



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 297**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)	A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)	A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)	A61K 38/00 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)	A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)	A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98914229 .4**

96 Fecha de presentación : **13.03.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **1044017**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2000**

54 Título: **Complemento para pacientes en diálisis.**

30 Prioridad: **05.01.1998 WO PCT/US98/00014**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2009

73 Titular/es: **The Johns Hopkins University
Suite 906, 111 Market Place
Baltimore, Maryland 21202, US**

72 Inventor/es: **Walser, Mackenzie**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Complemento para pacientes en diálisis.

5 Antecedentes

La invención se refiere a un complemento de aminoácidos para pacientes en diálisis.

Los pacientes en diálisis en los EE.UU. muestran una mortalidad del 24% al año. El mejor factor pronóstico de la mortalidad identificado hasta la fecha es la concentración de albúmina sérica. Pequeñas diferencias en la concentración de albúmina sérica pronostican cambios sustanciales en la mortalidad. Por ejemplo, los pacientes en diálisis con una albúmina sérica superior en 0,2 g/dl experimentan una tasa de mortalidad que es un 25% inferior (Owen *et al.*, NEJM 329: 1001-6, 1993). La hipoalbuminemia es común al inicio de la diálisis y durante la diálisis. No puede tratarse mediante orientación dietética en la mayoría de los casos. Se desconoce su mecanismo.

Se ha demostrado previamente que los pacientes a los que se les ha prescrito una dieta con muy bajo contenido en proteínas complementada con o bien aminoácidos esenciales o bien cetóanálogos de los mismos durante al menos seis meses antes de la diálisis, muestran pocas veces hipoalbuminemia al inicio de la diálisis (Walser, M., *Kidney Internat* 44: 1139, 1993), a diferencia de la experiencia nacional. También se ha demostrado que tales pacientes tienen una mortalidad sustancialmente menor estando en diálisis, en comparación con la experiencia nacional, al menos durante los dos primeros años, a pesar de consumir la dieta para diálisis habitual (Coresh, J., M. Walser, y S. Hill; *J Amer Soc Nephrol* 6: 1379, 1995). No ha podido determinarse si esta reducción en la mortalidad puede explicarse o no por niveles superiores de albúmina sérica, porque estos pacientes se sometieron a diálisis en muchos centros de varios estados.

Las observaciones anteriores plantean la posibilidad de que el aporte complementario de la dieta de los pacientes en diálisis con aminoácidos esenciales pueda proteger frente a hipoalbuminemia, incluso en pacientes que consumen cantidades normales o casi normales de proteínas alimenticias. No es evidente ningún mecanismo para tal efecto, sino que de manera similar, no se ha identificado ningún mecanismo para la prevalencia de hipoalbuminemia en esta población, aunque se han observado varias anomalías de las concentraciones de aminoácidos intracelulares y plasmáticas.

Se ha informado de al menos siete pequeños ensayos clínicos de aporte complementario oral con aminoácidos esenciales en pacientes en diálisis (1-7). Sin embargo, ninguno de estos estudios es definitivo ni bien controlado. En la revisión de estos estudios, Kaysen (8) declara “el aporte complementario nutricional oral no revierte la hipoalbuminemia en esta población de pacientes”; Wolfson (9) declara “sin embargo, a pesar de haber varios estudios (revisados posteriormente) del uso de complementos de aminoácidos, ha seguido siendo controvertido el impacto sobre el estado nutricional global”; Ikizler y Hakim (10) declaran “además, la mayor parte de estos estudios no están controlados y son de pequeño alcance y el grado de éxito es variable”.

Se ha estudiado el aporte complementario intravenoso de manera más extensa, pero el coste de este tratamiento es prohibitivo, y según Wolfson (9), “... existen numerosos defectos en muchos de estos estudios”.

Furst *et al.* (11) diseñaron una nueva fórmula de aminoácidos esenciales, con una mayor proporción de valina, menores proporciones de leucina e isoleucina, y la inclusión de tirosina, en un intento de corregir las anomalías extracelulares e intracelulares de la concentración de aminoácidos que encontraron en pacientes urémicos antes de la diálisis. Han demostrado que esta mezcla mantiene el equilibrio de nitrógeno mientras mejora las anomalías de las concentraciones de aminoácidos (11 - 14). También se usó esta fórmula en la fase de viabilidad de un gran estudio financiado por el NIH titulado “Modification of Diet in Renal Disease” (“Modificación de la dieta en la enfermedad renal”), y se encontró que mantenía la nutrición de estos pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada (15). No se ha usado ni recomendado esta mezcla para pacientes en diálisis.

Sumario de la invención

La invención se basa en el concepto de que una mezcla de aminoácidos en forma de comprimidos y que comprende, en cada comprimido, 45 mg de L-histidina, 60 mg de L-isoleucina, 90 mg de L-leucina, 65 mg de L-lisina, 90 mg de L-metionina, 70 mg de L-fenilalanina, 65 mg de L-treonina, 25 mg de L-triptófano, 75 mg de L-tirosina y 135 mg de L-valina, administrada en una dosis de 8 a 18 comprimidos al día, prevendrá y/o corregirá la hipoalbuminemia en pacientes en diálisis (o bien hemodiálisis o bien diálisis peritoneal), y por tanto, mejorará su supervivencia.

Para ilustrar la invención, se aleatoriza un grupo de pacientes en diálisis con hipoalbuminemia para recibir o bien estos comprimidos (14 al día) o bien un placebo similar durante tres meses, de manera doble ciego, sin cambio en su dieta. La aleatorización se estratifica para dos intervalos de concentración de albúmina sérica (baja y muy baja) y para hemodiálisis frente a diálisis peritoneal. Antes del aporte complementario y a intervalos mensuales durante el aporte complementario, se miden la albúmina sérica, antropometría y niveles de aminoácidos séricos. Los pacientes que reciben el aporte complementario de aminoácidos deben mostrar un mayor aumento en la concentración de albúmina sérica que los pacientes que reciben el placebo. Dado que la concentración de albúmina sérica es el mejor factor pronóstico de la mortalidad, también se prevé que los pacientes que reciben el complemento de aminoácidos muestren una menor mortalidad.

Se apreciará que la invención contempla variaciones en las cantidades de aminoácidos con respecto a las citadas anteriormente. La variación puede ser de hasta el 30% en peso. Sin embargo, se prefiere que se mantengan las proporciones indicadas de los aminoácidos. Así, por ejemplo, las cantidades de L-leucina y L-metionina deben ser aproximadamente el doble de la cantidad de L-histidina administrada mientras que la cantidad de L-isoleucina debe ser de aproximadamente dos tercios de la de L-leucina y L-metionina.

Bibliografía

1. **Phillips ME, Havard J, Howard JP.** Oral essential amino acid supplementation in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 9, 241-248, 1978.

2. **Hecking E, Kohler H, Zobel R., Lemmel E-M, Mader H, Opferkuch W, Prellwitz W, Keim HJ, Muller D.** Treatment with essential amino acids in patients on chronic hemodialysis; a double blind cross-over study. *Am J Clin Nutr* 31, 1821-1826, 1978.

3. **Ulm A, Neuhauser M, Leber H-W.** Influence of essential amino acids and keto acids on protein metabolism and anemia of patients on intermittent hemodialysis, *Am J Clin Nutr* 31, 1827= -1830, 1978.

4. **Counahan R, El-Bishti M, Chantler C.** Oral essential amino acids in children on regular hemodialysis. *Clin Nephrol* 9: 11-14, 1978.

5. **Acchiardo S, Moore L, Cockrell S.** Effect of essential amino acids on chronic hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 28, 608-614, 1982.

6. **Knefati Y, Wone C, Aparicio M.** Protein malnutrition of CAPD patients could be treated by oral mixtures of ketoacids and essential amino acids (KA/AA) (Abstract). *Kidney Internat* 36, Supl 27, S-303, 1989.

7. **Ecdet ST, Tuna S, Sever MS, Ozdogan, Ark E, Aysuna N, Bozfakioglu S, Ergin Karadayi H, Aydin AE, Kocak N.** Effects of orally administered essential amino acids on patients undergoing maintenance haemodialysis therapy (Abstract) *Nephrol Dial Transplant* 9; 100, 1994.

8. **Kaysen GA.** Hypoalbuminemia in dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 9: 249-256, 1996.

9. **Wolfson M.** Use of nutritional supplements in dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 5: 285-290, 1992.

10. **Ikizler TA, Hakim RM.** Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Internat* 50: 343-357, 1996.

11. **Furst P, Alvestrand A, Bergstrom J.** Effects of nutrition and catabolic stress on intracellular amino acid pools in uremia. *Am J Clin Nutr* 33: 1387-95, 1980.

12. **Alvestrand A, Furst P, Bergstrom J.** Plasma and muscle amino acids in uremia: influence of nutrition with amino acids. *Clin Nephrol* 18: 297-305, 1982.

13. **Alvestrand A, Ahlberg M, Furst P, Bergstrom J.** Clinical results with a low protein diet and a new amino acid preparation in patients with chronic uremia. *Clin Nephrol* 19: 67-73, 1983.

14. **Bergstrom J, Ahlberg M, Alvestrand A, Furst P.** Amino acid therapy for patients with chronic renal failure. *Infusionsther Klin Ernahr* 14: Suppl 5: 8-11, 1987.

15. **Modification of Diet in Renal Disease Study Group.** The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the Feasibility Study. *Am J Kidney Dis* 20: 18-33, 1992.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una composición que comprende, 45 mg de histidina, 60 mg de L-isoleucina, 90 mg de L-leucina, 65 mg de L-lisina, 90 mg de L-metionina, 70 mg de L-fenilalanina, 65 mg de L-treonina, 25 mg de L-triptófano, 75 mg de L-tirosina y 135 mg de L-valina, o cantidades de cualquiera de los anteriores que varían hasta en el 30% en peso, para la fabricación de un complemento dietético para la administración a un paciente en diálisis para el tratamiento de hipoalbuminemia.
- 10 2. Uso de una composición según la reivindicación 1, en el que el complemento está en forma de comprimido y se administra en una dosis de 8-18 comprimidos al día.
- 15 3. Uso de una composición según la reivindicación 1 o 2, en el que el aporte complementario de la dieta de pacientes en diálisis con aminoácidos esenciales puede proteger frente a hipoalbuminemia, incluso en pacientes que consumen cantidades normales o casi normales de proteínas alimenticias.
- 20 4. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el complemento dietético es para la administración a pacientes en hemodiálisis.
- 25 5. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el complemento dietético es para la administración a pacientes en diálisis peritoneal.
6. Composición que comprende, 45 mg de histidina, 60 mg de L-isoleucina, 90 mg de L-leucina, 65 mg de L-lisina, 90 mg de L-metionina, 70 mg de L-fenilalanina, 65 mg de L-treonina, 25 mg de L-triptófano, 75 mg de L-tirosina y 135 mg de L-valina, o cantidades de cualquiera de los anteriores que varían hasta en el 30% en peso, para la administración como complemento dietético a un paciente en diálisis para el tratamiento de hipoalbuminemia.
- 30 7. Composición según la reivindicación 6, en la que el complemento está en forma de comprimido y se administra en una dosis de 8-18 comprimidos al día.
- 35 8. Composición según la reivindicación 6 o 7, en la que el aporte complementario de la dieta de pacientes en diálisis con aminoácidos esenciales puede proteger frente a hipoalbuminemia, incluso en pacientes que consumen cantidades normales o casi normales de proteínas alimenticias.
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que el complemento dietético es para la administración a pacientes en hemodiálisis.
- 40 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que el complemento dietético es para la administración a pacientes en diálisis peritoneal.