

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 539**

21 Número de solicitud: 201131012

51 Int. Cl.:

**A61K 36/63** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**16.06.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**13.02.2013**

71 Solicitantes:

**AGENCIA PÚBLICA EMPRESARIAL SANITARIA  
HOSPITAL ALTO GUADALQUIVIR (50.0%)  
Avda. Blas Infante, s/n  
23740 Andújar (Jaén) ES y  
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DÍAZ VALENZUELA, Antonio;  
VALLE CAÑETE, María Jesús;  
RUIZ GUTIÉRREZ, David y  
CARMONA FERNÁNDEZ, Pedro Jesús**

74 Agente/Representante:

**ILLESCAS TABOADA, Manuel**

54 Título: **Uso del aceite de oliva en la prevención y el tratamiento de las enfermedades que cursan con un proceso isquémico**

57 Resumen:

Uso del aceite de oliva en la prevención y el tratamiento de las enfermedades que cursan con un proceso isquémico.

Uso del aceite de oliva, y preferentemente del aceite de oliva virgen extra, de sus composiciones, y de sus formas farmacéuticas, en la elaboración de un medicamento para la prevención y tratamiento de enfermedades que cursan con procesos isquémicos, y en particular de las úlceras por presión, úlceras vasculares y úlceras neuropáticas de pie diabético.

**ES 2 395 539 A1**

## DESCRIPCIÓN

Uso del aceite de oliva en la prevención y el tratamiento de las enfermedades que cursan con un proceso isquémico.

5 La presente invención se encuadra en el campo de la medicina y la farmacia, y en concreto se refiere al uso del aceite de oliva, y preferentemente del aceite de oliva virgen extra, en la elaboración de un medicamento para la prevención y tratamiento de las úlceras por presión, úlceras vasculares y úlceras neuropáticas de pie diabético.

## ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

10 La isquemia, o sufrimiento tisular derivado de la insuficiencia arterial, es frecuente en los diabéticos, como consecuencia del daño que sufren los vasos sanguíneos de éstos a causa de la enfermedad. Las arterias tienen la función de aportar nutrientes y oxígeno a las células para que éstas funcionen correctamente. El pie es una zona de riesgo comprometido por su distancia al corazón y si a esto sumamos el daño que sufren los vasos sanguíneos puede imaginarse que la circulación arterial del pie se vea ampliamente disminuida.

La definición dada por el Consenso Internacional sobre Pie Diabético para el "pie diabético", es una infección, ulceración o destrucción de los tejidos profundos relacionados con alteraciones neurológicas y distintos grados de enfermedad vascular periférica, en las extremidades inferiores que afecta a pacientes con diabetes mellitus.

15 Es importante remarcar que no debe confundirse "pie diabético" con el pie de una persona diabética, ya que no todos los diabéticos desarrollan esta complicación que depende en gran medida del control que se tenga de la enfermedad, de los factores intrínsecos y ambientales asociados al paciente y en definitiva del estado evolutivo de la patología de base.

20 Respecto a los factores desencadenantes del pie diabético, se ha constatado que a partir de una piel débil y seca, debido a la insuficiencia de riego sanguíneo a la que se le suma una falta de sensibilidad del paciente, un traumatismo, tal como un golpe, un elemento punzante o cortante, una pequeña piedrecita que se introduce en el zapato o, sin ir más lejos, una rozadura producida por un calzado demasiado estrecho, pueden llegar a producir el origen de la enfermedad.

25 Así se forma una herida que, en primera instancia, el diabético ni siquiera advertirá por la pérdida de sensibilidad. Esta herida, al no ser tratada, es una puerta abierta para los microorganismos, causantes de la infección. Como la respuesta inflamatoria está disminuida, los patógenos no encuentran demasiada resistencia, colonizan la zona, el tejido se destruye y difícilmente cicatriza. Se produce por tanto, una ulceración. Las úlceras son heridas caracterizadas por una pérdida de sustancia y especialmente por su escasa tendencia a la cicatrización.

30 Los especialistas están estudiando el papel del óxido nítrico en la cicatrización de una herida del pie diabético. El óxido nítrico que ya se emplea en el estado de la técnica es un poderoso vasodilatador que ayuda a llevar los nutrientes a las heridas deficientes en oxígeno. En 2004, se hizo un estudio que concluyó que para personas con pie diabético la terapia con oxígeno hiperbárico (utilización médica del oxígeno a una presión superior a la atmosférica) podría mejorar la cicatrización a un año. Sin embargo, a veces el tratamiento generalizado no es apropiado para ciertos pacientes y se debe hacer una evaluación individual antes de dar un tratamiento concreto, incluso dando una combinación de distintos tratamientos si se considerara necesario.

35 Las úlceras por presión constituyen un importante problema para el sistema sanitario público a la vez que un gran reto para la enfermería por sus repercusiones a nivel de salud y calidad de vida de quienes las padecen, repercusiones sociolaborales de los cuidadores, el consumo de recursos, y el creciente aumento de reclamaciones judiciales relacionadas con la prevención y tratamiento de UPP, que en la actualidad se están dando.

40 Según los datos de los estudios epidemiológicos más recientes en nuestro país, se constata que en Atención Primaria la prevalencia media fue de  $9,11\% \pm 10,9\%$  para los pacientes mayores de 14 años incluidos en el programa de atención domiciliaria; en las unidades de hospital, la prevalencia media de  $8,91\% \pm 12,20\%$ , y en los centros sociosanitarios la prevalencia media de  $10,9\% \pm 11,9\%$ . Con respecto al impacto económico, el coste total nacional del tratamiento de las úlceras por presión en un año se puede desglosar en base a sus componentes principales: tiempo de enfermería, materiales y coste de estancias extra en hospitales o centros sociosanitarios. El coste global anual se ha estimado en 461 millones de €, correspondiendo a atención primaria el 22,7%, atención especializada el 26,2% e instituciones sociosanitarias el 51,1%. Se determinan costes por episodio de 58.3 € para el estadio I y de 4868 € para el estadio IV. Esto representa un 0,92% del gasto sanitario total de nuestro país estimado en el año 2005 en 50.053,25 millones de euros.

50 La European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel definen la úlcera por presión como una lesión localizada en la piel y/o el tejido subyacente por lo general sobre una prominencia ósea, como resultado de la presión, o la presión en combinación con la fuerza de cizallamiento. Un número de factores contribuyentes o factores de confusión también se asocian con las úlceras por presión; la importancia de estos factores todavía no se ha dilucidado. Se calcula que el 95% de la úlceras por presión son evitables, por lo que es importante disponer de estrategias de educación y prevención integradas dentro de guías de práctica clínica interdisciplinares que contemplen los distintos niveles asistenciales.

La ocurrencia de úlceras por presión en pacientes hospitalizados es una complicación frecuente en pacientes inmovilizados que tiene un impacto negativo para la salud del individuo y, a menudo, produce prolongación de la estancia hospitalaria y aumento de costes sanitarios. Entre las diversas medidas utilizadas en la prevención de úlceras por presión, destacan las estrategias orientadas al cuidado de la piel. Se considera la piel seca como un factor de riesgo significativo e independiente para el desarrollo de úlceras por presión. Por lo tanto, una piel en óptimas condiciones va a ser más resistente a determinadas situaciones externas. Entre las medidas presentadas en las Directrices Generales sobre Prevención de las Úlceras por Presión del Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas en el año 2003 en Logroño, destacamos para el cuidado general de la piel, medidas como, aplicar cremas hidratantes y valorar la posibilidad de utilizar productos con ácidos grasos hiperoxigenados en las zonas de riesgo de desarrollo de úlceras por presión cuya piel esté intacta así como proteger la piel del exceso de humedad y el control y manejo de presiones. Sin embargo la European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel en 2009, recomiendan la utilización de emolientes de la piel para hidratar la piel seca y así reducir el riesgo de daños en la piel, sin hacer referencia específica a los ácidos grasos hiperoxigenados.

Las úlceras por presión precisan la existencia de trastornos de la microcirculación en zonas de apoyo del cuerpo situadas sobre una superficie dura. Por ese motivo las áreas con prominencias óseas son las zonas más frecuentes de aparición de úlceras por presión. La presión mantenida sobre piel y tejidos blandos produce un aumento de la presión intersticial con obstrucción de vasos sanguíneos (formación de microtrombos) y linfáticos, que conduce a autólisis y acumulo de residuos tóxico-metabólicos. La isquemia local prolongada conduce a necrosis y posterior ulceración de tejidos, tanto a nivel de piel como planos profundos. La presión hidrostática de los capilares cutáneos oscila entre 16 y 32 mmHg. Toda presión que supere estas cifras disminuye el flujo sanguíneo y puede producir daño isquémico incluso en menos de dos horas

Los ácidos grasos hiperoxigenados son productos compuestos por ácidos grasos esenciales que han sido sometidos a un proceso de hiperoxigenación. Tienen un uso tópico y se utilizan para la prevención de las úlceras por presión. Los ácidos grasos hiperoxigenados presentan las siguientes propiedades: aumentan la microcirculación sanguínea, impulsan la renovación celular epidérmica reparando la troficidad cutánea y mejoran el estado de hidratación de la piel evitando la sequedad cutánea.

Los primeros trabajos referenciados con ácidos grasos hiperoxigenados datan de 1987 en Francia y son trabajos observacionales descriptivos. Encontramos un mismo estudio publicado en diferentes revistas en 1997 y 1998, en el cual se pone de manifiesto la disminución de la presión transcutánea de oxígeno antes y después de la aplicación de ácidos grasos hiperoxigenados.

Aunque se empiezan a comercializar en 1995, en España los ácidos grasos hiperoxigenados como medida preventiva de úlceras por presión no comenzaron a utilizarse hasta 1996. El primer estudio experimental para comprobar la efectividad de los ácidos grasos hiperoxigenados en la prevención de úlceras por presión en pacientes ingresados data de 2001 en el cual se sugiere que la utilización de ácidos grasos hiperoxigenados en la prevención de úlceras por presión, disminuye la incidencia y retarda el tiempo de aparición. Sin embargo, son pocos los estudios con calidad y fuerza en sus recomendaciones. Los estudios sobre el uso de ácidos grasos hiperoxigenados en la prevención de las úlceras crónicas en pacientes son principalmente observacionales descriptivos. En una revisión bibliográfica, desarrollada en 2007 cuyo objetivo era conocer la eficacia de los ácidos grasos hiperoxigenados en la prevención de las úlceras por presión, utilizando la escala GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) para la valoración de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, solo encuentran dos ensayos clínicos aleatorizados, que cumplían los criterios de inclusión. En 2009 encontramos otra revisión en la que se incluyen además de úlceras por presión, úlceras vasculares y úlceras de pie diabético.

Y por último, En esta memoria se entiende por "úlceras vasculares" una lesión con el deterioro de la solución de continuidad con pérdida de sustancia, epitelio y/o conjuntivas producidas por un proceso patológico de origen vascular, tienen una evolución crónica y escasa o nula tendencia a la cicatrización espontánea. Son lesiones dolorosas que dificultan la movilidad y alteran la propia imagen corporal, el dolor es frecuente y puede ser grave o continuo e incapacitante. Poseen un carácter crónico y recidivante con una alta tasa de recurrencia. Se clasifican como úlceras venosas o arteriales. En particular, las úlceras venosas son heridas que ocurren, generalmente en las piernas y que aparecen mayoritariamente en personas de avanzada edad. Son la mayor causa de heridas crónicas, aproximadamente entre el 70% y 90% de los casos. Existen múltiples teorías sobre su origen aunque posiblemente se deba a distintas causas. Actualmente las teorías más aceptadas sobre su origen las relacionan con el desencadenamiento sobre una base pre-ulcerosa de un proceso isquémico. Así con la evolución de la hipertensión venosa se produciría una exudación de proteínas de alto peso molecular hacia el exterior de los vasos, acompañando la extravasación de hematíes o siguiendo a pequeñas hemorragias locales. Estas proteínas o bien se organizarían, como en el caso del fibrinógeno que se convierte en fibrina o bien neutralizarían a otras proteínas, como sucede con la alfa-2-macroglobulina que inhibe a los factores de crecimiento. También la hipertensión venosa provocaría un acúmulo de leucocitos y fenómenos de trombosis local de las vénulas. Estos procesos fisiopatológicos se producen de manera reiterada con el envejecimiento. Todo ello tendría como resultado la existencia de una zona alrededor de los vasos de bajo contenido en factores de crecimiento, cuya carencia provocaría la falta de regeneración de los tejidos una vez se pierde la capacidad protectora de la epidermis. Así, la reepitelización y formación de nueva dermis se vería alterada por el efecto de este estado en personas de avanzada edad cuando se produce una rotura de la piel.

5 Los aceites como el de oliva, el de semillas, el de caléndula o el de espliego, han tenido un uso extensivo como hidratantes, suavizantes o limpiadores de la piel. El aceite de oliva es rico en ácidos grasos esenciales como los ácidos oleico y linoleico, fitosteroles y escualeno. Todas estas moléculas hacen del aceite de oliva un excepcional agente condicionante, sustantivo y sobreengrasante capaz de ejercer una marcada acción protectora, emoliente y reconstitutiva, a la vez que aporta elasticidad y un aspecto sano y saludable a la piel dejando un tacto sedoso y agradable. Posee una actividad protectora, útil en productos solares, presenta propiedades calmantes y repitelizantes en el tratamiento del eritema en preparados para después del sol.

10 Son numerosas las preparaciones farmacéuticas y cosméticas que llevan aceite de oliva en su composición. En concreto como ejemplo en farmacias existen numerosos productos cosméticos que incluyen aceite de oliva tales como espumas de baño de bebés, geles de baño nutritivo.

En la actualidad existen evidencias científicas que vienen a demostrar que los ácidos grasos hiperoxigenados son efectivos en los procesos descritos debido a su acción hidratante, a que evita la sequedad cutánea y la descamación, así como su efecto de aumento de la resistencia en pacientes con ulceraciones de origen vascular y de pie diabético. A pesar de ello siguen siendo productos no reembolsables por la seguridad social, y el coste del tratamiento es elevado.

15 En un estudio desarrollado para valorar recursos materiales para la prevención y el tratamiento de las úlceras por presión se describe como el producto utilizado en mayor número de centros y unidades de hospitalización son las leches o cremas hidratantes, seguidas por los ácidos grasos hiperoxigenados, que están bastante introducidos en las unidades de hospitalización, pero no en las residencias geriátricas. Las leches o cremas hidratantes se utilizan en el 100% de las residencias frente al 18.2% de los ácidos grasos hiperoxigenados.

20 Aun partiendo de una abundante información acerca de la utilización de ácidos grasos hiperoxigenados y del aceite de oliva, no hay trabajos que comparen la efectividad de los ácidos grasos hiperoxigenados frente al aceite de oliva; ni estudios experimentales sobre efectividad del aceite de oliva en la prevención de úlceras por presión en pacientes de riesgo. Algunos autores afirman en sus trabajos que los aceites como el de oliva, a pesar de su uso extensivo, no han demostrado su eficacia en el tratamiento de las heridas crónicas, aunque no aportan ninguna evidencia al respecto. Además, la existencia de trabajos en los que se concluye que la ventaja de tratamientos tópicos específicos frente a cremas hidratantes es confusa presentando limitaciones metodológicas en el análisis.

Debido a la dificultad de acceso a los ácidos grasos hiperoxigenados y a la ausencia de estudios previos, es necesario comprobar la efectividad de la aplicación tópica de aceite de oliva en la prevención de úlceras por presión.

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

30 Los autores de la presente invención han estudiado el efecto terapéutico del aceite de oliva, y preferiblemente de aceite de oliva virgen extra, obtenido únicamente por procedimientos mecánicos, en las úlceras por presión, no observando diferencias significativas con el tratamiento de referencia, proporcionando, así, una alternativa más sencilla y de fácil acceso a los sistemas sanitarios. Han demostrado que las cualidades del aceite de oliva virgen extra, tales como la vitamina A, que es una vitamina liposoluble que ayuda a la formación de tejidos blandos y óseos, de las membranas mucosas y de la piel; los Tocoferoles como la vitamina E que tiene efecto antioxidante de ésta sobre la membrana celular, clorofila, esteroides como el b-sitosterol y compuestos fenólicos como los polifenoles que poseen una acción antioxidante, previene el envejecimiento celular y también la formación de sustancias cancerosas; así como otra serie de componentes presentes en el aceite de oliva virgen extra, hace que tenga un efecto beneficioso en la prevención y el tratamiento de las enfermedades que cursan con un proceso isquémico.

40 Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere al uso del aceite de oliva en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades que cursan con un proceso isquémico, o alternativamente, al aceite de oliva para su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades que cursan con un proceso isquémico. En una realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad que cursa con un proceso isquémico se selecciona de la lista que consiste en úlceras por presión, úlceras vasculares, úlceras en el pie diabético, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el aceite de oliva es virgen extra, obtenido únicamente por procedimientos mecánicos.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una composición, de ahora en adelante primera composición de la invención, que comprende aceite de oliva en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades que cursan con un proceso isquémico, o alternativamente, a una composición que comprende aceite de oliva para su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades que cursan con un proceso isquémico. En una realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad que cursa con un proceso isquémico se selecciona de la lista que consiste en úlceras por presión, úlceras vasculares, úlceras en el pie diabético, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el aceite de oliva es virgen extra, obtenido únicamente por procedimientos mecánicos.

55 Dicha composición puede ser una composición farmacéutica. Por tanto, otro aspecto de la invención, se refiere al uso de una composición farmacéutica, de ahora en adelante segunda composición de la invención, que comprende aceite de oliva en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades que cursan con un proceso isquémico, o alternativamente, a una composición farmacéutica que comprende aceite de oliva para su uso en

5 el tratamiento y la prevención de enfermedades que cursan con un proceso isquémico, En una realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad que cursa con un proceso isquémico se selecciona de la lista que consiste en úlceras por presión, úlceras vasculares, úlceras en el pie diabético, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el aceite de oliva es virgen extra, obtenido únicamente por procedimientos mecánicos.

10 .Las composiciones de la presente invención pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

15 Por tanto, en una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede comprender, además un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida la composición farmacéutica comprende, además, excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización preferida la composición farmacéutica puede comprender, además, otro principio activo.

20 El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales. En el contexto de la presente invención, la enfermedad cursa con un proceso isquémico, y preferiblemente es la úlcera por presión, la úlcera por vascular, el pie diabético, o cualquiera de sus combinaciones.

25 Como se emplea aquí, el término "principio activo", "sustancia activa", "sustancia farmacéuticamente activa", "ingrediente activo" ó "ingrediente farmacéuticamente activo" significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

30 El "aceite de oliva virgen extra" es el aceite obtenido del fruto del olivo únicamente por procedimientos mecánicos o por otros medios físicos en condiciones, especialmente térmicas, que no produzcan la alteración del aceite, que no haya tenido más tratamiento que el lavado, la decantación, la centrifugación y el filtrado. Su acidez libre expresada en ácido oleico será como máximo de 1 gramo por 100 gramos.

35 El índice de peróxidos, que es la cantidad (expresada en mili equivalentes de oxígeno activo por kg de grasa) de peróxidos en la muestra que ocasionan la oxidación del yoduro potásico, debe ser  $\leq 20$ .

La composición del Aceite de Oliva Virgen Extra depende de una parte saponificable y otra no saponificable.

La fracción saponificable constituye entre el (96-98%). Esta grasa está constituida en su mayoría por triglicéridos, formados por ácidos grasos libres y fosfolípidos.

40 En cuanto a los ácidos grasos que forman parte del Aceite de Oliva Virgen Extra, el ácido oleico es el que se encuentra en una mayor proporción (70-75%) (C18:1), un 11,5 % de ácido palmítico (C16:0) y por un 7,5 % de ácido linoleico (C18:2), además de otros ácidos grasos.

Composición en ácidos grasos por cromatografía en fase gaseosa (% m/m de ésteres metílicos)

|    |                        |             |
|----|------------------------|-------------|
| 50 | - Acido mirístico      | $\leq 0,05$ |
| 45 | - Acido palmítico      | 7,5 - 20,0  |
|    | - Acido palmitoleico   | 0,3 - 3,5   |
|    | - Acido heptadecanoico | $\leq 0,3$  |
|    | - Acido heptadecenoico | $\leq 0,3$  |
|    | - Acido esteárico      | 0,5 - 5,0   |
| 50 | - Acido oleico         | 55,0 - 83,0 |
|    | - Acido linoleico      | 3,5 - 21,0  |

|   |                                |        |
|---|--------------------------------|--------|
|   | - Acido linolénico             | ≤ 1,0  |
|   | - Acido araquídico             | ≤ 0,6  |
|   | - Acido gadoleico (eiosenoico) | ≤ 0,4  |
|   | - Acido behénico               | ≤ 0,2* |
| 5 | - Acido lignocérico            | ≤ 0,2  |

La fracción insaponificable, constituye el 1,5 % en el total de su peso. Esta constituida por Terpenos como el b-caroteno o vitamina A que es una vitamina liposoluble que ayuda a la formación de tejidos blandos y óseos, de las membranas mucosas y de la piel; Tocofenoles como la vitamina E que tiene efecto antioxidante de ésta sobre la membrana celular, clorofila, esteroides como el b-sitosterol y compuestos fenólicos como los polifenoles poseen una acción antioxidante, previene el envejecimiento celular y también la formación de sustancias cancerosas.

Esta fracción insaponificable está presente en los aceites de Oliva Virgen, pero no en los Aceites de Oliva refinados.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora de adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende la segunda composición de la invención. En una realización preferida de este aspecto de la invención la forma farmacéutica de la invención se selecciona de la lista que comprende: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, gel, hidrogel, hidrocoloide, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún mucho más preferida, la forma farmacéutica es un emplasto.

En esta memoria se entiende por "forma farmacéutica" la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

Un "emplasto" o "parche" es una forma farmacéutica que consiste en una forma sólida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, extendidos sobre una tela, plástico o cinta adhesiva, que sirve como soporte y protección, además de tener un efecto oclusivo y acción macerante que permite además el contacto directo con la piel y se reblandece con la temperatura corporal.

Un "ungüento" o "pomada" es una forma farmacéutica que consiste en una preparación de consistencia blanda que contiene el o los principios activos y aditivos incorporados a una base apropiada que le da masa y consistencia. Se adhiere y se aplica en la piel y mucosas. Esta base puede ser liposoluble o hidrosoluble, generalmente es anhidra o con un máximo de 20 por ciento de agua. También se denomina unguento hidrofílico cuando contiene una base lavable o removible con agua.

Una "pasta" es una forma farmacéutica que consiste en una forma semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, hecha a base de una alta concentración de polvos insolubles (20 a 50 por ciento), en bases grasas o acuosas, absorbentes o abrasivos débiles combinados con jabones.

Una "crema" es una forma farmacéutica que consiste en una preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, con un contenido de agua superior al 20 por ciento.

Una "suspensión" es una forma farmacéutica que consiste en un sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido o un semisólido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. En el caso de inyectables deben ser estériles.

Una "emulsión" es una forma farmacéutica que consiste en un sistema heterogéneo, generalmente constituido por dos líquidos no miscibles entre sí; en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua. Existen emulsiones de tipo agua / aceite o aceite / agua y pueden presentarse como semisólidos o líquidos. El o los principios activos y aditivos pueden estar en la fase externa o interna.

Una "loción" es una forma farmacéutica que se puede presentar como solución, suspensión o emulsión, que contiene el o los principios activos y aditivos, y cuyo agente dispersante es predominantemente agua.

Un "linimento" es una forma farmacéutica que consiste en una presentación líquida, solución o emulsión que contiene el o los principios activos y aditivos cuyo vehículo es acuoso, alcohólico u oleoso.

Una "jalea" es una forma farmacéutica que consiste en un coloide semisólido que contiene el o los principios activos y aditivos, cuya base hidrosoluble por lo general está constituida por gomas como la de tragacanto, otras bases usadas son: la glicerina, pectina, alginatos, compuestos boroglicerizados, derivados sintéticos o sustancias naturales como carboximetilcelulosa.

Un "gel" es una forma farmacéutica que consiste en preparación semisólida, que contiene el o los principios activos y aditivos, sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida.

5 Los hidrogeles son sistemas en estado coloidal con apariencia sólida como la albúmina coagulada por el calor, la gelatina gelificada por enfriamiento, etc. Una de las propiedades de los hidrogeles es la de hincharse y aumentar de volumen por absorción de agua y sustancias en ella disueltas, propiedad común a todos los tejidos de los organismos formados por materias coloidales.

10 Los "coloides" son materiales formados por una fase dispersa (matriz) y una fase dispersante (relleno). Cuando la fase dispersante es agua, se denomina "hidrocoloide". Se caracterizan porque pueden coagular (pasar de solución a gel sólido) si la fase dispersa es abundante, y flocular (pasar de gel a solución) cuando la fase dispersa es escasa.

Una "espuma" es una forma farmacéutica que consiste en una preparación semisólida, constituida por dos fases: una líquida que lleva el o los principios activos y aditivos, y otra gaseosa que lleva gas propulsor para que el producto salga en forma de nube.

15 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la segunda composición o de la forma farmacéutica de la invención, para la elaboración de un medicamento, o alternativamente, a la segunda composición o a la forma farmacéutica de la invención para su uso como medicamento.

20 La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo, tolerancia, del mamífero. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de aceite de oliva que produzca el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de dicho aceite de oliva y del efecto terapéutico a conseguir. Los "adyuvantes" y "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia.

25 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

### EJEMPLOS

30 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la efectividad de la composición de la invención en el tratamiento de las úlceras por presión. Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en este documento de patente sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica. Por tanto, los ejemplos descritos más adelante ilustran la invención sin limitar el campo de aplicación de la misma.

### 35 Diseño

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y con triple enmascaramiento.

### Sujetos y ámbito

40 La población de estudio fueron inicialmente los residentes con riesgo moderado o alto de desarrollar úlceras por presión de la residencia San Rafael de Montilla que dispone de 100 plazas. El muestreo fue accidental de aquellos pacientes que presentaron riesgo. El periodo de estudio fue desde el 28 de marzo al 28 de abril de 2011.

45 Los criterios de inclusión fueron: presentar un riesgo de desarrollo de úlceras por presión moderado o alto determinado por la escala de Braden con una puntuación igual o menor de 14 y no presentar al comienzo del estudio ningún eritema que no palidece, grado I. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que al ingreso se encontraron en situación de gravedad extrema, aquellos que presentaron úlceras por presión, vasculares o diabéticas, los que presentaron algún tipo de enfermedad vascular y los que no prestaron su consentimiento por escrito.

### Variables

50 La variable de resultado principal fue la ausencia de úlceras (definida como la no presencia del eritema que no palidece con la presión). La seguridad del tratamiento se valoró con la ausencia de efectos adversos. Se recogieron también variables demográficas, de diagnóstico de riesgo (escala de Braden), patología base (hipertensión, diabetes, demencia u otras), postura habitual (cama, cama sillón y deambulación), cambios posturales (la frecuencia de cambios posturales habitual es cada dos horas a veces respetando horas de sueño, o sea, al menos 6 o más cambios al día), localización de las zonas de riesgo, utilización de superficies de alivio de presión local (cojines, taloneras, protecciones), utilización de superficies especiales de manejo de presión (colchones de aire a presión fija o alternante), presencia de

incontinencia ( urinaria, fecal o total), aporte de complementos nutricionales y tiempo hasta que sucede el evento en el caso de que aparezca la úlcera por presión.

5 La intervención fue, además de las medidas habituales para prevenir la aparición de úlceras por presión, la aplicación en las zonas de riesgo (talones, maleolos, cóndilos femorales, trocánteres mayores, glúteos, sacro, codos, omóplatos y hombros), de aceite de oliva en el grupo experimental frente a la aplicación de ácidos grasos hiperoxigenados en el grupo control. Los dos productos llegaron a las residencias en envases idénticos en forma, tamaño, color y perfume, identificados mediante un código numérico. El producto se aplicó mediante un pulverizador con dos pulverizaciones en las zonas de riesgo dos veces al día, cada 12 horas como recomiendan estudios previos, una durante el aseo matinal y otra antes de irse a la cama. Tras las pulverizaciones sobre la zona de riesgo, según el área del mismo, se extendían las gotas con la yema de los dedos sin fricción. La salida del estudio se produjo con la aparición del eritema, reacción adversa, por salida voluntaria del paciente o ante el empeoramiento de la patología de base. Los pacientes y/o familiares, el personal de enfermería y el equipo investigador desconocían el producto utilizado, hasta que finalizó el análisis de los datos obtenidos. La duración de la observación fue de treinta días.

15 El aceite a utilizar era aceite virgen extra ya que contiene niveles elevados de antioxidantes, en particular, fenoles y vitamina E, porque está menos procesado. Fue adquirido en un supermercado y de una marca blanca. Se le añadió un perfume para que no hubiese diferencia con los ácidos grasos hiperoxigenados. Los ácidos grasos hiperoxigenados a utilizar fueron de una marca que tienen el reconocimiento de la Marca CE de clase IIb, una clasificación superior a la del resto de productos del mercado a base de ácidos grasos hiperoxigenados. Los productos fueron preparados y envasados por una farmacia externa.

## 20 **Métodos de recogida de información**

El riesgo de desarrollo de úlceras por presión se determinó antes de empezar el estudio con la escala de Braden.

La valoración de la piel y la valoración inicial del riesgo, la realizó el investigador principal en consenso con uno de los investigadores colaboradores y la enfermera responsable del residente al inicio del estudio.

25 Posteriormente cada siete días del comienzo del estudio se evaluó nuevamente por el investigador principal y un investigador colaborador con el formulario de recogida de datos. El resto de evaluaciones las realizó su enfermera referente. Dichas evaluaciones se realizaron diariamente antes de la aplicación del producto. El personal de enfermería implicado fue debidamente entrenado en aplicación del producto y la recogida de datos. El seguimiento de la evolución se recogió en un formulario de recogida de datos diseñado para tal fin.

## **Análisis estadístico**

30 El cálculo del tamaño muestral se ha obtenido con el programa Epidat. 3.1®. partiendo de los datos de incidencia de úlceras de primer grado en el grupo control que es de 17,37%, frente a 7.32% del grupo intervención, a partir de un estudio previo de ácidos grasos hiperoxigenados. Por lo tanto la diferencia de incidencia esperada será del 10% aproximadamente. Aceptándose un riesgo  $\alpha$  de 0,05 y un riesgo  $\beta$  de 0,20 en un contraste bilateral y estiéndose una frecuencia de pérdidas del 10% en una comparación de proporciones de grupos independientes, el número de residentes debe ser de 167 por grupo.

35 Se determinaron dos grupos, el grupo experimental con el aceite de oliva y el grupo control con ácidos grasos hiperoxigenados. Los residentes se asignaron aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento mediante el programa Epidat 3.1®.

40 El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS 18.0 ®. Tras la depuración de los datos, se realizó el análisis descriptivo por grupo de tratamiento. Las variables cualitativas se describieron en términos de frecuencias absolutas y porcentajes y las cuantitativas utilizando media y desviación estándar (DE). Se comprobaron los supuestos de normalidad. Para la comparación de medias de las variables cuantitativas por grupo de tratamiento se empleó el test de la "t-Student" para muestras independientes y prueba no paramétrica "U-Mann Whitney". Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de "ji-cuadrado", o con la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Se calculó la diferencia absoluta de riesgos junto a sus IC del 95%, riesgo relativo (RR) y número necesario a tratar (NNT). Se aplicaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier para evaluar la evolución temporal en la aplicación del aceite de oliva y ácidos grasos hiperoxigenados y modelos de riesgos proporcionales o regresión de Cox para comparar la relación de todas las variables registradas para cada sujeto junto al tiempo y la tasa de supervivencia.

## 50 **Resultados**

Se han incluido un total de 25 pacientes, los cuales han terminado el estudio, 11 (44%) en el grupo del aceite de oliva y 14 (56%) en el grupo de los ácidos grasos hiperoxigenados.

Las características basales y comparación de ambos grupos se presentan en la tabla 1, no observándose diferencias estadísticamente significativas.



La incidencia de aparición de úlceras por presión durante el periodo de estudio fue de 9.1% (1/11) en el grupo del aceite de oliva, en el grupo de ácidos grasos hiperoxigenados de 7.1% (1/14) ( $p \leq 1$ )(Fig.1).

5 La comparación de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mediante la prueba del log-rank no fue significativa por lo que no se realizó el análisis multivariante; esta se muestra junto a las incidencias acumuladas a los quince y treinta días en la Tabla 2.

10 Este estudio utiliza un diseño de ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y con triple enmascaramiento. Como está en fase inicial solo se han podido describir las variables cualitativas y cuantitativas, se han comprobado los supuestos de normalidad, se han aplicaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier para evaluar la evolución temporal en la aplicación del aceite de oliva y ácidos grasos hiperoxigenados a los quince y treinta días pero no hemos podido desarrollar los modelos de riesgos proporcionales o regresión de Cox para comparar la relación de todas las variables registradas para cada sujeto junto al tiempo y la tasa de supervivencia por tener una muestra demasiado pequeña para el tipo de estudio.

La principal limitación del estudio, se ha dado por el tamaño muestral ya que este tipo de estudio requiere un número de pacientes con riesgo de desarrollar úlceras por presión grande, lo cual va a prolongar el estudio durante tres años.

15 La dispersión geográfica de las residencias obliga a realizar desplazamientos para la realización de las valoraciones del riesgo y recogida de datos.

Otra de las limitaciones de este estudio son las pérdidas que se pueden producir por fallecimiento durante el desarrollo del estudio y por traslado del residente.

20 El sesgo que pudiera producirse por la aplicación del producto realizado por distintos profesionales se controló ya que el personal implicado en el estudio trata aleatoriamente con uno u otro producto. Con respecto a la pauta de aplicación y la cantidad utilizada se realizó como está definida en el material y métodos, cada 12 h una o varias pulverizaciones del producto necesarias para cubrir la zona de riesgo. Para paliar el sesgo de información, un evaluador único: investigador principal, acompañó al personal de enfermería de las residencias geriátricas implicado en el estudio en el momento de realizar la valoración del estado de la piel.

25

**REIVINDICACIONES**

1. Uso del aceite de oliva en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades que cursan con un proceso isquémico.
- 5 2. Uso de una composición que comprende aceite de oliva en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades que cursan con un proceso isquémico.
3. Uso de una composición según la reivindicación anterior, donde la enfermedad que cursa con un proceso isquémico se selecciona de la lista que consiste en úlceras por presión, úlceras vasculares, el pie diabético, o cualquiera de sus combinaciones.
- 10 4. Uso de una composición según se define en cualquiera de las reivindicaciones 2-3, donde la composición es una composición farmacéutica.
5. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 2-4, donde la composición además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 2-5, donde la composición además comprende excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 7. Uso del aceite de oliva según la reivindicación 1, o de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 2-6, donde la enfermedad que cursa con un proceso isquémico se selecciona de la lista que consiste en úlceras por presión, úlceras vasculares, úlceras en el pie diabético, o cualquiera de sus combinaciones.
8. Uso del aceite de oliva según la reivindicación 1, o de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 2-6, donde el aceite de oliva es aceite de oliva virgen extra.
- 20 9. Forma farmacéutica que comprende una composición según se define en cualquiera de las reivindicaciones 2-8.
10. Forma farmacéutica según la reivindicación anterior, que se selecciona de la lista que consiste en: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, gel, hidrogel, hidrocoloide, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201131012

②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.06.2011

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K36/63** (2006.01)  
**A61P17/00** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados  | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| X         | WO 2004084829 A2 (IMAGENETIX INC) 07.10.2004, reivindicaciones                 | 1,2,4-6,8-10               |
| X         | WO 2004096119 A2 (EGER OLIVE OIL PRODUCTS INDUST) 11.11.2004, reivindicaciones | 1,2,3,7.                   |
| X         | ES 2349976 A1 (SANIDAD Y RESIDENCIAS 21 SA) 13.01.2011, todo el documento.     | 1,2,3,7                    |

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
22.01.2013

Examinador  
J. Manso Tomico

Página  
1/4

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

A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.01.2013

**Declaración**

|   |                                  |           |
|---|----------------------------------|-----------|
| <b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>            | Reivindicaciones 3, 7            | <b>SI</b> |
|   | Reivindicaciones 1,2, 4-6, 8-10. | <b>NO</b> |
| <b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b> | Reivindicaciones                 | <b>SI</b> |
|   | Reivindicaciones 1-10            | <b>NO</b> |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación               | Fecha Publicación |
|-----------|---|-------------------|
| D01       | WO 2004084829 A2 (IMAGENETIX INC)                 | 07.10.2004        |
| D02       | WO 2004096119 A2 (EGER OLIVE OIL PRODUCTS INDUST) | 11.11.2004        |
| D03       | ES 2349976 A1 (SANIDAD Y RESIDENCIAS 21 SA)       | 13.01.2011        |

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud divulga el uso del aceite de oliva, y de una composición que comprende aceite de oliva, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y prevención de enfermedades que cursen con procesos isquémicos, en concreto para afectaciones de la piel tales como: úlceras por presión, úlceras vasculares y pie diabético.

D01 divulga una composición que comprende aceite de oliva y tocoferol y su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. D02 divulga una composición farmacéutica que contiene, entre otros productos, aceite de oliva, para la disminución de los síntomas de diversas afecciones de la piel. D03 divulga el uso de extractos de hojas de olivo en una composición farmacéutica para inducir angiogénesis y vasculogénesis. Así pues el objeto de las reivindicaciones 1, 2, 4-6, 8-10 se encuentra divulgado en los documentos del estado de la técnica tal y como aparecen reivindicados, por lo que no cumplirían con lo mencionado en el art. 6 de la ley 11/1986.

La diferencia entre D02, tomado como el estado de la técnica más cercano al objeto de las reivindicaciones 3, 7, y el objeto de la invención contenido en ellas sería el tipo de enfermedad de la piel sobre la que se prueba la capacidad terapéutica del aceite de oliva. En D03 se menciona que los extractos de hojas de olivo tienen una capacidad probada de promover la amilogénesis en células endoteliales mediante experimentos celulares en sustrato de matrigel. Las células endoteliales tratadas con extracto de hojas de olivo presentaron una capacidad equiparable al VEGF de promover la formación de estructuras tubulares típicas de la formación de vasos sanguíneos (Figura 2). Así pues para el experto en la materia resultaría obvio el uso del aceite de oliva sobre las patologías reivindicadas y tendría muchas probabilidades de éxito en su acción terapéutica. Por tanto, la presente invención carecería de actividad inventiva tal y como se menciona en el art. 8 de la ley 11/1986.