

que depende de la enfermedad que se debe tratar y/o la respuesta de cada mamífero individual. En otras realizaciones, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar como un evento único o puede administrarse durante una semana, varias semanas, un mes, un año, varios años o durante cualquier otro período deseado que se pueda garantizar.

Alternativamente, las infusiones se pueden administrar una después de otra sin un período sustancial entre ellas. En una realización, la infusión dura 45 minutos. La dosis puede repetirse 2-3 veces por semana, según la gravedad de los déficits relativos o absolutos de nutrientes en el paciente. Puede ser necesaria una evaluación clínica para establecer el estado, pero se puede limitar a una revisión de la historia clínica, una revisión subjetiva de los síntomas, la opinión subjetiva del mamífero cuando es humano o después de la revisión de cualquier déficit específico.

En otra realización, la administración se alterna entre dos soluciones: un cambio al ácido (AS) y un cambio a la base (BS) como se describe anteriormente. Se esperaría que la alternancia de la administración de AS/BS/AS/BS con diversas frecuencias induzca más oscilaciones del pH de ácido a básico o de básico a ácido. Dichos eventos, inducidos a través del ejercicio, se reconocen por su valor en la promoción de la liberación del óxido

nítrico (NO) para la vasodilatación (Capellini, Verena K., et al., 2013, The Effect of Extracellular pH Changes on Intracellular pH and Nitric Oxide Concentration in Endothelial and Smooth Muscle Cells from Rat Aorta, *PLOS One*, 8(5):e62887), y para promover la reparación y remodelación con cardiolipina (Khalafat, Nada, et al., 2011, Lipid Packing Variations Induced by pH in Cardiolipin-Containing bilayers: The Driving Force for the Cristae-Like Shape Instability, *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1808(11):2724-2733). Cada una de estas alternancias de administraciones puede durar entre 0,5 y 60 minutos y se pueden alternar una, dos o más veces según sea necesario para lograr el efecto terapéutico deseado. Las administraciones de AS y BS no tienen que ser necesariamente idénticas en su efecto de cambio o duración de la administración. Es decir, por ejemplo, una composición de AS puede efectuar un cambio mayor durante una administración más prolongada. En algunas realizaciones, un ejemplo de un perfil de administración puede ser una administración de AS de 5 minutos seguida de una administración de BS de 10 minutos, repetida dos veces (es decir, 5/10/5/10). Otros ejemplos de perfiles de administración pueden ser, por ejemplo, 10/10/10/10 o 0,5/0,5/0,5/0,5.

Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para la administración mediante inyección, por ejemplo, una inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o

intraperitoneal. Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles de los compuestos activos en excipientes acuosos o aceitosos. Las composiciones también pueden contener agentes de solubilización, agentes de formulación, tales como un agente de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones para la inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis y pueden contener conservantes agregados. Para la administración profiláctica, el compuesto se puede administrar a un paciente con riesgo de desarrollar una de las afecciones o enfermedades descritas previamente. Alternativamente, la administración profiláctica se puede aplicar para evitar el inicio de los síntomas en un paciente que padece o a quien se diagnosticó la enfermedad subyacente.

La cantidad del compuesto administrado depende de una variedad de factores, que incluyen, por ejemplo, la indicación particular a quien se está tratando, la forma de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que se está tratando y la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular y similares. La determinación de una dosificación efectiva está dentro de las capacidades de los expertos en el arte relacionado

con los ejemplos generales y específicos divulgados en la presente.

Las formulaciones pueden comprender otros ingredientes para el tratamiento del organismo como un todo. Por ejemplo, puede estar presente un aditivo antioxidante y/o un aditivo prooxidante. Este último puede ser un agente que actúa como preventivo, mientras que el primero puede ser un agente que actúa para el tratamiento de una enfermedad específica.

La eficacia del tratamiento se puede determinar midiendo los biomarcadores antes, durante y/o después de la administración de una composición de la presente invención o antes, durante y/o después de la administración de un tratamiento usando composiciones de la presente invención. Ejemplos de biomarcadores y las indicaciones para las cuales se pueden usar, se muestran en la Tabla 2 y pueden incluir, por ejemplo, A1Micro, trastornos tubulares y desequilibrio de los electrolitos; A2Macro, enfermedad de los vasos sanguíneos cerebrales pequeños, la fibrosis hepática; ACE, presión sanguínea elevada, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética; adiponectina, enfermedad vascular, síndromes metabólicos; Apo A1, partículas de lípidos de alta densidad; Apo A-II, metabolismo del HDL; Apo C-II, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad cardíaca; Apo C-III, síndrome metabólico e hipertrigliceridemia; Apo H,

diabetes tipo 2, síndrome metabólico; AT-III, trombosis venosa, coagulación anormal; B2M, enfermedad arterial periférica; BDNF, trastornos psiquiátricos; CD163, infección por el VIH, inflamación, enfermedad cardiovascular; CD40, inestabilidad aterosclerótica; CD40-L, proliferación celular; CgA, tumores; Péptido C, síndrome metabólico; CRP, inflamación y daño al tejido; Cistatina C, enfermedad cardiovascular, desequilibrio de electrolitos; EGF, proliferación celular; EN-RAGE, inflamación, enfermedad cardíaca; EPO, anemia, enfermedad renal crónica; Selectina E, inflamación, desequilibrios electrolítica; Factor VII, trombosis (coagulación de la sangre); Ficolina 3, neuropatía periférica diabética; FRTN, trastornos sanguíneos, anemia; FSH, complicaciones del embarazo; GDF 15, enfermedades mitocondriales; GLP 1, diabetes tipo 2 total, secreción de insulina; HB-EGF, proliferación de células epiteliales (inflamación); ICAM 1, inflamación; IFN-gamma, inflamación y respuesta inmune; IL-1 alfa, inflamación; IL-1 beta, inflamación; IL-10, inflamación; IL-12p40, inflamación, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer; IL-12p70, peritonitis, inflamación; IL-15, enfermedad de Alzheimer; IL-17, inflamación, lupus, vasculitis cerebral; IL-18, síndrome metabólico, lesión renal aguda; IL-1ra, inflamación; IL-2, inflamación; IL-23, inflamación, lupus; IL-3, inflamación, crecimiento, proliferación y diferenciación celular; IL-4, inflamación; IL-5, factores inflamatorios, asma, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica; IL-6, inflamación; IL-6r, enfermedad cardíaca coronaria; IL-7, enfermedades inflamatorias mediada por el sistema inmunitario; IL-8, inflamación; IP-10, complicaciones relacionadas con la tuberculosis; LH, infertilidad; Lp(a), enfermedades cardiovasculares; MCP-1, inflamación; MCP-2, tuberculosis; MCP-4, asma, metástasis; M-CSF, anomalías metabólica, hematológica e inmunológica; MIG, insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda; MIP-1 alfa, expresión de las citocinas para la dieta con un alto contenido de grasas, curación de heridas; MIP-1 beta, trastornos autoinmunes; MIP-3 alfa, lesión del tejido en el accidente cerebrovascular isquémico y las enfermedades autoinmunes; MMP-3, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico; MMP-9, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico; MPIF-1, enfermedad de Kawasaki (inflamación en las paredes de algunos vasos sanguíneos); MPO, inflamación e isquemia; Mioglobina, inflamación e isquemia; NAP-2, hepatitis B; NGF-beta c, enfermedad de Alzheimer, trastornos psicológicos; Nr-CAM, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos; Osteocalcina, osteoporosis, formación de los huesos; PAI-1, síndrome metabólico; PARC, enfermedad de Gaucher (agrandamiento del hígado o del bazo); PDGF-BB, desarrollo de osteoblastos y formación de huesos, fibrosis hepática; PEDF, trastornos cardiometabólicos; Periostina, asma; PLGF, angiogénesis, vasculogénesis y linfangiogénesis; PPP, tumores pancreáticos

endocrinos; PRL; selectina P, inflamación; RAGE, enfermedades inflamatorias crónicas; RANTES, aneurisma aórtico abdominal, enfermedades virales; Resistina, inflamación, enfermedad cardiovascular; S100-B, daño cerebral y ruptura de la barrera hematoencefálica; SAA, inflamación; SAP, inflamación aguda y crónica; SCF, proliferación de tumores; SHBG, trastornos tiroideos, enfermedades de las glándulas pituitarias; SOD-1, esclerosis lateral amiotrófica; Sortilina, enfermedad de las arterias coronarias, trastornos afectivos; ST2, inflamación y adhesión; TAFI, trombosis arterial, isquemia aguda; TBG, trastornos relacionadas con la glándula tiroidea; TIMP-1, remodelado del tejido, curación de heridas y metástasis de tumores; TN-C, miocarditis; TNF-alfa, inflamación; TNF-beta, inflamación, enfermedad cardiovascular; TNFR2, accidente cerebrovascular isquémico, trastornos de la insulina; TTR, trastornos metabólicos y sépticos; VCAM-1, inflamación; VEGF, angiogénesis, hipoxia; Vitronectina, enfermedad de Alzheimer; y vWF, arritmia, daño arterial agudo.

Tabla 2

Biomarcadores de la Fila II	Rango de referencia	Regulación durante la enfermedad	Importancia patológica
Selectina E	30 pg/ml - 18000 pg/ml*	Aumento	Inflamación
Selectina L	100 pg/ml - 25 ng/ml	Aumento	Inflamación
Selectina P	20 pg/ml - 30 ng/ml	Aumento	Inflamación
Molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1)	150 pg/ml - 20 ng/ml	Aumento	Inflamación
Molécula de adhesión de las células vasculares 1 (VCAM-1)	0,3 ng/ml - 60 ng/ml	Aumento	Inflamación
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	1 pg/ml - 200 pg/ml	Aumento	Proliferación celular
Interferón-g (IFN-g)	15,6 - 1,000 pg/ml	Aumento	Inflamación y respuesta inmune

Biomarcadores de la Fila II	Rango de referencia	Regulación durante la enfermedad	Importancia patológica
Interleucina 1a (IL-1a)	0,5 pg/ml - 300 pg/ml	Aumento	Inflamación
Interleucina 1b (IL-1b)	0,3 pg/ml - 100 pg/ml	Aumento	Inflamación
Interleucina 2 (IL-2)	4 pg/ml - 1,500 pg/ml	Aumento	Inflamación
Interleucina 4 (IL-4)	5 pg/ml - 200 pg/ml	Aumento	Inflamación
Interleucina 6 (IL-6)	3 pg/ml - 1,000 pg/ml	Aumento	Inflamación
Interleucina 8 (IL-8)	1 pg/ml - 600 pg/ml	Aumento	Inflamación
Interleucina 10 (IL-10)	1 pg/ml - 150 pg/ml	Aumento	Inflamación
Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)	2 pg/ml - 500 pg/ml	Aumento	Inflamación
Factor a de necrosis tumoral (TNF-a)	30 pg/ml - 6,000 pg/ml	Aumento	Inflamación

Biomarcadores de la Fila II	Rango de referencia	Regulación durante la enfermedad	Importancia patológica
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	31-86 pg/ml	Aumento	Hipoxia
SAA	0,5 ng/ml - 300 ng/ml	Aumento	Inflamación
Fibrinógeno	150-400 mg/dl	Aumento	Trombosis
Proteína C reactiva (CRP)	0-10 mg/dl	Aumento	Inflamación y daño al tejido
Apo A1	Hombres: 94-176 mg/dl; Mujeres: 101-198 mg/dl	Aumento	Partículas de lípidos de alta densidad
Apo B	Hombres: 52-109 mg/dl; Mujeres: 49-103 mg/dl	Aumento	Partículas de lípidos de baja densidad
Insulina	4 µIU/ml - 300 pIU/ml	aumento	Síndrome metabólico
Proinsulina	0,313 ng/ml - 20 ng/ml	Aumento	Síndrome metabólico
Péptido C	0,156 ng/ml - 10 ng/ml	aumento	Síndrome metabólico

Biomarcadores de la Fila II	Rango de referencia	Regulación durante la enfermedad	Importancia patológica
Mieloperoxidasa	Hombre adulto= ≤ 50 mcg/l; Mujer adulto= ≤ 30 mcg/l	Aumento	Inflamación e isquemia
Ligando CD40	32-2.000 pg/ml	Aumento	Proliferación celular
Perfil de ácidos biliares (16 ácidos biliales)	Varía	Varía	Enfermedad Cardiovascular
Estuche p180 Kit (188 metabolitos endógenos de 5 clases de compuestos)	Varía	Varía	Riesgo cardiometabólico
LDL oxidado	30-2.000 pg/ml	Aumento	Estrés oxidativo y partícula de lípidos de baja densidad
ST2	0,156-10 ng/ml	Aumento	Inflamación y Adhesión

Biomarcadores de la Fila II	Rango de referencia	Regulación durante la enfermedad	Importancia patológica
Cerebro muscular de creatina cinasa (CK-MB)	0-5,0 ng/ml	Aumento	Inflamación
Proteína de unión al ácido graso de tipo cardíaco (H-FABP)	102-25.000 pg/ml	aumento	Inflamación y Trombosis
Mioglobina (Myo)	Hombre adulto= $\leq$ 50 mcg/L; Mujer adulta= $\leq$ 30 mcg/l	aumento	Inflamación e Isquemia
Troponina I (cTnI)	$\leq$ 0,05 ng/ml	aumento	Enfermedad cardiovascular
Adiponectina	0,38-12 ng/ml (www.k-assay.com)	Aumento	Inflamación y enfermedad cardíaca
Cistatina C	0,3 ng/ml - 20 ng/ml	Aumento	Enfermedad cardiovascular
Catalasa	0,313 ng/ml - 20 ng/ml	aumento	Estrés oxidativo

Biomarcadores de la Fila II	Rango de referencia	Regulación durante la enfermedad	Importancia patológica
p53	3,1 U/ml - 100 U/ml	disminución	Apoptosis

Estuches

Una de las realizaciones de la invención incluye un estuche para administrar la composición terapéutica adecuada de la presente invención a un sujeto. En esta realización, el estuche puede contener la composición en un frasco único o en más de un frasco. El frasco puede preferentemente ser un frasco para inyección con una membrana que es adecuada para insertar una jeringa para tirar de la solución desde el frasco o una bolsa de infusión intravenosa blanda. La composición de la invención está contenida dentro del frasco en una solución acuosa estéril. La solución puede proporcionarse como una solución concentrada a la cual se agrega un diluyente antes de la administración. El diluyente puede ser agua estéril. El estuche puede comprender además un envase prellenado que contiene el diluyente. En una realización preferida, una bolsa de infusión blanda se llena previamente con un diluyente. Alternativamente, el frasco de la composición puede contener una solución que está en una

concentración que es adecuada para la inyección sin ninguna dilución. Preferentemente, la solución para la inyección es isotónica. Es decir que la solución puede contener sal, carbohidratos, tales como glucosa, NaHCO_3 o aminoácidos, tales como glicina y es isotónica con plasma sanguíneo. En otros casos, la solución puede ser hipotónica de manera tal que promueva la captación intracelular más rápida o hipertónica de manera tal que promueva la captación intracelular más lenta.

En una realización de la invención, el estuche contiene dos frascos. El primer frasco contiene por lo menos un ácido de grado farmacéutico en una solución acuosa estéril. Por ejemplo, el primer frasco puede contener ácido ascórbico de grado farmacéutico, tiamina HCl, sulfato de magnesio, cianocobalamina, niacinamida, piroxidina HCl, 5' fosfato de riboflavina, D-pantotenato de calcio y un solvente acuoso que contiene cloruro de sodio y agua (para la inyección). El segundo frasco contiene por lo menos un agente regulador del pH de grado farmacéutico en una solución acuosa estéril. Por ejemplo, el segundo frasco puede contener bicarbonato de sodio de grado farmacéutico y un solvente acuoso que contiene cloruro de sodio y agua (para inyección). El contenido de los frascos se puede almacenar bajo refrigeración o en condiciones de congelamiento.

En otra realización, el estuche puede contener un envase de un polvo liofilizado que se puede reconstituir antes de la administración. El polvo liofilizado puede ser una solución isotónica.

Cada estuche descrito en la presente puede comprender instrucciones de uso. Las instrucciones, naturalmente dependen del propio estuche y si se debe usar un diluyente u otros componentes que se deben mezclar con la solución de tampón de grado farmacéutico antes de la administración.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Los experimentos descritos en la presente se diseñaron para validar aspectos claves del uso de soluciones ácidas de tampón para cambiar a ácido el pH del torrente sanguíneo con propósitos terapéuticos. Específicamente, se ilustran varios aspectos: (1) la sangre tiene propiedades de ácidos y bases que se pueden hacer nocionales como una solución que tiene un pH fisiológico y una capacidad de tampón. Además, las composiciones terapéuticas diseñadas para cambiar el pH de la sangre luego de la administración se pueden hacer nocionales como soluciones que tienen un pH blanco y una capacidad de tampón. (2) El cambio del

pH del torrente sanguíneo hacia condiciones ácidas se puede lograr mediante la administración por vía intravenosa o intraarterial de una solución ácida. (3) Otras formulaciones que tienen concentraciones más altas de componentes de tampón tienen una mayor capacidad para impedir el restablecimiento del pH del torrente sanguíneo de regreso al pH fisiológico. (4) La disolución más rápida de formas de minerales calcificados se puede lograr cuando las condiciones se cambian de equilibrio a un pH dado a niveles más bajos del pH.

El fundamento, el protocolo y los resultados de estos experimentos se describen en las siguientes secciones.

Propiedades de ácidos y bases de la sangre

En condiciones de normalidad fisiológica, se reconoce que la sangre comúnmente tiene un valor de pH cercano a 7,41. Esto se debe a la presencia de diversos ácidos dentro de ella (principalmente HCl) y diversos tampones (principalmente bicarbonato). Para desarrollar un sustituto para emular las propiedades de ácidos y bases de la sangre, se preparó una solución basada en agua que contenía HCl y HCO_3 . El HCl y el HCO_3 se eligieron para este sustituto porque son las especies de ácido y tampón primarias de la sangre. Para este sustituto de la sangre, 0,0024 M HCl en 5.000 ml de la solución acuosa se reguló

el pH con 0,025 M de NaHCO_3 , para producir un pH resultante de 7,41 (Tabla 3). Este sustituto se preparó nuevo para cada uno de los ensayos que se realizaron, ya que la pérdida de CO_2 influye en el pH con el paso del tiempo si se la deja expuesta a la atmósfera.

En forma similar, los productos farmacéuticos diseñados para cambiar el pH de la sangre se podrían formular usando una variedad de ácidos y tampones compatibles fisiológicamente. Para ilustrar esto, 4 ejemplos de productos farmacéuticos (C1-C4: Tabla 3) se formularon usando HCl y NaHCO_3 como ejemplos de componentes de ácidos y tampones (sangre y composiciones farmacéuticas según la Tabla 3 siguiente). Por su diseño, estos tendrían un pH menor que el fisiológico y comprendería productos de tampón también. C1 se diseñó para proporcionar un cambio de pH pequeño durante un tiempo corto, C2 se diseñó para proporcionar un cambio de pH pequeño durante un tiempo prolongado, C3 se diseñó para proporcionar un cambio de pH importante durante un tiempo corto y C4 se diseñó para proporcionar un cambio de pH importante durante un tiempo prolongado.

Tabla 3

Cl: tiempo prolongado de cambio importante		HCO ₃ ⁻ (Bicarbonato) pKa 6,4		pH = pI pH = pKa+ log10 (base/ácido)				Cambio de pH de sangre+Cl por gramo agregado de bicarbonato
				pH	pH			
	Volumen (ml)	Concentración de HCO ₃ ⁻ (m/l)	Cantidad de HCO ₃ ⁻ (mM)	Calc.	Real	Concentración de HCl (m/l)	Cantidad de HCl (mM)	
Cl: tiempo prolongado de cambio importante	20	0,500	10	6,75	6,98	0.2233	4,5	
Sangre	5000	0,0250	125	7.41	7.41	0,0024	12,2	
Sangre + Cl	5020	0,0269	135	7.31	7.31	0,00332	16,7	
Fuerza de restablecimiento de bicarbonato			10					
Sangre + Cl + Bicarbonato	5020	0,0289	145	7,34	7.41	0,00332	17	0,010

<i>C2: tiempo prolongado de cambio importante</i>				pH	pH			Cambio de pH de sangre+C2 por gramo agregado de bicarbonato
	Volumen (ml)	Concentración de HCO_3^- (m/l)	Cantidad de HCO_3^- (mM)	Calc.	Real	Concentración de HCl (m/l)	Cantidad de HCl (mM)	
C2: tiempo prolongado de cambio importante	20	2,0000	40	7,10	7,24	0,3991	8,0	
Sangre	5000	0,0250	125	7,41	7,41	0,0024	12,2	
Sangre + C2	5020	0,0329	165	7,31	7,31	0,00402	20,2	
Fuerza de restablecimiento de bicarbonato			10					
Sangre + C2 + Bicarbonato	5020	0,0349	175	7,34	7,35	0,00402	20	0,004

<i>C3: tiempo prolongado de cambio importante</i>				pH	pH			Cambio de pH de sangre+C3 por gramo agregado de bicarbonato
	Volumen (ml)	Concentración de HCO_3^- (m/l)	Cantidad de HCO_3^- (mM)	Calc.	Real	Concentración de HCl (m/l)	Cantidad de HCl (mM)	
C3: tiempo prolongado de cambio importante	20	0,5000	10	5,66	5,75	2,7477	55,0	
Sangre	5000	0,0250	125	7,41	7,41	0,0024	12,2	
Sangre + C3	5020	0,0269	135	6,70	6,70	0,01338	67,2	

Fuerza de restablecimiento de bicarbonato			30					
Sangre + C3 + Bicarbonato	5020	0,0329	165	6,79	6,95	0,01338	67	0,008

C4: tiempo prolongado de cambio importante	Volumen	Concentración de	Cantidad de HCO_3^-	pH	pH	Concentración de HCl	Cantidad de	Cambio de pH de sangre+C4 por gramo agregado de bicarbonato
	(ml)	HCO_3^- (m/l)	(mM)	Calc.	Real	(m/l)	HCl (mM)	
C4: tiempo prolongado de cambio importante	20	0,5000	40	6,15	6,11	3,5566	71,1	
Sangre	5000	0,0250	125	7,41	7,41	0,0024	122	
Sangre + C4	5020	0,0329	165	6,68	6,70	0,01660	83,3	
Fuerza de restablecimiento de bicarbonato			30					
Sangre + C4 + Bicarbonato	5020	0,0428	215	6,81	6,92	0,01660	83	0,004

En primer lugar, C1, C2, C3 y C4 se formularon, como era el sustituto de la sangre y se midió el pH. El pH se calculó de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach. En segundo lugar, las composiciones C1, C2, C3 y C4 se agregaron al sustituto de sangre. Nuevamente, se calculó un valor del pH y se midió un valor del pH. Al administrarlo en el torrente sanguíneo, cada uno de los ejemplos de las soluciones terapéuticas cambian el pH del torrente sanguíneo desde las condiciones ambientales normales fisiológicas (por ejemplo, el pH de 7,41) al pH reducido (por ejemplo, pH de 7,31-6,70). Esto se demuestra mediante el agregado de C1 (o 2, 3, 4) a la solución de sustituto de sangre, como se resume en la Tabla 3. En este caso, las formulaciones terapéuticas con el pH más bajo y/o la fracción de tampón mayor son capaces de impartir un cambio mayor en el pH del torrente sanguíneo.

Para demostrar la flexibilidad de la sangre que tuvo el cambio terapéutico para resistir al regreso al valor fisiológico, se agregó una cantidad fija de bicarbonato a cada una de las soluciones de sangre que tuvo el cambio terapéutico. Esto se hizo para simular los efectos de restablecimiento del pH tales como la estimulación de otras fuentes de tampón, la respiración de CO_2 y la acción renal para eliminar H^+ y el reciclado de HCO_3^- . Dichas fuerzas de restablecimiento se simularon administrando una asignación fija de HCO_3^- a la solución de

sustituto de sangre que tuvo el cambio terapéutico. Para una cantidad dada del bicarbonato agregado, se podría demostrar la flexibilidad diferente de las composiciones C1-C4 para resistir al restablecimiento del pH de la sangre. Como se muestra en la Tabla 3, la flexibilidad al restablecimiento se puede expresar en términos del delta pH / gramo HCO_3^- , donde un valor menor implica una capacidad mayor de resistir a las fuerzas de restablecimiento del pH. En este ejemplo, las formulaciones con mayor capacidad de tampón (C2 o C4) son más resistentes al restablecimiento hacia el pH fisiológico por gramo del bicarbonato de restablecimiento del pH agregado.

Para demostrar la capacidad de las sales de calcio para disolverse más fácilmente en soluciones a un pH menor, tal como sería el caso de las placas calcificadas en un torrente sanguíneo con el pH cambiado, las sales de calcio se sumergieron en una solución de sustituto de sangre con el pH cambiado terapéuticamente y se pesaron en seco después de seleccionar los intervalos de tiempo de la sumersión.

Con este fin, el sustituto de sangre en primer lugar se expuso a una cantidad importante de una sal de calcio durante un período prolongado, mientras estaba a un pH de 7,41 para establecer el equilibrio de la sal al pH de partida. Luego se eliminaron las sales de calcio sólidas residuales, lo cual dejó una solución de

sustituto de sangre que estaba casi saturada con la sal de calcio al pH 7,41. Luego se agregaron las formulaciones de C1 (o 2, 3, 4) al sustituto de sangre saturado con calcio para reducir el pH. Luego las pelotillas de 2 g de las sales de calcio se sumergieron en una solución con el pH cambiado terapéuticamente y se pesaron en seco para seleccionar los intervalos de tiempo para establecer un índice de pérdida de peso (Tabla 4). Como la superficie y la forma del mineral de calcio era común a todos los ensayos, el ensayo demuestra que las soluciones a un pH menor promueven índices de disolución más altos que las soluciones a un pH más alto (0,043-0,044 g/minuto para el pH 7,3 contra 0,054-0,059 g/minuto para el pH = 6,7).

Tabla 4

C1 torrente sanguíneo a pH 7,31		
Tiempo minutos	Peso de Ca^{2+} (g)	Índice de disolución (g/minuto)
10	1,9667	
20	1,5257	0,044
C2 torrente sanguíneo a pH 7,31		
Tiempo minutos	Peso de Ca^{2+} (g)	Índice de Disolución (g/minuto)

10	1,9578	
20	1,5267	0,043
C3 torrente sanguíneo a pH 6,7		
Tiempo minutos	Peso de Ca ²⁺ (g)	Índice de Disolución (g/minuto)
10	1,9887	
20	1,4517	0,054
C4 torrente sanguíneo a pH 6,7		
Tiempo minutos	Peso de Ca ²⁺ (g)	Índice de Disolución (g/minuto)
10	1,978	
20	1,3901	0,059

Será evidente para un experto en el arte que se pueden hacer diversas combinaciones y/o modificaciones y variantes en las composiciones de la presente invención según como lo indiquen las necesidades del paciente. Además, las características ilustradas o descritas como parte de una realización se pueden usar en otra realización para producir otra realización.

Ejemplo 2

Se realizaron estudios administrando la composición terapéutica a tres caballos. Los siguientes materiales se prepararon para el estudio:

1. Sujeto 1: yegua, de 34 años, Welsh Cross, de 335 kg, con un antecedente de prediabetes, laminitis con enfermedad de Cushing y presentación de Lymes.
2. Sujeto 2: caballo castrado, de 13 años, Welsh Cross, de 328 kg, antecedente de laminitis con enfermedad de Cushing y presentación de Lymes.
3. Sujeto 3: yegua, de 12 años, Welsh Cross, de 296 kg, antecedente de presentación de Lymes.
4. Cada tratamiento consistió en la administración de una solución de tampón intravenosa:
 - a. 100 ml de A - frasco AS* solución (que contiene ácido ascórbico, ácido clorhídrico y un solvente acuoso que contiene cloruro de sodio y agua) o
 - 100 ml de A - frasco ASVM* solución (que contiene ácido ascórbico, ácido deshidroascórbico, ácido clorhídrico, tiamina HCl, sulfato de magnesio, cianocobalamina cristalina, niacinamida, piroxidina HCl, 5'fosfato de riboflavina y D-pantotenato de calcio y un solvente acuoso que contiene cloruro de sodio y agua.

b. 100 ml de B - frasco de solución de bicarbonato (que contiene bicarbonato de sodio y un solvente acuoso que contiene cloruro de sodio y agua)

c. 1000 ml de solución salina en una bolsa lista intravenosa o 2000 ml de solución salina en una bolsa lista intravenosa.

* AS - composición de cambio de ácido de origen de grado

** ASVM - composición de cambio de ácido de origen de grado que además contiene vitaminas y minerales seleccionados

Métodos:

Las dosis de la composición terapéutica se manejan de la siguiente manera:

Tabla 5. Administración de dosis al sujeto 1

	DOSIS 1 DÍA 1	DOSIS 2 DÍA 2	DOSIS 3 DÍA 3	DOSIS 4 DÍA 6	DOSIS 5 DÍA 8
100 ml frasco A AS					
100 ml frasco A ASVM	X	X	X	X	X
100 ml frasco B Bicarbonato	X	X	X	X	X

1000 ml de solución salina	X	X	X	X	X
2000 ml de solución salina					

Tabla 6. Administración de dosis al Sujeto 2

	DOSIS 1 DÍA 1	DOSIS 2 DÍA 2	DOSIS 3 DÍA 3	DOSIS 4 DÍA 6	DOSIS 5 DÍA 8
100 ml frasco A AS	X				
100 ml frasco A ASVM		X	X	X	X
100 ml frasco B Bicarbonato	X	X	X	X	X
1000 ml de solución salina		X	X	X	X
2000 ml de solución salina	X				

Tabla 7. Administración de dosis al sujeto 3

	DOSIS 1 DÍA 1	DOSIS 2 DÍA 2	DOSIS 3 DÍA 3	DOSIS 4 DÍA 6	DOSIS 5 DÍA 8
100 ml Frasco A AS					X
100 ml frasco A ASVM	X	X	X	X	
100 ml frasco B Bicarbonato	X	X	X	X	X
1000 ml de solución salina	X	X	X	X	X
2000 ml de solución salina					

Las dosis se administraron de la siguiente manera:

Los productos del frasco A se refrigeraron a 4°C antes de usarlos, mientras que los productos del frasco B se almacenaron a 21°C. 100 ml del producto del frasco A se combinaron en una bolsa intravenosa de solución salina y luego 100 ml del producto del frasco B se combinaron en una bolsa intravenosa. La bolsa intravenosa se colgó de un punto elevado, a 45 cm por encima del punto de infusión. Se insertó un catéter en la vena yugular del sujeto. Se extrajeron muestras de sangre venosa antes del tratamiento del paciente para el análisis IDEXX (hematología, química, endocrinología y serología) y para el análisis de gases en sangre (estado de ácidos y bases, oximetría, electrolitos,

metabolitos) (T = -5 minutos). Cinco minutos después (T = 0 minuto) después, se conectó la bolsa intravenosa con un catéter y se abrió el goteo para empezar la infusión. Cuarenta y cinco minutos (T = 4,5 minutos) después, se ajustó el goteo para terminar la infusión. Se extrajeron muestras de sangre venosa del sujeto durante el tratamiento, 15 minutos (T = 15 minutos) y 30 minutos (T = 30 minutos) después de que empezó el tratamiento. Se extrajeron muestras de sangre venosa después del tratamiento, 60 minutos (T = 60 minutos) y 120 minutos (T = 120 minutos) después de que empezó el tratamiento. La muestra postratamiento se sometió al análisis de gases en sangre (estado de ácidos y bases, oximetría, electrolitos y metabolitos)

* Las muestras de sangre venosa de "pretratamiento" del sujeto 1 para el análisis IDEXX (hematología, química, endocrinología y serología) se extrajeron erróneamente 60 minutos después de que empezó el tratamiento. Los resultados probablemente reflejen cambios después de la dosis en el volumen del plasma, ya que se observaron cambios importantes en los marcadores basados en la concentración (por ejemplo, el recuento de glóbulos rojos, hematocrito).

RESULTADOS

Sección de resultados 1: Respuesta de gramos de sangre/gas y ácidos y bases

Dosis 1 de AS y dosis 4 y 5 de ASVM del sujeto 2: Respuesta observada: Se observaron el pH de la sangre, el HCO_3^- en la sangre y la oximetría en intervalos de tiempo de 5 minutos antes del comienzo de la dosis ($T = -5$), 20 minutos después del comienzo de la dosis ($T = 20$) y 5 minutos después de la finalización de la dosis (finalización de la dosis a $T = 45$, medición a $T = 50$) como se muestra en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Respuesta a la dosis 1 AS, a la dosis 4 ASVM y a la dosis 5 ASVM del sujeto 2

		AS Día 1 Dosis 1			ASVM Día 6 Dosis 4			ASVM Día 8 Dosis 5		
Tiempo	Minutos	-5	20	50	-5	20	50	-5	20	50
pH	-	7,392	7,437	7,431	7,350	7,416	7,394	7,453	7,426	7,417
CHCO_3^-	mmol/L	33,2	31,0	31,0	26,7	26,4	26,6	29,4	27,8	27,3
pCO ₂	mmHg	54,5	45,9	46,5	57,3	43,2	47,7	44,3	44,5	45,1
pO ₂	mmHg	30	34	35	24	39	31	37	39	33
sO ₂	%	55	67	69	39	76	59	73	76	66

Respuesta observada de la dosis 1 AS del sujeto 2:

Como se muestra en la Figura 6, se observó que el pH venoso se elevó desde un inicio acidótico en el límite a 7,392 hacia uno

alcalino a $T = 20$ y luego que se redujo nuevamente a ácido a $T = 50$. Si bien la solución de AS debería cambiar el torrente sanguíneo a ácido, esto no se observó, tal vez porque el punto de observación a $T = 20$ se produjo después de que ya habían comenzado los procesos de compensación renal para manejar el estado de ácidos y bases. Al mismo tiempo, se midió en primer lugar que el HCO_3^- venoso tuvo un valor alto de 33,2 mmol/l, compatible con la enfermedad de Cushing. Con el transcurso del tratamiento, los valores se redujeron a 31 mmol/l en los otros puntos de tiempo, coincidentes con un flujo hacia la extracción intracelular o renal. Como se muestra en la Figura 7, se observó que sO_2 y pO_2 venosos aumentaron durante este tiempo, desde niveles de partida bajos al 55% de sO_2 y 30 mm Hg de pO_2 , coincidentes con un suministro mejorado de oxígeno a los tejidos. Se observó que pCO_2 se redujo, coincidente con una reducción en el metabolismo, la expansión del volumen del plasma o la afinidad reducida de CO_2 con la hemoglobina y una afinidad elevada de O_2 con la hemoglobina.

Respuesta observada de la dosis 4 ASVM del sujeto 2

Como se muestra en la Figura 8, se observó que el pH venoso se elevó hacia alcalino a $T = 20$ y luego se redujo nuevamente a ácido a $T = 50$, en una respuesta que fue similar a la Dosis 1 usando AS. Al mismo tiempo, se observó que el HCO_3^- a $T = -5$ fue

26,7 mmol/l, coincidente con una resolución de Cushing y se mantuvo mayormente sin cambios durante todo el período de observación. Como se muestra en la Figura 9, se observó nuevamente que sO_2 y pO_2 se elevaron durante la administración del medicamento, junto con la reducción en pCO_2 .

Respuesta observada a la dosis 5 ASVM del sujeto 2:

Como se muestra en la Figura 10, la dosis 5 provocó una respuesta diferente de las dosis 1 y 4, donde se observó que el pH venoso cayó hacia ácido durante todo el marco de observación. Esto podría atribuirse al sesgo de partida más alcalino del torrente sanguíneo. Al mismo tiempo, se observó que el HCO_3^- venoso a T = -5 fue 29,4 mmol/l, nuevamente coincidente con la resolución de Cushing. En lugar de elevarse o mantenerse sin cambios, el HCO_3^- se redujo durante todo el período de observación, coincidente con el flujo hacia el intracelular. Como se muestra en la Figura 11, se observó que el sO_2 y el pO_2 venoso tuvieron niveles de partida más altos al 73% de sO_2 y 37 mmHg de pO_2 , coincidente con un restablecimiento más duradero del suministro mejorado de oxígeno a los tejidos. Se observó nuevamente que sO_2 y pO_2 se elevaron más durante la administración del medicamento. pCO_2 se mantuvo mayormente sin cambios. La diferencia en el comportamiento a la dosis 5, en relación con las dosis 1 y 4,

coincide con el logro de una homeostasis mejorada con respecto al estado de ácidos y bases.

Dosis 1 y 4 ASVM y dosis 5 AS del sujeto 3 - Respuesta observada:

Se observaron el pH de la sangre, el HCO_3^- en la sangre y la oximetría en los intervalos de tiempo de 5 minutos antes del comienzo de la dosis ($T = 5$), 20 minutos después del comienzo de la dosis ($T = 20$) y 5 minutos después de la finalización de la dosis (finalización de la dosis a $T = 45$, medición a $T = 50$) como se muestra en la Tabla 5.

Dosis 1 y 4 ASVM y dosis 5 AS del sujeto 3 - Respuesta observada:

Se observaron el pH de la sangre, el HCO_3^- en la sangre y la oximetría en intervalos de tiempo de 5 minutos antes del comienzo de la dosis ($T = -5$), 20 minutos antes del comienzo de la dosis ($T = 20$) y 5 minutos después de la finalización de la dosis (finalización de la dosis a $T = 45$, medición a $T = 50$) como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9: Respuesta a las dosis 1 y 4 ASVM, a la dosis 5 AS del sujeto 3

		ASVM			ASVM			AS		
		Día 1 Dosis 1			Día 6 Dosis 4			Día 8 Dosis 5		
Tiempo	Minutos	-5	20	50	-5	20	50	-5	20	50
pH	-	7,455	*	*	7,437	7,392	7,428	7,423	7,412	7,375
CHCO ₃ ⁻	mmol/L	32,5	*	*	27,1	27,3	27,7	26,2	26,0	25,5
pCO ₂	mmHg	46,2	*	*	42,6	49,9	45,0	42,4	43,6	49,9
pO ₂	mmHg	29	*	*	32	29	34	34	31	20
sO ₂	%	57	*	*	67	57	69	70	64	34

* Muestra no disponible

Respuesta observada a la dosis 1, 4 ASVM del sujeto 3:

No se presentó, fue sustancialmente similar al sujeto 2.

Respuesta observada a la dosis 5 AS del sujeto 3:

Como se muestra en la Figura 12, la dosis 5 provocó una respuesta similar a la dosis 5 en el sujeto 2, donde se observó que el pH venoso cayó hacia ácido durante todo el marco de observación. Al mismo tiempo, se observó que el HCO₃⁻ venoso a T = -5 fue 27,7 mmol/l, nuevamente coincidente con una resolución de Cushing. En lugar de elevarse o mantenerse sin cambios, el HCO₃⁻ se redujo durante todo el período de observación, coincidente con el flujo hacia el intracelular. Como se muestra en la Figura 13, se observó que el sO₂ y pO₂ venosos tuvieron niveles de partida relativamente altos al 70% de sO₂ y 34 mmHg de pO₂, coincidente con un sesgo hacia el suministro mejorado de oxígeno a los tejidos, en relación con los niveles pretratamiento. A

diferencia de la respuesta a la dosis 5 con uso del producto AS del sujeto 2, sO_2 y pO_2 respondieron a la infusión del producto AS con una caída durante la administración del medicamento, que es un estímulo que se reconoce que tiene una posibilidad de estimular la liberación de EPO desde el hígado para promover la suplementación del almacenamiento del recuento de glóbulos rojos. Esta diferencia en la respuesta podría haber estado causada por las diferencias en la formulación entre las configuraciones de AS y ASVM. pCO_2 se elevó en forma correspondiente durante este tiempo.

Datos de las dosis 1, 4, 5 de ASVM del sujeto 1 (mostrados para la finalización, similares al sujeto 2 y al sujeto 3): Se observó que el pH de la sangre, el HCO_3^- en la sangre y la oximetría en intervalos de tiempo de 5 minutos antes del comienzo del tratamiento ($T = -5$), 20 minutos después del comienzo del tratamiento ($T = 20$) y 5 minutos después de la finalización de la dosis (finalización de la dosis a $T = 45$, medición a $T = 50$) como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10: Respuesta a las dosis 1, 4, 5 de ASVM del sujeto 1

		ASVM			ASVM			ASVM		
		Día 1 Dosis 1			Día 6 Dosis 4			Día 8 Dosis 5		
Tiempo	Minutos	-5	20	50	-5	20	50	-5	20	50
pH	-	7,444	*	*	7,426	7,435	7,448	7,429	7,447	7,431
cHCO ₃ ⁻	mmol/L	34,1	*	*	30,1	31,1	31,3	30,1	29,9	29,6
pCO ₂	mmHg	49,7	*	*	50,8	50,5	48,5	49,6	45,8	47,7
pO ₂	mmHg	30	*	*	24	29	35	36	37	36
sO ₂	%	59	*	*	48	59	71	73	76	73

Sección 2 de resultados: Respuesta de electrolitos, Hb, Glu, y Lac

Dosis 1 de AS y dosis 4 y 5 de ASVM del sujeto 2 - Respuesta observada: Se observaron los electrolitos, la hemoglobina (Hb), la glucosa (Glu) y el lactato (Lac) en la sangre en los intervalos de tiempo de 5 minutos antes del comienzo de la dosis (T = -5), 20 minutos después del comienzo de la dosis (T = 20) y 5 minutos después de la finalización de la dosis (finalización de la dosis a T = 45, medición a T = 50) como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7: Respuesta a las dosis 4, 5 de ASVM del sujeto 2

		ASVM			ASVM		
		Día 6 Dosis 4			Día 8 Dosis 5		
Tiempo	Minutos	-5	20	50	-5	20	50
cK ⁺	mmol/l	4,6	4,2	2,9	4,4	4,0	3,7
cNa ⁺	mmol/l	140,0	138,0	144,0	137,0	137,0	138,0
cCa ²⁺	mmol/l	1,7	1,7	1,6	1,7	1,6	1,6
cCl ⁻	mmol/l	103,0	103,0	105,0	100,0	101,0	101,0
ctHb	g/dl	14,8	11,9	13,2	13,2	11,2	11,0
cGlu	mg/dl	105,0	115,0	99,0	91,0	83,0	89,0
cLac	mmol/l	1,3	0,7	0,3	0,4	0,5	0,5

Dosis 4 y 5 de ASVM del sujeto 2 - Respuesta de Hb observada e interferencia de los cambios del volumen del plasma: Durante el marco de tiempo de observación, la Hb se redujo desde el valor de partida, algunas veces mostró la prueba del rebote durante el período de observación. Esto no se puede interpretar como hemólisis, ya que un rebote en esta escala de tiempo sería imposible. El cambio en la concentración de Hb es coincidente con un cambio en el volumen sanguíneo, probablemente debido a un cambio en el volumen del plasma. Dicho intercambio es necesario durante el estímulo de tipo de ejercicio para mantener la presión vascular, en condiciones de vasodilatación, cuando aumenta el volumen vascular.

Dosis 4 y 5 de ASVM del sujeto 2 - Respuesta de glucosa observada:

Durante el marco de tiempo de observación, se perturbó la glucosa (aumento y disminución) desde su valor de partida, mientras que presentó pruebas de rebote durante el período de observación. Si bien la reducción podría ser atribuible al aumento del volumen de la sangre, las elevaciones en la concentración de la glucosa no pueden serlo. La elevación de la glucosa observada es coincidente con la perturbación del intercambio de glucosa, tal como sucede durante el ejercicio.

Dosis 4 y 5 de ASVM del sujeto 2 - Respuesta de lactato observada:

Durante el marco de tiempo de observación, se observó que el lactato tuvo un valor de presentación bajo, que se redujo más en la dosis 4 y se elevó ligeramente en la dosis 5. Esto es coincidente con la carga de lactato que cae en forma estacionaria con las dosis sucesivas, ya que la perfusión mejorada aumentó el metabolismo aeróbico, de manera tal que se resolvió la deuda de lactato. El lactato elevado se observó en la dosis 5, a pesar de la sospecha de dilución del volumen del plasma. Esto es coincidente con la presentación del HCO_3^- en los músculos para reducir el lactato almacenado.

Dosis 4 y 5 de ASVM del sujeto 2 - Respuesta de electrolitos

observada: Durante el marco de tiempo de observación, se observó el intercambio de electrolitos. Se observó que el potasio y el

sodio cayeron durante el tratamiento, lo cual podría atribuirse al aumento en el volumen del plasma. Esto es coincidente con un flujo del H^+ hacia la célula, que eleva el gradiente quimiosmótico para mejorar el rendimiento de ATP y mejorar la acción de la Na/K ATPasa de transportar K^+ hacia la célula. Al mismo tiempo, se observó una reducción en el calcio en el torrente sanguíneo. El intercambio de H^+/Na^+ y el intercambio de K^+/Na^+ promovería una elevación del Na^+ en el torrente sanguíneo, para promover el intercambio de Ca^{2+} hacia la sangre a través del intercambio de Ca^{2+}/Na^+ . También se observaron elevaciones en el Cl^- del torrente sanguíneo durante el período de observación.

Sección 4 de resultados: hematología, química, endocrinología y serología

Respuesta observada entre el día 1 y el día 8 que comprenden 4 dosis en 3 caballos:

Se observaron la hematología, la química, la endocrinología y la serología el día 1, antes de la dosis 1 y el día 8, antes de la dosis 5, que por lo tanto comprendían 4 dosis de ASVM o en algunas instancias de dosis, AS. Se pueden observar los siguientes efectos en los datos, que se muestran en la Tabla 8.

- Se observó que los glóbulos blancos y los recuentos de neutrófilos cayeron en todos los sujetos, en coincidencia con una elevación de la respuesta de inflamación.
- Se observó que el recuento de plaquetas y el fibrinógeno aumentaron en todos los sujetos, en coincidencia con el control de la cascada de coagulación y el consumo reducido de productos para la coagulación. También es coincidente con el aumento de la producción de plaquetas en la médula ósea al resolverse la trombocitopenia y con el aumento de la presentación del fibrinógeno a través de la función hepática mejorada.
- Se observó que la creatinina se elevó en todos los sujetos, en coincidencia con un aumento en la masa muscular y una mejor capacidad para almacenar ATP en el músculo como fosfocreatina.
- Se observó que la relación de BUN:creatinina cayó en todos los sujetos, en coincidencia con el aumento del flujo a través de los riñones.

- Se observó que Ca^{2+} y K^+ cayeron en todos los sujetos, en coincidencia con la captación intracelular de K^+ a través de Na^+/K^+ ATPasa y la extracción renal de Ca^{2+} , de manera tal que se redujera la presentación del torrente sanguíneo. La reducción en el Ca^{2+} y los aumentos en el K^+ podrían tener la posibilidad de reducir la dependencia del gradiente quimiosmótico con respecto al Ca^{2+} de manera tal que se restablezca la función del transporte de la cadena de electrones, se reduzca el ROS que corresponde al transporte de la cadena de electrones y que aumente el índice metabólico basal. Una reducción en el calcio intracelular, junto con la reducción en ROS y las condiciones alcalinas y el Mg^{2+} elevado, también tendría la posibilidad de mejorar la función del peroxisoma para restablecer la reducción de los ácidos grasos de cadena larga para el uso metabólico, el aumento de la capacidad de reparar la mielina para mejorar la función nerviosa y mejorar el suministro de catalasa desde el peroxisoma. Además, el Ca^{2+} menor podría restablecer la función de eNOS reduciendo la caveolina unida a las caveolas para permitir la translocación de eNOS desde el Golgi de regreso a las caveolas de la membrana. El calcio intracelular más bajo también podría ser una señal de una presentación de prenotipo de M2 para los macrófagos, las microglías y los osteoblastos entre otros. El aumento de K^+ podría actuar para mejorar la función muscular y la

transmisión nerviosa, reducir los calambres de los músculos y brindar otros beneficios.

- Se observó que la creatina cinasa cayó en todos los sujetos, en coincidencia con un posible aumento del consumo de creatina cinasa en la acción enzimática para promover el almacenamiento de ATP con la creatina como fosfocreatina hacia una energía almacenada mejorada en los músculos. Alternativamente, la reducción en el plasma sanguíneo puede indicar una reducción en el índice continuo de daño al tejido, tal como en el infarto de miocardio (ataque cardíaco), la rabdomiólisis (desgarro muscular grave), la distrofia muscular, las miositis autoinmunes y la lesión renal aguda, de manera tal que se minimice la presentación de contenido de tejidos dañados al torrente sanguíneo.
- Se observó que el T4 total aumentó en todos los sujetos, lo cual posiblemente indique una función mejorada de la tiroides para producir más tiroxina. Esto, entre otras cosas, está asociado con aumentos en la síntesis de las Na^+/K^+ ATPasas, la absorción de glucosa, la glicogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis, la síntesis de proteínas, la degradación catabólica neta, los receptores beta 1 cardíacos para el control nervioso simpático mejorado y el índice metabólico basal.

- Se observó que la ACTH endógena equina cayó en todos los sujetos, en coincidencia con una reducción en los niveles de cortisol, de manera que se promovieran los efectos calmantes y contra la ansiedad. Además, coincide con la promoción de la resolución de la enfermedad de Cushing.
- Se mostró que los anticuerpos de Lyme se redujeron en la presentación de la relación, como lo indica un divisor más pequeño. Esto coincide con la resolución de la enfermedad de Lyme y la progresión hacia la inactividad inmune, con reducción de la respuesta de inflamación.
- Se observó que la proteína de Lyme aumentó en la presentación, que coincide con una acción mejorada de la plasmina durante las fases de rebote alcalino, lo cual podría reducir la capa de fibrina asociada con la borrelia, de manera tal que exponga sus proteínas.

Tabla 8: Evolución de la hematología, química, endocrinología y serología durante 4 dosis en 7 días

Paciente	Notas	Sujeto 1		Sujeto 2		Sujeto 3		Valores de Referencia
Ensayo		14-Nov	21-Nov	14-Nov	21-Nov	14-Nov	21-Nov	
HEMATOLOGÍA		Antes de la muestra	Después de la muestra	Antes de la muestra	Después de la muestra	Antes de la muestra	Después de la muestra	
Glóbulos blancos		6,1	4,4	7,8	7,2	8,9	9,0	4,3-11,4 K/ μ l
Neutrófilos		3,251	2,275	3,962	3,168	3,382	4,329	2,46-7,23 K/ μ l
Plaquetas		106	141	129	192	148*	198	70-250 K/ μ l
Fibrinógeno		116	127	129	168	131	147	135-249 mg/dl
QUÍMICA								
Creatinina		0,7	0,9	1,2	1,4	1,2	1,4	0,8-1,8 mg/dl
Relación de BUN: Creatinina		30,0	23,3	10,8	10,0	11,7	7,9	
Calcio		13,0	11,6	12,4	11,6	12,2	11,6	10,2-12,8 mg/dl
Sodio		136	136	136	137	136	137	132-141 mmol/l
Potasio		4,8	4,1	5,2	3,7	5,4	3,9	2,5-5,2 mmol/l
Creatina Cinasa		334	221	271	210	349	259	130-497 U/l
ENDOCRINOLOGÍA								
T4 total		1.5	1.8	2.5	3	1.7	2.6	1-3.8 u
ACTH endógena equina	a3	26	24	19	18	26	16	9-35 pg/ml
SEROLOGÍA								
Anticuerpo de Lyme por IFA	a4	Positiva a 1:3200	Positiva a 1:800	Positiva a 1:800	Positiva a 1:200	Positiva a 1:800	Positiva a 1:200	
OspA de Lyme		123 negativo	129 negativo	197 negativo	242 negativo	225 negativo	201 negativo	
OspC de Lyme		73 negativo	77 negativo	238 negativo	272 negativo	79 negativo	69 negativo	
OspF de Lyme	b2	3000 positivo	3963 positivo	318 negativo	390 negativo	464 negativo	498 negativo	
Anticuerpo Ehrlichia canis	c2	Negativo	Positivo a 1:100	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	

Notas:

a3 - Se han informado variaciones importantes en la concentración de ACTH endógena asociada con temporada. Una ACTH endógena medida entre noviembre y julio de >35 pg/ml coincide con la enfermedad de Cushing equina (PPID). Los casos con PPID temprana pueden no demostrar una elevación importante en la concentración de la ACTH en reposo durante estos meses. Se recomienda volver a ensayar los niveles de ACTH en reposo durante agosto y octubre, cuando la sensibilidad al ensayo es más alta, o realizar un ensayo de estimulación de TRH (de diciembre a junio). Entre agosto y octubre, una concentración de ACTH endógena de >100 pg/ml coincide con la enfermedad de Cushing equina.

a4 - Interpretación: Si su resultado es negativo, la interpretación es "Ningún anticuerpo presente a 1:100"; positivo a (título), la interpretación es 'Anticuerpo presente a (título)'.

b2 - Cornell ya no ofrece el ensayo Western Blot de Lyme. En su lugar están ofreciendo el Múltiplex equino de Lyme.

Multiplex equino de la enfermedad de Lyme: Se ha demostrado que el ensayo multiplex de Lyme determina que los anticuerpos a tres antígenos, denominados proteína de la superficie exterior (Osp), de *B. burgdorferi* se correlacionan con los anticuerpos de vacunas o las etapas aguda y crónica de la enfermedad de Lyme.

Negativo: los valores negativos de los anticuerpos de todos tres antígenos Osp son predictivos de que el caballo no está infectado. Si solo uno o dos valores están en el rango negativo, véase la interpretación de los valores equívocos o positivos del antígeno de Osp correspondiente.

Equivoco: Los valores equívocos pueden indicar una infección muy temprana o se pueden inducir mediante reacciones del suero no específico. Si no hay valores positivo de ninguno de los tres antígenos Osp, se debe volver a ensayar al caballo en 2-3 semanas para confirmar o excluir la infección temprana. Si uno o dos valores están en el rango positivo, véase la interpretación de los valores positivos de ese antígeno de Osp correspondiente.

Positivo/OspA (>2000): Los valores positivos de los anticuerpos de OspA normalmente se observan en los animales vacunados. En los caballos, sin embargo, los anticuerpos de OpsA también parecen elevarse durante la infección. Por lo tanto, la interpretación de los resultados sobre los anticuerpos de OspA es más compleja en los caballos. Si los anticuerpos de OspC y/u OspF son positivos, junto con OspA, el caballo debe considerarse como infectado con *B. burgdorferi*.

Positivo/OspC (>1000): Los valores positivos de los anticuerpos de OspC solo indican la infección temprana. Los valores de los anticuerpos de OspA también pueden elevarse durante la infección temprana.

Positivo/OspF (>1250): Los valores positivos de los anticuerpos de OspF solo son predictivos de las etapas de la infección crónica. Los valores positivos de los anticuerpos de OspC y OspF de la misma muestra son indicadores de una infección que ocurrió varias semanas atrás y se está moviendo hacia la etapa crónica. Ensayo de referencia realizado en la Universidad Cornell.

C2 - Interpretación: Si su resultado es: La interpretación es: NEGATIVO Ningún anticuerpo presente a 1:25; POSITIVO a (título) Anticuerpo presente a (título). Las muestras positivas se ensayaron en incrementos de dilución a 1:3200. Los títulos más allá de 1:3200 habitualmente tienen un valor clínico limitado. Si desea un título de criterio de valoración, se le cobrará un cargo adicional. Un título positivo indica una exposición a *E. canis* o un antígeno similar, pero no confirma la presencia de la enfermedad. Se recomienda un CBC para identificar anomalías coincidentes con la infección. Si se desea la confirmación de la infección, puede ser útil el ensayo de la reacción en cadena de la polimerasa de *Ehrlichia*, código 2634, especialmente en animales clínicamente enfermos.