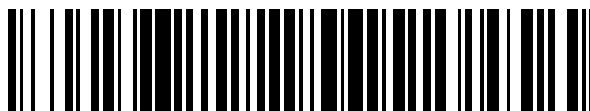


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 820**

51 Int. Cl.:

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013** **PCT/US2013/073732**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014** **WO14089526**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013** **E 13861349 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 2928461**

54 Título: **Tratamiento para la enfermedad renal crónica**

30 Prioridad:

06.12.2012 US 201261734080 P
10.05.2013 US 201313892225

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
14.04.2020

73 Titular/es:

BIO HEALTH SOLUTIONS, LLC (100.0%)
101 Convention Center Drive Ste. 700
Las Vegas, NV 89109, US

72 Inventor/es:

ARCHER, JAMES

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 753 820 T3

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

Tratamiento para la enfermedad renal crónica

Referencia cruzada para solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente de Estados Unidos Nº 61/734.080, presentada el 6 de diciembre de 2012 y titulada "Tratamiento para la insuficiencia renal crónica", y de la solicitud de patente de los Estados Unidos Nº 13/892.225, presentada el 10 de mayo de 2013 y titulada "Tratamiento para la enfermedad renal crónica".

Antecedentes de la invención

- 10 La enfermedad crónica del riñón (CKD), también conocida como enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica, es una progresiva pérdida de la función renal durante un período de meses o años. La CKD puede ser causada por una variedad de afecciones y mecanismos, y afecta tanto a los seres humanos como a otros mamíferos, en particular a los gatos. La función renal en los gatos geriátricos disminuye progresivamente con el tiempo, lo que lleva a la enfermedad en la etapa terminal.

- 15 Se han intentado diferentes enfoques para la prevención de la progresión de la enfermedad renal, incluyendo dietas, bajas en proteínas, el control de la hipertensión con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), sustitución de la dieta de grasas saturadas por grasas poliinsaturadas, y el tratamiento con inmunosupresores tales como el micofenolato de mofetilo (MME), corticosteroides tales como la prednisona y agentes morfogénicos tales como la proteína morfogénica ósea 7 (BMP-7). Ninguno de estos tratamientos ha detenido o revertido de manera confiable la progresión de la enfermedad, aunque algunos experimentos con BMP-7 han demostrado ser prometedores. Sigue existiendo la necesidad, por lo tanto, de mejores tratamientos para la enfermedad renal crónica.
- 20

Descripción de las figuras

- La Figura 1 es un gráfico que muestra el cambio porcentual en los valores de la mediana de las concentraciones séricas de creatinina (CREA), fosfato (PHOS), nitrógeno ureico en sangre (BUN) y gravedad específica de la orina (USG) en un estudio de gatos tratados con la presente composición.
- 25 La Figura 2 es un gráfico que muestra las concentraciones de creatinina (CREA) en un estudio de gatos tratados con la presente composición.
- La Figura 3 es un gráfico que muestra las concentraciones de fosfato (PHOS) en un estudio de gatos tratados con la presente composición.
- 30 La Figura 4 es un gráfico que muestra las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) en un estudio de gatos tratados con la presente composición.
- La Figura 5 es un gráfico que muestra los niveles de gravedad específica de la orina (USG) en un estudio de gatos tratados con la presente composición.
- La Figura 6 es un gráfico que muestra la tasa de supervivencia de gatos con CKD en la etapa 2b que fueron tratados con la presente composición.
- 35 La Figura 7 es un gráfico que muestra la tasa de supervivencia de gatos con CKD en la etapa 3 que fueron tratados con la presente composición.
- La Figura 8 es un gráfico que muestra la tasa de supervivencia de gatos con CKD en la etapa 4 que fueron tratados con la presente composición.
- La Figura 9 es un gráfico que muestra el consumo promedio por gatos de diferentes formulaciones de alimentos.

40 Compendio de la invención

La enfermedad renal crónica puede ser tratada con la presente composición, que comprende L-arginina, glicina, L-glutamina, L-histidina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico y L-carnosina, o una sal de uno o más de los anteriores que es adecuada para la administración enteral. Preferiblemente, la composición comprende:

- entre 8% y 30% en peso de glicina, preferiblemente entre 15% y 20%;
- 45 entre 8% y 30% en peso de ácido L-aspartico, preferiblemente entre 15% y 20%;
- entre 8% y 30% en peso de ácido L-glutámico, preferiblemente entre 15% y 20%;
- entre 8% y 30% en peso de L-glutamina, preferiblemente entre 15% y 20%;

entre 3% y 15% en peso de L-histidina, preferiblemente entre 5% y 10%;

entre 3% y 15% en peso de L-arginina, preferiblemente entre 5% y 10%; y

entre 8% y 30% en peso de L-carnosina, preferiblemente entre 15% y 20%.

- 5 Los porcentajes anteriores se basan en el peso combinado de la L-arginina, glicina, L-glutamina, L-histidina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico y L-carnosina en la composición. El ácido L-glutámico en la formulación se proporciona preferiblemente en una forma en la que el 90% o más de los gránulos tienen un tamaño de partícula de 40 micras (0,040 mm) o menos, por ejemplo 44 micras (0,044 mm) o menos. El ácido L-glutámico también se proporciona preferiblemente como glutamato monosódico.

En otra realización, una porción de 300 miligramos de la presente composición comprende:

- 10 entre 25 mg y 100 mg de glicina;
entre 25 mg y 100 mg de ácido L-aspartico;
entre 25 mg y 100 mg de ácido L-glutámico;
entre 25 mg y 100 mg de L-glutamina;
entre 10 mg y 50 mg de L-histidina;

- 15 entre 10 mg y 50 mg de L-arginina; y
entre 25 mg y 100 mg de L-carnosina.

- 20 La composición puede formularse de diversas maneras, por ejemplo, como líquido o sólido. En forma líquida, la composición se puede formar como una solución, dispersión, suspensión o emulsión. En forma sólida, se presenta como un polvo, gránulos, un comprimido o un gel, por ejemplo, y puede encapsularse. En algunas realizaciones, el ácido L-aspartico puede estar en forma de monohidrato de la sal monosódica del ácido aspártico.

- 25 La composición anterior también se puede utilizar para tratar la enfermedad renal crónica en un sujeto, preferiblemente en un mamífero tal como un gato, perro, o ser humano. A este respecto, la composición puede usarse en un método de tratamiento de enfermedad renal crónica en el que la composición se administra a dicho sujeto. La composición puede administrarse ventajosamente en una cantidad de entre 50 mg/kg y 200 mg/kg, en base al peso de la L-arginina, glicina, L-glutamina, L-histidina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, y L-carnosina en la composición con relación al peso del sujeto. La composición puede administrarse una o dos veces al día, por ejemplo, y preferiblemente se administra por vía enteral, y más preferiblemente por vía oral.

- 30 Antes de administrar la presente composición, el sujeto debe analizarse para determinar si el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar CKD. Si el sujeto no tiene enfermedad renal crónica, pero está en riesgo de desarrollar CKD, el sujeto puede ser tratado profilácticamente con la presente composición. Si se determina que el sujeto tiene enfermedad renal crónica, está indicado el tratamiento con la presente composición. Se puede determinar que el sujeto tiene enfermedad renal crónica, por ejemplo, cuando la tasa de filtración glomerular del sujeto sobre un área de superficie de 1,73 m² es 89 o menos, y en particular cuando la tasa de filtración glomerular del sujeto es 29 o menos. Un nivel de creatinina de más de 2,2 mg/dl también se puede usar como un indicador de que el sujeto tiene CKD.

35 Descripción de la invención

Definiciones

Como se usa en este documento, los siguientes términos y variaciones de los mismos tienen los significados dados a continuación, a menos que un significado diferente esté claramente destinado por el contexto en el que se utiliza dicho término.

- 40 "Cerca de" y "aproximadamente", cuando se usa en referencia a un valor numérico significan más o menos diez por ciento del valor, cantidad o cantidades indicadas. Por ejemplo, y no a modo de limitación, "aproximadamente 10" significa entre 9 y 11, y "aproximadamente 10%" significa entre 9% y 11%, a menos que el contexto indique lo contrario. Más preferiblemente "cerca de" y "aproximadamente" indican un valor dentro del 3%, 2% o 1% del valor indicado.

- 45 "BUN" y "nitrógeno de urea en sangre" se refieren a la cantidad de nitrógeno en una muestra de sangre que proviene de la urea. Las concentraciones elevadas de BUN, por ejemplo >20 mg/dl y más particularmente por encima de 50 mg/dl están asociadas con CKD.

"Enfermedad renal crónica" y "CKD" se refieren a una pérdida progresiva de la función renal por un sujeto.

"CREA" se refiere a la creatinina y/o a la concentración (cantidad) de creatinina en una muestra, por lo general de sangre o suero.

Un nivel de CREA de 2,2 mg/dl es generalmente indicativo de CKD. La creatinina es un producto químico de desecho en la sangre que pasa a través de los riñones para ser filtrado y eliminado en la orina.

"Enteral" se refiere a una ruta de administración de una composición que implica la absorción de la composición a través del tracto gastrointestinal. La administración enteral incluye la administración de una composición en forma sólida, líquida, en gel u otra forma a través de la boca y/o el esófago, por ejemplo, por vía oral, bucal o a través de una sonda de alimentación tal como una sonda de alimentación nasogástrica o nasoyeyunal. La administración enteral también incluye la administración a través de un tubo gástrico insertado quirúrgicamente o la administración rectal, tal como con un supositorio.

"Gránulo" y "partícula" se refieren a una sola pieza continua de una sustancia sólida.

"Malla" se refiere al número de aberturas (de tamaño relativamente uniforme) por pulgada lineal (25,4 mm) en un tamiz, y/o al tamaño de partículas capaces de pasar a través de tales aberturas. Cuando se hace referencia al tamaño de partícula, la malla describe un material en el que el 90% o más del material pasará a través de las aberturas de un tamiz que tenga el número indicado de aberturas por pulgada lineal (25,4 mm), es decir, en el que el 90% o más de las partículas que comprenden el material tienen aproximadamente el mismo tamaño o son más pequeños que el tamaño de la abertura.

"Partícula" y "gránulo" se refieren a una sola pieza continua de una sustancia sólida. "Particulado" se refiere a una composición compuesta o que comprende partículas.

"PHOS" se refiere a fosfato y/o a la concentración (cantidad) de fosfato en una muestra, por lo general de sangre o suero. Las concentraciones elevadas de fosfato, por ejemplo >3,5 mg/dl, tal como de 6-7 mg/dl, están asociadas con CKD.

"Sujeto" se refiere a un mamífero en necesidad de tratamiento para CKD que incluye seres humanos y animales, por ejemplo, animales de compañía (perros, gatos, hurones y similares), animales de granja (vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares), mamíferos no domesticados (tigres, leones, simios, chimpancés y similares) y animales de laboratorio (ratas, ratones y cobayas y similares).

"Tratamiento" incluye tanto tratamiento profiláctico antes de que un sujeto experimente una disminución de la función renal como también el tratamiento de la enfermedad renal crónica después de que un sujeto experimenta una disminución de la función renal.

"USG" se refiere a la gravedad específica de la orina, es decir, la gravedad específica de una muestra de orina de un sujeto. La disminución de la USG, por ejemplo, una gravedad específica de menos de 1,035, puede ser un indicador de CKD.

"VAS" o "escala analógica visual" es una técnica de medición para medir una característica, tal como el hambre o dolor que se extiende a través de un continuo de valores. Los valores correspondientes a la magnitud de la característica experimentada por un sujeto son registrados por el sujeto en momentos particulares en estudios que hacen uso de un VAS.

El término "comprender" y variaciones del término, tales como "que comprende" y "comprende", no están destinados a excluir otros aditivos, componentes, números enteros o etapas. Los términos "un", "una" y "el" y referentes similares utilizados en este documento deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que su uso en contexto indique lo contrario.

A menos que se distinga de otro modo en el presente documento, las referencias a los aminoácidos y péptidos, tales como L-arginina, glicina, L-glutamina, L-histidina, ácido L-aspartico, L-carnosina, y ácido L-glutámico, incluyen sales aceptables enteralmente y derivados similares de tales aminoácidos y péptidos.

Composición

La presente composición comprende aminoácidos y un péptido, en particular, los aminoácidos L-arginina, glicina, L-glutamina, L-histidina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico y el dipéptido L-carnosina (beta-alanil-L-histidina). Sin limitarse a una teoría particular, se cree que los aminoácidos L-arginina, glicina, L-glutamina, L-histidina, ácido L-aspartico y ácido glutámico tienen efectos beneficiosos que aumentan la tasa de filtración glomerular, reducen la inflamación, actúan como agentes citoprotectores, y aumentan la producción de óxido nítrico de un sujeto cuando se toman enteralmente, mientras que se cree que la L-carnosina aumenta la producción de BMP-7, una proteína morfogénica que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante. Se cree que la L-arginina, por ejemplo, protege el tejido renal de los efectos negativos de la isquemia renal y facilita la eliminación de proteínas y desechos metabólicos. Se cree que la glicina ejerce un efecto citoprotector frente a una variedad de lesiones celulares, además de aumentar la GFR y, por lo tanto, mejorar la función renal. La L-glutamina, el ácido L-aspartico, el ácido L-glutámico y la L-histidina son secuestradores de especies reactivas de oxígeno, y también se cree que la histidina tiene propiedades antiinflamatorias. Se cree que la L-carnosina aumenta la producción de BMP-7, que se ha descubierto que induce experimentalmente la transición mesenquimatosa a epitelial en los fibroblastos renales y, por

lo tanto, facilita la regeneración de los riñones lesionados. Sin embargo, el efecto sinérgico de estos aminoácidos y dipéptidos en el tratamiento de la CKD no se conocía previamente.

Las cantidades representativas de los componentes de la presente composición se muestran en la Tabla 1 a continuación, que enumera los porcentajes en peso preferidos de estos componentes (sin incluir otros excipientes incluidos en una realización particular de la composición):

Tabla 1

Componentes	Intervalo de la concentración (% en peso)*	Intervalo preferido (% en peso)*
Glicina	8-30	15-20
Ácido L-aspartico	8-30	15-20
Ácido L-glutámico	8-30	15-20
L-glutamina	12-30	15-20
L-histidina	3-15	5-10
L-arginina	3-15	5-10
L-carnosina	8-30	15-20

*Los totales para cualquier realización particular de la presente composición serían iguales a 100%.

En una realización, la presente composición puede comprender los componentes anteriores en las cantidades mostradas en la Tabla 2 a continuación, para una dosis de 300 mg (exclusivo de otros excipientes de formulación):

Tabla 2

Componentes	Intervalo	Intervalo preferido
Glicina	25-100 mg	50-75 mg
Ácido L-aspartico	25-100 mg	50-75 mg
Ácido L-glutámico	25-100 mg	50-75 mg
L-glutamina	25-100 mg	50-75 mg
L-histidina	10-50 mg	25-35 mg
L-arginina	10-50 mg	25-35 mg
L-carnosina	25-100 mg	50-75 mg

Los componentes de la composición se proporcionan preferiblemente en una forma soluble en agua, por ejemplo, como una sal de sodio o de potasio, por lo que la composición se puede disolver y proporcionarse en forma líquida. El ácido aspártico y el ácido glutámico, por ejemplo, se pueden proporcionar en forma de una sal de sodio (por ejemplo, el monohidrato de la sal monosódica del ácido aspártico y/o glutamato monosódico). El ácido aspártico tiene una solubilidad de solo aproximadamente 4 g/l, por ejemplo, mientras que su sal de sodio tiene una solubilidad de ≥ 100 g/l. Se prefiere que los componentes activos de la presente composición se proporcionen en una forma que se disuelva rápidamente, tanto para fines de formulación líquida como para aumentar la biodisponibilidad de los componentes cuando se proporcionan en forma sólida, a fin de evitar un retraso en su absorción en el tracto gastrointestinal de un sujeto. Por lo tanto, cuando sea posible, se prefiere proporcionar estos componentes en forma de una sal, en particular una sal soluble tal como una sal de sodio o potasio. Los expertos en la técnica de la formulación pueden seleccionar las sales farmacéuticamente o nutricionalmente adecuadas de los componentes de la presente composición.

Se ha encontrado sorprendentemente que el tamaño de partícula de al menos uno de los componentes de la presente formulación, el ácido L-glutámico, preferiblemente proporcionado en forma de glutamato monosódico (MSG), influye en la palatabilidad de la presente composición y por lo tanto en el cumplimiento de la alimentación de los sujetos, es decir, en la probabilidad de que la presente composición se consuma (cuando se administra por vía oral). Los sujetos alimentados con la presente composición exhiben una preferencia significativa por formulaciones que contienen ácido glutámico proporcionado en tamaños de partícula de 0,040 mm (40 micras) o menos, correspondientes a aproximadamente a mallas 320, en comparación con la formulación que contiene ácido glutámico proporcionado en tamaños de partículas más grandes, tales como de tamaños entre 0,177 mm y 0,250 mm (177-250 micras), correspondientes a mallas entre 60 y 80. Por lo tanto, el ácido glutámico componente de la presente composición se proporciona preferiblemente en tamaños de partícula de aproximadamente malla 320 o más pequeña, es decir, 0,040 mm o menos, tal como en tamaños de malla 325 (0,044 mm o 44 micras) o más pequeños. Debido a las tolerancias

de fabricación, debe entenderse que un componente que se especifica que tiene un cierto tamaño cae dentro de este parámetro cuando el 90% o más de las partículas que comprenden el componente tienen el tamaño especificado o están dentro del parámetro especificado. También se entiende que debido a la manera en que se fabrican y/o clasifican las partículas de la presente composición (tal como a través del tamizado), las partículas de un tamaño especificado generalmente serán de ese tamaño o más pequeñas.

La composición se puede proporcionar en una variedad de maneras conocidas en la técnica. Las composiciones para uso oral o para administración enteral por otra vía incluyen formas de dosificación sólidas tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas y pastillas. La composición también se puede proporcionar en formulaciones fluidas o líquidas tales como, por ejemplo, soluciones, suspensiones (acuosas o no acuosas), emulsiones, dispersiones coloidales, geles y otras mezclas. Dichas formas de dosificación pueden formularse usando excipientes y aditivos dietética y/o farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica, tales como conservantes, colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes y agentes tamponantes. Con respecto a las formas de dosificación sólidas, tales excipientes pueden incluir, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes, tales como sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, derivados de celulosa incluyendo la celulosa microcristalina, almidones incluyendo almidón de patata, croscarmelosa de sodio, alginatos, o ácido algínico y quitosanos; agentes aglutinantes, por ejemplo, maltodextrina, sacarosa, glucosa, sorbitol, acacia, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, polivinilacetato, o polietilenglicol; y quitosanos; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices tales como el dióxido de silicio, aceites vegetales hidrogenados o talco.

Cuando la composición está en la forma de un comprimido o una cápsula llena con la presente composición, el comprimido o cápsula se pueden revestir por ejemplo con un recubrimiento de azúcar, recubrimiento de película (por ejemplo, basado en hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, glicoles de polietileno y/o polivinilpirrolidona), o un recubrimiento entérico (por ejemplo basado en un copolímero de ácido metacrílico, el ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo y/o etilcelulosa). Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina blanda o dura, en las que la composición puede estar presente en forma granular o en polvo.

La presente composición se formula convenientemente como una composición farmacéutica y/o una composición veterinaria. Por lo tanto, los excipientes aprobados para uso en formulaciones farmacéuticas y/o formulaciones veterinarias se pueden combinar con la presente composición para formar una composición farmacéutica y/o veterinaria apropiada.

Tratamiento de CKD

La presente composición puede utilizarse para tratar CKD, tanto profilácticamente como después de que un sujeto experimente una disminución de la función renal. A un sujeto que se encuentre en riesgo de CKD, en función de factores de riesgo tales como la edad y/o debido a otros síntomas o afecciones médicas que se sabe que están asociadas con CKD, se le puede administrar la presente composición de forma profiláctica para prevenir o retrasar la aparición de CKD. Alternativamente además, un sujeto puede ser tratado después de que se haya diagnosticado CKD en el sujeto. Los sujetos tratados para CKD con la presente composición son generalmente mamíferos, en particular perros, gatos y/o seres humanos.

La gravedad de CKD se clasifica generalmente en cinco etapas en los seres humanos y cuatro etapas en perros y gatos, todas las cuales pueden ser tratadas con la presente composición. CKD se asocia con varios marcadores de diagnóstico, y la tasa de filtración glomerular (GFR) generalmente se considera un marcador de diagnóstico preciso de CKD. Los niveles inferiores a 90 mililitros por minuto (el comienzo de la etapa 2 de CKD) indican una disminución de la función renal y, por lo tanto, el inicio de CKD. Las etapas de CKD, medidas por GFR, se muestran en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3: Etapas de CKD

Etapas	Tasa de filtración glomerular (GFR, ml/min.)*	Descripción
1	90+	Función renal normal
2	60-89	Función renal levemente reducida
3	30-59	Función renal moderadamente reducida
4	15-29	Función renal severamente reducida
5	<15	Enfermedad renal en etapa terminal (ESRD)

*Los valores de GFR se normalizan a un área de superficie promedio (tamaño) de 1,73 m².

La GFR puede calcularse de formas conocidas en la técnica, tales como midiendo el aclaramiento renal de un marcador exógeno que se filtra libremente por el riñón y no sufre metabolismo, secreción o absorción tubular, tal como la inulina. CKD también está asociada con otros marcadores de diagnóstico, incluyendo CREA, BUN y PHOS y USG. CKD es una enfermedad progresiva que produce aumentos estadísticamente significativos en las concentraciones de CREA, BUN y PHOS en el suero sanguíneo, y una disminución de la USG con el tiempo. Niveles de creatinina superiores a aproximadamente 2,0 mg/dl, preferiblemente superiores a 2,2 mg/dl, y más preferiblemente superiores a 2. Se puede usar 2,3 mg/dl como indicación de CKD en un sujeto. Del mismo modo, los niveles de BUN de más de 60 mg/dl, el aumento de los niveles de fosfato (por ejemplo, más de aproximadamente 6 mg/dl) y los niveles de USG <1,035 pueden indicar que un sujeto tiene CKD.

Antes de la administración de la presente composición, se analiza preferiblemente a un sujeto para determinar uno o más del GFR, CREA, BUN, PHOS, y/o USG del sujeto con el fin de determinar si el sujeto tiene CKD. Si se determina que el sujeto tiene CKD, la presente composición se puede entonces administrar al sujeto para detener o atenuar la progresión de la insuficiencia renal y, en algunos casos, revertir la enfermedad.

La presente composición se administra preferiblemente por vía enteral. Generalmente, la composición será comida o consumida en forma líquida por el sujeto, es decir, tomada oralmente por la boca y/o el esófago, y puede tomarse en mezcla con alimentos o también sin alimentos. También son posibles otras formas de administración enteral. Por ejemplo, la composición puede administrarse por vía bucal o sublingual en una formulación apropiada. Preferiblemente, la presente composición se administra en cantidades de entre 50 mg/kg y 500 mg/kg por día (con respecto a los componentes de la composición enumerados en las Tablas 1 y 2 anteriores), y más preferiblemente en cantidades de entre 100 mg/kg y 200 mg/kg por día. Una dosis preferida de la composición enumerada en las Tablas 1 y 2 es de 300 miligramos, pero dosis de entre 10 mg y 1,000 mg, más preferiblemente entre 200 mg y 600 mg, también se pueden administrar ventajosamente. La administración de la composición se realiza preferiblemente una o dos veces al día, pero también son posibles otros intervalos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Efecto sobre la función renal felina

Diecinueve gatos con enfermedad renal crónica fueron tratados con la presente composición por períodos que iban hasta dos años. Se confirmó que los gatos tenían CKD (1) si su concentración de CREA en el suero sanguíneo era igual o mayor que la media del intervalo de valores de la Etapa II de la clasificación de estadios de enfermedad renal de la International Renal Interest Society, (2) si su USG era inferior a 1,035, (3) si su concentración de BUN se había elevado cerca o por encima del extremo superior del intervalo normal, (4) si su PHOS se había elevado cerca o por encima del extremo superior del intervalo normal, y (5) si su historia clínica incluía signos atribuibles a CKD (es decir, azotemia persistente, poliuria crónica y polidipsia, o riñones pequeños en la palpación abdominal). Si uno o más de estos signos estaban presentes con CREA aumentada (es decir, si la concentración de CREA en suero era igual o mayor que la media del intervalo de valores de la Etapa II de la clasificación de estadios de enfermedad renal de la International Renal Interest Society (2,2 mg/dl)), se consideró la inclusión del gato en el estudio. Los criterios utilizados para establecer el cese de la lesión renal progresiva fueron (1) una detención del aumento de las concentraciones de CREA, BUN y PHOS en el suero sanguíneo y una detención del descenso de la USG, todo por un período prolongado de tiempo. Ningún deterioro estadísticamente significativo en estos valores significaría que no había progresión estadísticamente significativa de la enfermedad. A los dueños de los gatos se les dio formularios de consentimiento informado para su revisión y aceptación. Los aminoácidos y péptidos en la presente composición se compraron de Spectrum Chemical Company (Gardena, California).

Los sujetos, que variaban en peso de 2,8 kg a 5,5 kg, todos en dietas comerciales sin restricción de proteínas, recibieron dos dosis diarias orales de 300 mg de la presente composición como un suplemento dietético. La composición incluía aproximadamente 50 mg de glicina (17% en peso), 50 mg de ácido L-aspártico (17% en peso), 50 mg de ácido L-glutámico (17% en peso), 50 mg de L-glutamina (17% en peso), 50 mg de L-carnosina (17% en peso), 25 mg de L-histidina (8% en peso) y 25 mg de L-arginina (8% en peso), estando presente el ácido aspártico bien como el monohidrato de la sal monosódica del ácido L-aspártico o como ácido L-aspártico. Las dosis se mezclaron o con 1,5 mililitros de agua y se administraron directamente en la boca de cada sujeto, o se rociaron directamente sobre una pequeña cantidad de alimento y se alimentaron al sujeto. La presente composición fue fácilmente aceptada sin rechazo. Se realizaron mediciones de las concentraciones en el suero sanguíneo de CREA, BUN, PHOS y USG para cada sujeto a intervalos variables durante el estudio de veinticuatro meses (media = 13 meses, mediana = 15 meses, intervalo = 3-24 meses).

La disminución típica de la función renal informada en gatos geriátricos con CKD que reciben cuidados paliativos estándar, como se mide por el aumento de CREA, BUN, PHOS y USG más baja, no se observó en la población de la muestra. Como se ve en las Figuras 1-5, CREA disminuyó significativamente en la cohorte de gatos en ocho de los nueve intervalos de medición (aproximadamente cada doce semanas) (mediana, media $P = 0,05$, $0,04$). La mediana de BUN disminuyó significativamente en los últimos seis intervalos (mediana, media $P = 0,05a$, $0,04$). La mediana de PHOS y USG no se modificó significativamente. La supervivencia de todos los gatos en todas las etapas de la enfermedad se mejoró en comparación con los informes anteriores de supervivencia de gatos que reciben cuidados paliativos estándar ($P = 0,01$, $0,01$, $0,01$), como se puede ver en las Figuras 6-8. La presente composición detuvo el

deterioro de los parámetros bioquímicos medidos en el suero o la sangre en la mayoría de los gatos con enfermedad renal crónica. Estos hallazgos sugieren que la presente composición puede ser una herramienta valiosa para tratar y detener la progresión de la enfermedad renal crónica.

Cada sujeto se monitorizó durante el curso del estudio. Se realizaron evaluaciones para la condición corporal general, el cambio de peso y la facilidad de administración de la presente composición. No hubo quejas ni inquietudes de los propietarios con respecto a la administración del suplemento y muchos gatos consideraron la administración oral directa (es decir, no mezclada en alimentos) como un regalo. Hubo una disminución estadísticamente significativa en los valores medios de CREA para todos los períodos de prueba (es decir, de la semana 0 a la semana 104), con la excepción de un solo período. BUN también mostró una estabilización estadísticamente significativa general. PHOS y USG no mostraron cambios estadísticamente significativos (es decir, estaban estabilizados).

La disminución típica de la función renal informada en gatos geriátricos con enfermedad renal crónica no se observó para la totalidad del período de dos años de tratamiento en 89,4% de los gatos tratados con la presente composición. La condición general del cuerpo, incluido el pelaje, la apariencia y los hábitos de aseo, mejoraron en cada sujeto durante el estudio y la mayoría aumentó de peso. No hubo informes de malestar gastrointestinal o diarrea. La Figura 1 muestra el cambio porcentual en los valores medios, mientras que las Figuras 2-5 muestran los valores de CREA, BUN, PHOS y USG medidos en el transcurso del estudio.

Ejemplo 2: Efecto del tamaño de partícula de MSG en el cumplimiento de la alimentación

El efecto del tamaño de partícula del componente de ácido glutámico de la presente composición se investigó a fin de determinar si este afectaba a la ingestión de la composición de los sujetos. Los sujetos felinos fueron alimentados con dos variantes de una composición que tenía los siguientes ingredientes activos: glicina (17% en peso), ácido L-aspártico (17% en peso), ácido L-glutámico (17% en peso), L-glutamina (17% en peso), L-carnosina (17% en peso), L-histidina (8% en peso) y L-arginina (8% en peso). En una de las variantes, el componente de ácido L-glutámico (proporcionado como glutamato monosódico, MSG) se molió a un tamaño de partícula de malla entre 60 y 80 (0,177 mm – 0,250 mm), mientras que en la otra variante se molió el componente de MSG hasta un tamaño de partícula de malla 320 (0,040 mm).

Un total de diecisiete gatos fueron alimentados con una dieta estándar que consistía en Friskies Ocean White Fish and Tuna durante 14 días. Se registró el tiempo transcurrido para el consumo total de esta dieta por cada alimentación y se calculó la mediana del tiempo total de consumo. Después de esto, se alimentó al mismo grupo de gatos durante 14 días con la misma dieta estandarizada, pero además se incluyeron 300 mg de la composición descrita anteriormente esparcida uniformemente sobre la comida. Esta composición incluía MSG (50 miligramos) molido a un tamaño de partícula de malla 320. Se calculó el promedio de los tiempos de consumo. Después de esto, el mismo grupo de gatos fue alimentado durante otros 14 días con la dieta estandarizada y 300 mg de la composición esparcidos uniformemente sobre la comida, con el MSG (50 miligramos) ahora presente en un tamaño de partícula de malla entre 60 y 80. También se calculó el promedio de los tiempos de consumo.

Los resultados de este experimento se muestran en la Figura 9. Como puede verse en el gráfico en esta figura, no hubo diferencia significativa en los promedios del tiempo de consumo entre la dieta estandarizada sola y la dieta estandarizada que tenía la composición con MSG de malla 320 ($P = 0,59$). Sin embargo, el promedio del tiempo de consumo de la dieta estandarizada con la composición que tenía MSG de malla 60-80 se alargó significativamente ($P = 0,001$). El tamaño de las partículas de MSG en la composición influyó significativamente en la palatabilidad de la composición, y también en el nivel de cumplimiento de la alimentación, con las partículas de MSG de mayor tamaño disminuyendo la palatabilidad.

Ejemplo 3: Efecto del tamaño de partícula de MSG en la palatabilidad

Un sujeto humano ingirió una cantidad de dos composiciones que tenían los siguientes ingredientes activos: glicina (17% en peso), ácido L-aspártico (17% en peso), ácido L-glutámico (17% en peso), L-glutamina (17% en peso), L-carnosina (17% en peso), L-histidina (8% en peso) y L-arginina (8% en peso). En una de las composiciones, el componente de glutamato monosódico (MSG) se molió a un tamaño de partícula de malla entre 60 y 80 (0,177 mm – 0,250 mm), mientras que en la otra composición el componente de MSG se molió a un tamaño de partícula de malla 320 (0,040 mm).

El sujeto probó una cantidad de cada una de las dos composiciones. Usando una escala de 1 a 10 en la forma de una escala analógica visual, siendo 10 el más apetecible, el sujeto clasificó la composición con partículas de MSG con un tamaño de malla de 60-80 como 4. El sujeto calificó la composición con partículas de MSG con un tamaño de malla 320 como un 8.

Aunque la presente invención ha sido descrita en considerable detalle con referencia a ciertas realizaciones preferidas, son posibles otras realizaciones. Las etapas divulgadas para los presentes métodos, por ejemplo, no pretenden ser limitantes ni pretenden indicar que cada etapa es necesariamente esencial para el método, sino que son etapas de ejemplo solamente. Por lo tanto, el alcance de las reivindicaciones adjuntas no debe limitarse a la descripción de las realizaciones preferidas contenidas en esta divulgación.

La recitación de los intervalos de valores en el presente documento pretende simplemente servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que está dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en este documento, cada valor individual se incorpora a la especificación como si se mencionara individualmente en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición adecuada para uso enteral para uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica en un sujeto, que comprende L-arginina, glicina, L-glutamina, L-histidina, ácido L-aspártico, L-carnosina y ácido L-glutámico y/o sales de los mismos.
- 5 2. La composición para uso enteral para uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende:
entre 8% y 30% en peso de glicina;
entre 8% y 30% en peso de ácido L-aspártico;
entre 8% y 30% en peso de ácido L-glutámico;
entre 8% y 30% en peso de L-glutamina;
10 entre 3% y 15% en peso de L-histidina;
entre 3% y 15% en peso de L-arginina; y
entre 8% y 30% en peso de L-carnosina,
basado en el peso combinado de L-arginina, glicina, L-glutamina, L-histidina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico y L-carnosina en la composición.
- 15 3. La composición para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la composición comprende:
entre 15% y 20% en peso de glicina;
entre 15% y 20% en peso de ácido L-aspártico;
entre 15% y 20% en peso de ácido L-glutámico;
entre 15% y 20% en peso de L-glutamina;
20 entre 5% y 10% en peso de L-histidina;
entre 5% y 10% en peso de L-arginina; y
entre 15% y 20% en peso de L-carnosina,
basado en el peso combinado de L-arginina, glicina, L-glutamina, L-histidina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico y L-carnosina en la composición.
- 25 4. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el ácido L-glutámico se proporciona en forma de partículas en las que el 90% o más de las partículas tienen un tamaño de partícula de 40 micras o menos.
5. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el ácido L-glutámico se proporciona en forma de partículas en las que el 90% o más de las partículas tienen un tamaño de partículas de 44 micras o menos.
- 30 6. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el ácido L-glutámico está en forma de glutamato monosódico.
7. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el ácido L-aspártico está en la forma de monohidrato de la sal monosódica del ácido aspártico.
- 35 8. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la composición está presente en una forma sólida seleccionada del grupo que consiste en un polvo, gránulos, un comprimido y un gel.
9. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición está presente en una forma líquida seleccionada del grupo que consiste en una solución, dispersión, suspensión y emulsión.
- 40 10. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicha composición se administra de forma enteral.
11. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde una cantidad de la composición entre 50 mg y 200 mg, basada en el peso de la L-arginina, glicina, L-glutamina, L-histidina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico y L-carnosina en la composición, se administra al sujeto cada día por cada kilogramo de

peso del sujeto.

12. La composición para uso según la reivindicación 10, en donde la composición está formulada para la administración oral.

5 13. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la composición está formulada para uso veterinario.

14. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde dicho sujeto es un gato o un perro con enfermedad renal crónica.

15. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde dicho sujeto está en riesgo de desarrollar enfermedad crónica renal.

Figura 1

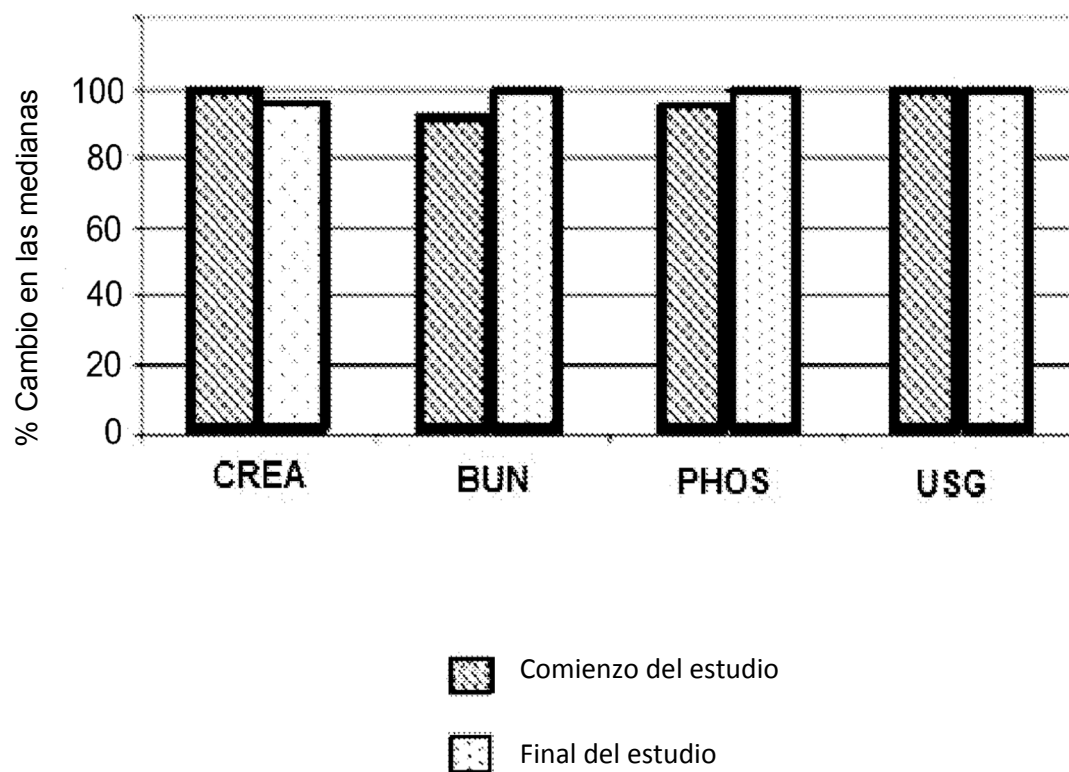


Figura 2

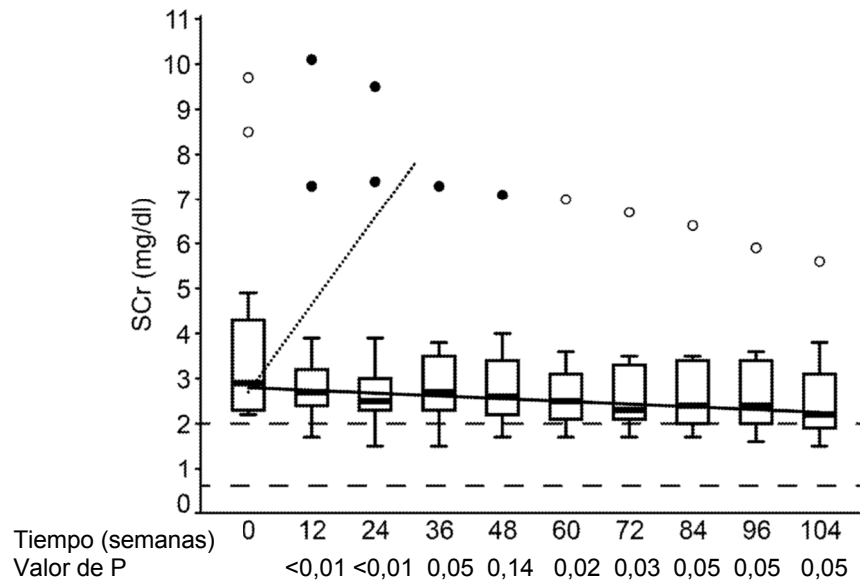


Figura 3

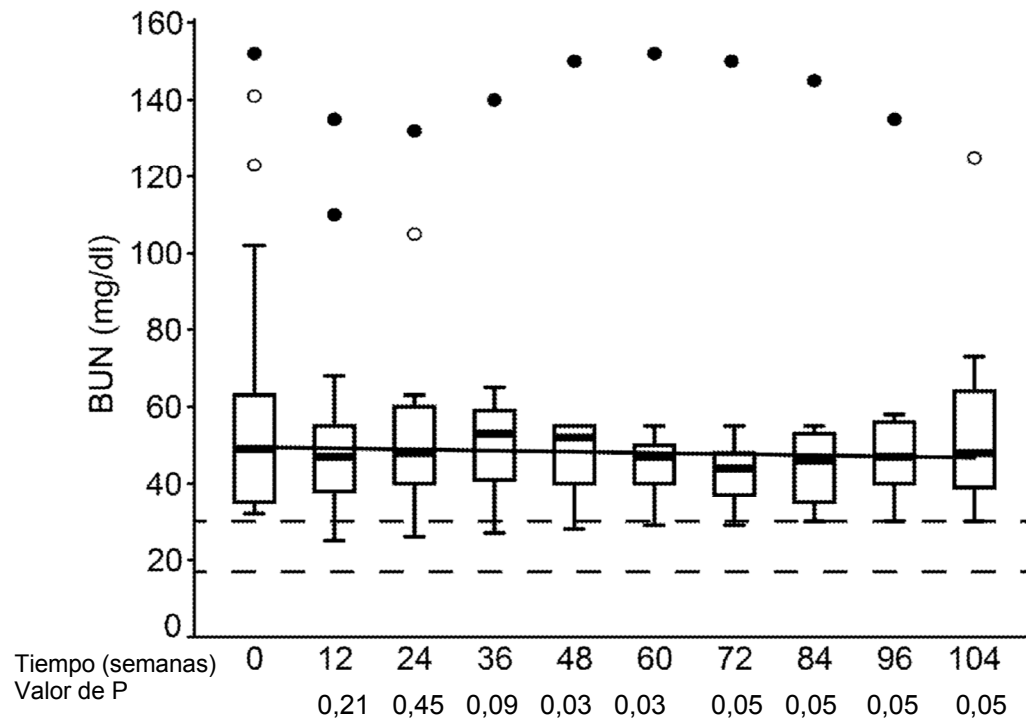


Figura 4

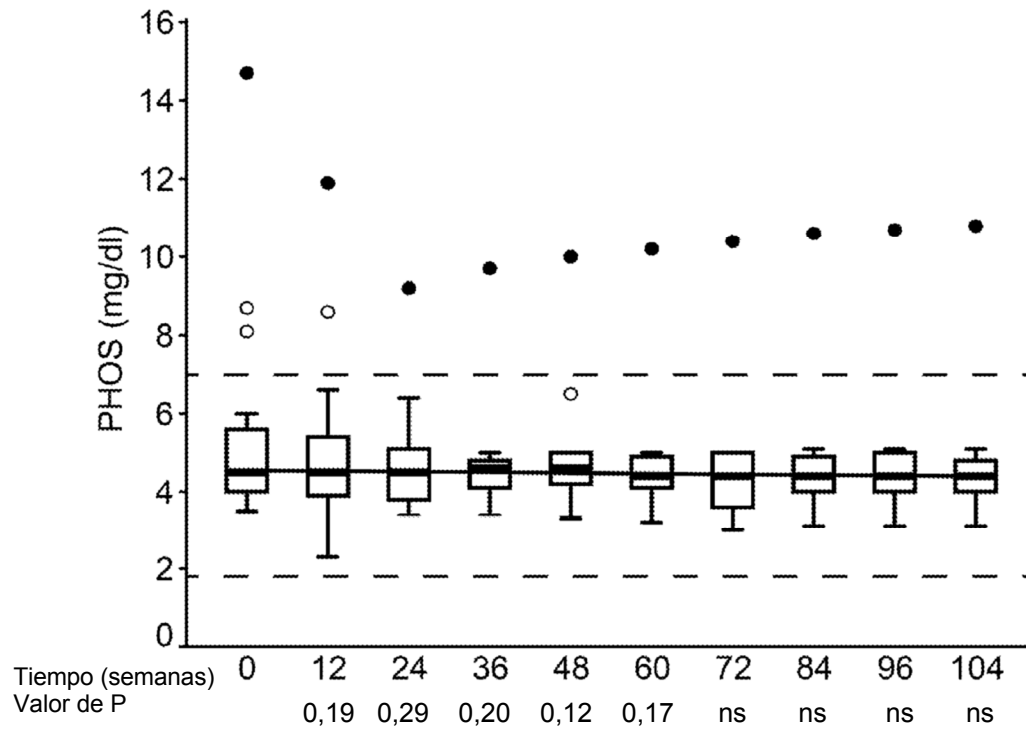


Figura 5

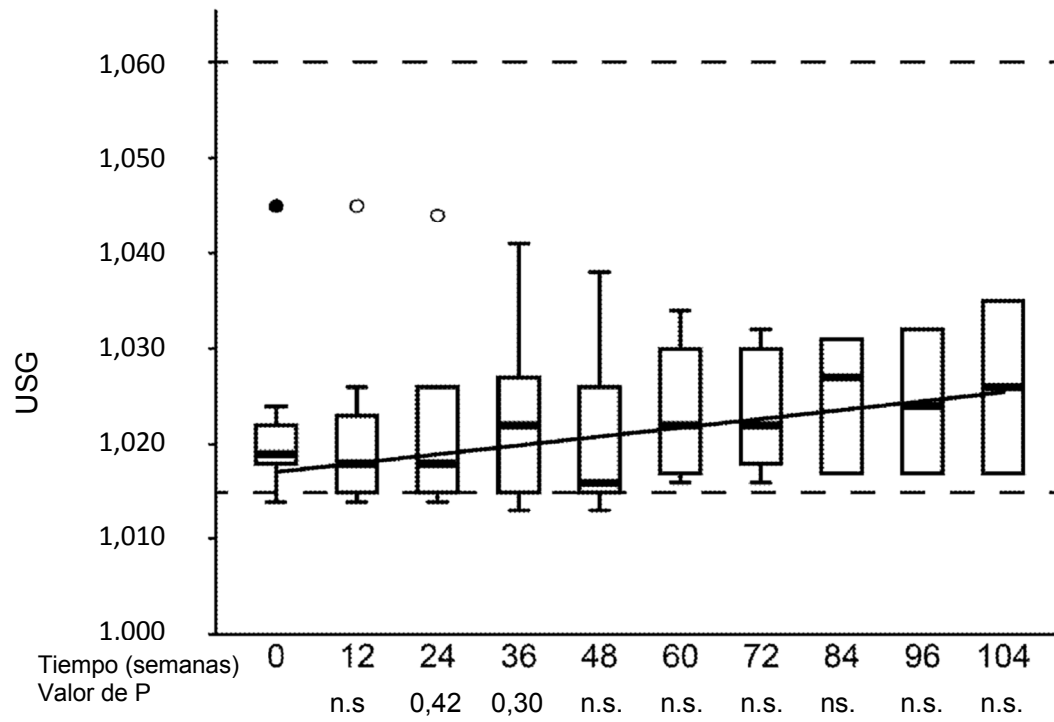


Figura 6

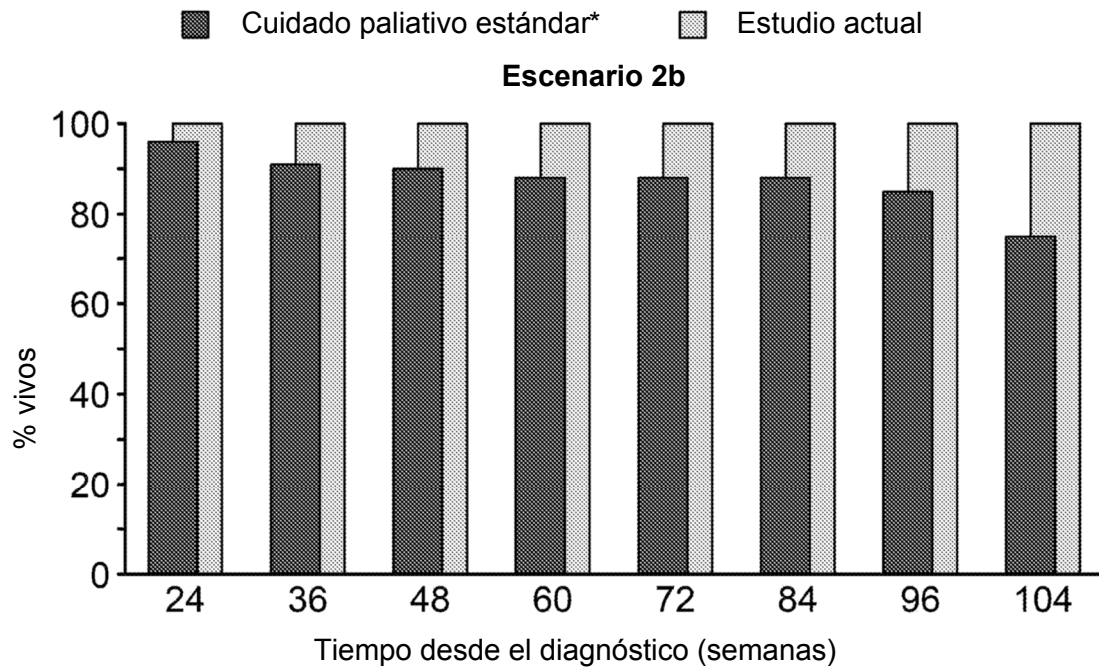


Figura 7

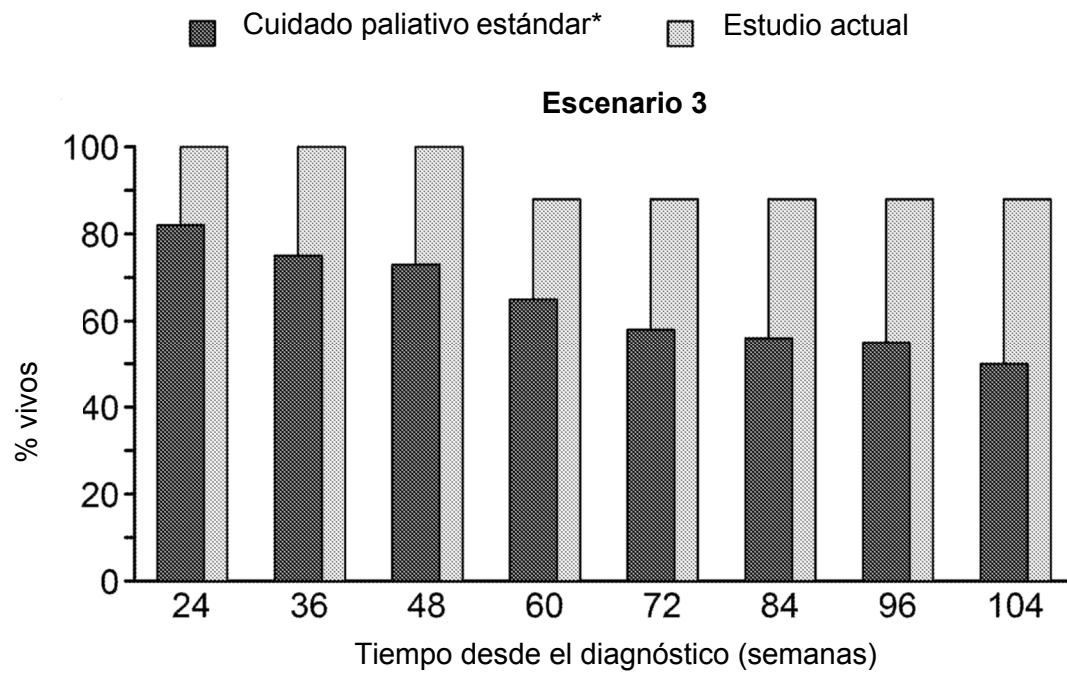


Figura 8

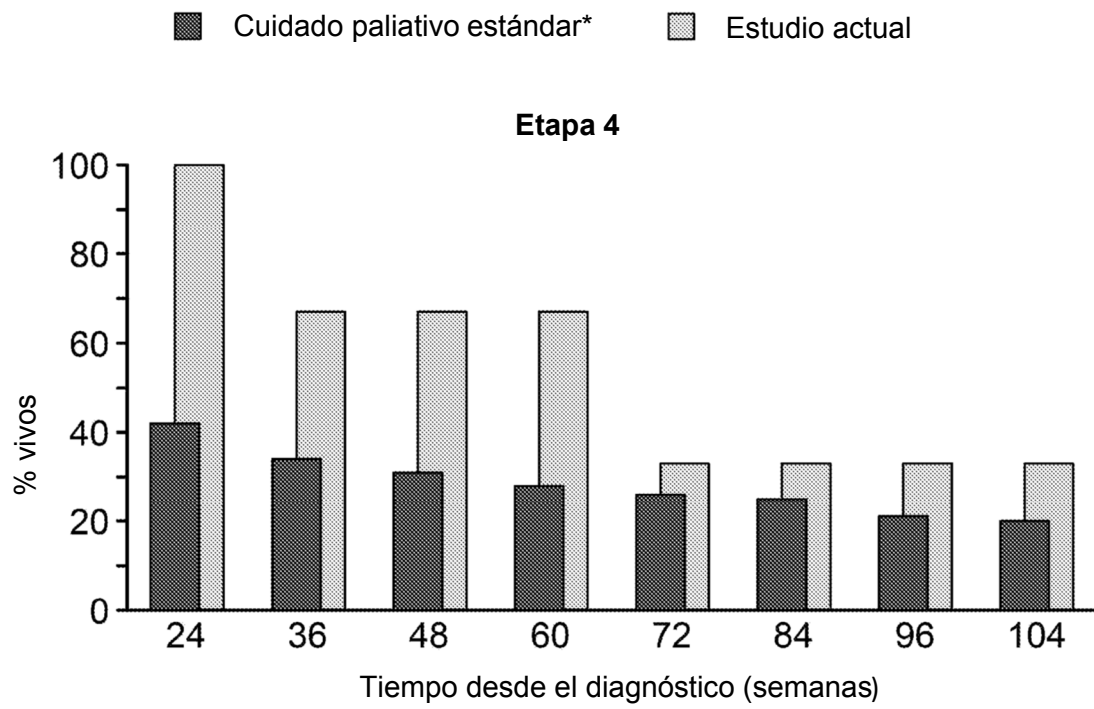


Figura 9

