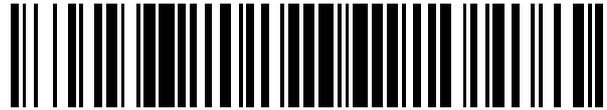


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 608**

51 Int. Cl.:

**A61P 17/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2003 E 03029505 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 1543735**

54 Título: **Composición nutritiva para la curación de las heridas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.11.2015**

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)  
Avenue Nestlé 55  
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**SMOLA, HANS, DR. MED.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 550 608 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

Composición nutritiva para la curación de las heridas

5 Ámbito de la invención

Esta invención se refiere a una composición nutritiva para promover la curación de heridas, en especial la curación de heridas crónicas como son las úlceras de presión (decúbito).

10 Antecedentes de la invención

En la curación normal de las heridas hay tres fases, que en cierta medida se solapan. Resumiendo, la primera fase es la inflamación, en la que se forma el coágulo de sangre que tapona la hemorragia de los vasos sanguíneos, después sigue el extravase de células sanguíneas mononucleadas, que limpian la herida y eliminan los restos. La siguiente fase es la fase de granulación, en la que proliferan los fibroblastos que se acumulan en la herida y producen colágeno asistiendo al cierre de la herida. Esta fase se caracteriza por una gran actividad metabólica. Finalmente, las células epiteliales empiezan a cubrir la herida.

Si la curación de heridas se retrasa o se altera, se convierte en un problema para los profesionales sanitarios y para los pacientes ya que se traduce en tiempos más prolongados de tratamiento y de estancia en las instalaciones sanitarias y en aflicción para los pacientes. El proceso de curación de las heridas puede interrumpirse en cualquiera de las fases recién descritas a consecuencia de factores tales como la infección o la mala nutrición. Las úlceras de presión, que afligen a menudo a los pacientes de mayor edad y postrados en la cama, son un tema especial y estas categorías de pacientes están afectadas a menudo por la mala nutrición. Obviamente, todos los pacientes, que sufren heridas agudas o crónicas, presentan mayores requisitos nutritivos, mostrando la necesidad de una mayor cantidad de nutrientes y energía, si se comparan con los individuos no afectados por semejantes embates metabólicos. Si, antes de sufrir las heridas, estos pacientes están ya malnutridos, entonces es muy posible que las heridas no consigan curarse.

En los últimos años se ha prestado mucha atención al rol de la arginina en la curación de las heridas. Esto se ha debatido por ejemplo en la patente USP 5,053,387, en la que se describe una formulación nutritiva enteral, en la que del 1 al 3% de la ingestión total de energía lo aporta con preferencia la arginina. De modo similar, en la patente EP 960 572 A se describe una composición nutritiva idónea para el tratamiento y la prevención de úlceras de presión, que incluye la arginina así como grandes cantidades de vitaminas C y E. El rol de la arginina se debate también en la patente USP 5,733,884, en la que se describe un método de aportación de nutrición a un paciente que sufre una herida aguda o crónica empleando una composición en la que por lo menos un 2% de la energía lo aporta la arginina y la misma cantidad la aporta la prolina. En esta patente se lanza la hipótesis de que la arginina y la prolina tienen un efecto sinérgico en la intensificación de la curación de las heridas. Desde el punto de vista comercial se dispone de un gran número de productos idóneos para promover la curación de heridas en base a que contienen niveles elevados de arginina, incluidos el CUBITAN<sup>®</sup> y el ARGINAID<sup>®</sup>.

En WO 03/013487 se describe el uso en productos farmacéuticos de una mezcla de aminoácidos, que contiene una gran cantidad de prolina (7-40 %), para la curación de heridas.

Una aportación adecuada de arginina es claramente relevante para el proceso de curación de las heridas. Sin embargo, la arginina es también un compuesto previo de la síntesis del óxido nítrico, que actúa como vasodilatador e intensifica la secreción de las hormonas del crecimiento. No es deseable exponer a los individuos, que sufren enfermedades críticas, a cantidades elevadas de óxidos nítrico y esto sucederá inevitablemente cuando dichos individuos reciben suplementos nutritivos, que contienen niveles elevados de arginina, véase por ejemplo L. Cynober, en Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 6, 189-93, 2003. Además, es muy probable que una gran proporción de pacientes de edad avanzada, postrados en la cama o que se hallan en un estado crítico de su enfermedad, con riesgo de desarrollar úlceras de presión, sufran también estados patológicos, en los que son contraindicados los niveles altos de óxido nítrico (J. Takala y col., N. Engl. J. Med. 341, 785-792, 1999).

55 Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición nutritiva para promocionar la curación de heridas, que contiene una fuente de proteínas, provista de prolina libre, una fuente de lípidos y una fuente de hidratos de carbono, en la que como máximo el 1,8% de las calorías totales de la composición proceden de la arginina y en la que la fuente de proteínas incluye la prolina en una cantidad por lo menos del 3% de las calorías totales de la composición y en la que la fuente de proteínas constituye por lo menos el 28 % de las calorías totales de la composición.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método de entrega de un aporte nutritivo a un paciente que sufre una herida aguda o crónica, que consta del paso de administrar una cantidad terapéuticamente

eficaz de una composición nutritiva que contiene una fuente de proteínas, que incluye a la prolina libre, una fuente de lípidos y una fuente de hidratos de carbono, en la que como máximo el 1,8% de las calorías totales de la composición proceden de la arginina y en la que la fuente de proteínas incluye a la prolina en una cantidad por lo menos del 3% de las calorías totales de la composición y en la que la fuente de proteínas constituye por lo menos el 28 % de las calorías totales de la composición.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso de una fuente de proteínas que contiene la prolina, una fuente de lípidos y una fuente de hidratos de carbono para la fabricación de una formulación terapéutica destinada a promover la curación de heridas, en la que como máximo el 1,8% de las calorías totales de la formulación proceden de la arginina y en la que la fuente de proteínas incluye a la prolina en una cantidad por lo menos del 3% de las calorías totales de la formulación y en la que la fuente de proteínas constituye por lo menos el 28 % de las calorías totales de la composición.

#### Descripción detallada de la invención

Aunque la fase inflamatoria del proceso de curación de las heridas recién descrito sea crítica, el presente inventor cree que los intentos de modular esta fase con una estrategia terapéutica/nutritiva conllevan grandes riesgos y que la fase de granulación presenta un mejor potencial para una intervención nutritiva. En esta fase se sintetiza tejido conjuntivo nuevo y más del 80 % de este tejido se compone de colágeno. El colágeno es rico en los aminoácidos prolina (aprox. un 22%) y glicina (aprox. un 33%) y la presencia de estos aminoácidos limita la cantidad de formación de colágeno, es decir, el colágeno no puede formarse con eficacia si estos aminoácidos no están presentes en una cantidad suficiente. Sin embargo, la dieta normal solo contiene un 3% en total de estos aminoácidos y se podrá apreciar que los individuos que sufren heridas es posible que ingieran incluso una cantidad menor de los mismos, en especial porque se considera en general que la prolina no es un aminoácido nutritivo esencial. En el caso de los individuos que sufren una mala nutrición por la razón que sea, estos recortes pueden ser especialmente acusados. La composición de la presente invención se suplementa, pues, con prolina en una cantidad suficiente para facilitar la síntesis del colágeno. Es idónea en especial para mejorar las úlceras de presión, pero puede emplearse también para actuar sobre heridas agudas, incluidas las existentes antes y después de la cirugía.

La composición de la presente invención no necesita suplementarse con arginina, aunque obviamente una cierta cantidad de arginina es probable que esté presente como parte de la fuente de proteínas. Sin embargo, se cree de forma generalizada que la arginina tiene también un rol en la fase inflamatoria de curación de las heridas y, por esta razón, la composición de la presente invención se suplementa con preferencia con pequeñas cantidades de arginina, sujetas siempre al requisito de que la arginina nunca deberá sobrepasar el 1,8% de las calorías totales de la composición.

La composición de la presente invención contiene fuentes de proteínas, lípidos e hidratos de carbono y puede administrarse por vía oral o enteral. La composición aporta con preferencia unas 1,25 kcal/ml.

La proteína es esencial para la curación porque la lesión de los tejidos se traduce en una respuesta catabólica que incluye la necesidad de una mayor proporción de calorías totales que en el caso de la proteína requerida para la población en general. La investigación sugiere que la fortificación enteral empleando grandes cantidades de proteína puede acelerar la síntesis de las proteínas viscerales y de este modo la fuente de proteínas de la presente invención deberá situarse por lo menos en el 28% del contenido energético total de la composición.

Puede emplearse una gran variedad de diferentes fuentes de proteínas, incluidas las fuentes de proteínas intactas, tales como la caseína o el suero, así como las proteínas hidrolizadas, los aminoácidos libre e incluso las mezclas de proteínas intactas e hidrolizadas y/o aminoácidos libres, suplementados en cada caso con prolina libre y, opcionalmente, arginina libre. La fuente de proteínas de la presente invención se elige con preferencia de modo que genere la cantidad máxima de prolina en las proteínas con el fin de minimizar la cantidad que tiene que añadirse en forma de aminoácido libre.

La prolina constituye con preferencia por lo menos el 3,5% de las calorías de la composición de la presente invención. En este nivel de contribución al total de calorías, la composición tendrá que suplementarse con aprox. un 3,0% de prolina (porcentaje en peso referido a la fuente de proteínas).

Las calorías totales/gramo de nitrógeno de la composición de la invención se sitúa con preferencia en aprox. 160:1. Las calorías totales no proteicas/gramo de nitrógeno se sitúa con preferencia en aprox. 110:1.

La composición de la presente invención incluye también una fuente de lípidos. Los lípidos o grasas son la fuente primaria de energía almacenada en el cuerpo y la energía del metabolismo graso se emplea en todas las funciones celulares normales. En el contexto de la curación de las heridas, el metabolismo de las grasas se traduce en la formación de prostaglandinas y otros reguladores del proceso inflamatorio. La fuente de lípidos empleada en la presente invención constituye con preferencia aprox. un 20% del contenido energético total de la composición. De este 20%, con preferencia un 8% está constituido por mono- y diglicéridos de ácidos grasos. La proporción entre los ácidos grasos n-6 y n-3 se sitúa con preferencia entre 4:1 y 10:1, con mayor preferencia en 7:1.

La composición de la presente invención incluye también una fuente de hidratos de carbono. La glucosa es el combustible primario del metabolismo celular de muchos tejidos, incluidos los leucocitos, macrófagos y fibroblastos, todos ellos intervienen en el proceso de curación de las heridas. La glucosa es necesaria para satisfacer las demandas metabólicas específicas de la curación de las heridas. La fuente de hidratos de carbono empleada en la presente invención constituye con preferencia aprox. un 50% del contenido energético total de la composición. Las fuentes idóneas de hidratos de carbono son la maltodextrina y la sucrosa. La fuente de hidratos de carbono estará con preferencia sustancialmente libre de lactosa.

Las vitaminas, minerales y oligoelementos son también importantes para el proceso de curación de las heridas. La composición de la presente invención cumple con preferencia por lo menos los criterios de composición emanados de la directriz 1999/21/EC relativa a Alimentos dietéticos para fines médicos especiales en lo referente a estos micronutrientes. Sin embargo, ciertos micronutrientes son importantes en especial para la curación de las heridas y por ello la composición de la presente invención contendrá con preferencia una cantidad mayor a la correspondiente a los niveles mínimos recomendados de vitaminas C y E, manganeso, cinc y selenio.

Ahora se describe a título ilustrativo una composición líquida, lista para el uso, con arreglo a la presente invención.

Ejemplo 1

densidad calórica	1,25 g/ml	
proteínas	30% de kcal	
de los cuales (en peso):	- caseinato sódico	50%
	concentrado de proteínas de leche	45%
	L-prolina libre	3%
	L-arginina libre	2%
L-prolina total	12,4% de fuente de proteínas	
L-arginina total	5,0% de fuente de proteínas	
contribución calórica de la prolina total		3.7%
contribución calórica de la arginina total		1.5%
lípidos	20% de kcal	
de los cuales	aceite de colza	35%
	aceite de maíz	34%
	aceite de soja	20%
	mono y di-glicéridos de ácidos grasos	8%
	grasa de leche	3%
n-6:n-3	7,2:1	
hidratos de carbono	50% de kcal	
de los cuales	jarabe de maíz	52%
	sucrosa	43%
	almidón	3%
	lactosa	2%
vitamina C	125 mg/100 ml	
vitamina E	7,5 mg de equivalentes de α-tocoferol /100 ml	
manganeso	1,9 mg/100 ml	
cinc	3,7 mg/100 ml	
selenio	19 µg/100 ml	
osmolaridad	470 mosm/kg de agua	
agua	80,3%	
densidad	1,087g/ml	
cal. totales/g de nitrógeno	160:1	
cal. no proteicas/g de nitrógeno	110:1	

Tal como puede apreciarse de la descripción anterior, la composición puede contener también otros micronutrientes de tipo convencional que se encuentran en las composiciones enterales con arreglo a la directriz EC número 1999/21/EC así como aromatizantes o saborizantes, tales como el café o la vainilla, emulsionantes, espesantes y estabilizantes de tipo convencional, que se emplean en las composiciones enterales.

La composición nutritiva puede fabricarse por métodos convencionales. Por ejemplo, se disuelven en agua la fuente de proteínas y la fuente de lípidos, con preferencia agua que se ha sometido a ósmosis inversa, para formar una mezcla líquida. Si se desea, los emulsionantes pueden disolverse en la fuente de lípidos antes del mezclado. Se emplea con preferencia un emulsionante de calidad alimentaria como fuente vegetal.

La temperatura del agua se sitúa de modo conveniente entre 50°C y 80°C para facilitar la dispersión de los ingredientes. Para formar la mezcla líquida pueden emplearse los licuadores disponibles en el mercado. El pH de la mezcla líquida se ajusta con preferencia entre 6,3 y 7 añadiendo hidróxidos de calidad alimentaria.

Después de la preparación de la mezcla líquida se añade la fuente de hidratos de carbono junto con otros ingredientes fácilmente solubles, incluidas, por ejemplo, las vitaminas, las sales minerales, los saborizantes y los colorantes.

5 A continuación puede tratarse térmicamente la mezcla líquida para reducir su carga bacteriana (pasterización). Esto puede llevarse a cabo por inyección de vapor o en un intercambiador de calor, por ejemplo en un intercambiador de calor de placas.

10 Si se requiere que la composición líquida sea estable al almacenaje, entonces podrá realizarse con preferencia un tratamiento de calor ultraalto (UHT) después de un calentamiento previo entre 50 y 85°C. Se puede efectuar por ejemplo un tratamiento UHT indirecto entre 140 y 155°C durante 5-8 s, en un intercambiador de calor tubular. Después se enfría la mezcla líquida a una temperatura entre 60°C y 85°C; por ejemplo mediante un enfriamiento rápido. A continuación se homogeneiza la mezcla líquida y se envasa en condiciones asépticas la mezcla lechosa  
 15 homogeneizada resultante en recipientes apropiados, por ejemplo en copas de 200 ml para administración oral. El envasado aséptico en los recipientes puede tener lugar después del enfriamiento de la mezcla líquida.

Si se requiere una fórmula en polvo, reconstituible, entonces se somete a vacío la mezcla homogeneizada y se seca, generándose un polvo; por ejemplo mediante secado de atomización. Pueden aplicarse los procesos  
 20 convencionales.

Ejemplo experimental

Se tripsinizan fibroblastos humanos normales y se siembran en placas de 12 hoyos con una densidad de 10.000  
 25 células/cm<sup>3</sup>. Cuando hay confluencia se trasvasan las células a un medio de cultivo con una distribución y concentraciones de aminoácidos diseñadas para imitar de la forma más próxima posible las existentes en el suero humano. Se dividen los cultivos celulares en dos categorías, un cultivo de control, en el que el medio de cultivo contiene 0,201 mM de prolina y una muestra experimental, cuyo medio de cultivo contiene 0,592 mM de prolina. Pasadas 24 horas se recoge el medio acondicionado de fibroblastos que contiene 100 microgramos/ml de beta-  
 30 aminopropionitrilo para impedir la reticulación de las moléculas de colágeno de los cultivos. El medio acondicionado depositando una gota de la solución de proteína sobre una membrana de nitrocelulosa y analizando el contenido de colágeno de tipo I con un anticuerpo policlonado inmuoabsorbido. El valor obtenido en las muestras suplementadas con prolina se compara con el valor de los controles, a este último se le asigna el valor 100 %.

35	muestra	% del valor del control
	control (0,201 mM de prolina)	100%
	con suplemento de prolina (0,502 mM de prolina)	150% ± 21,9%

En este ejemplo experimental se demuestra que los fibroblastos humanos responden al suplemento de prolina con  
 40 un aumento del 50% en la síntesis de colágeno. En este medio que contiene un suplemento de prolina, el incremento de la síntesis de colágeno es independiente de la adición de factores de crecimiento o de otros mediadores que estimulan la transcripción del colágeno. Esto indica una mayor necesidad de sustrato para una síntesis eficiente del colágeno.

45

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición nutritiva para emplear en la promoción de la curación de heridas que consta de una fuente de proteínas que contiene la prolina libre, una fuente de lípidos y una fuente de hidratos de carbono, en la que como máximo el 1,8% de las calorías totales de la composición procede de la arginina y en la que la fuente de proteínas incluye la prolina en una cantidad por lo menos del 3% de las calorías totales de la composición y en la que la fuente de proteínas constituye por lo menos un 28% de las calorías totales de la composición.
- 10 2. Una composición nutritiva para emplear en la promoción de la curación de heridas según la reivindicación 1, en la que por lo menos el 3,5% de las calorías totales de la composición procede de la prolina.
3. Una composición nutritiva para emplear en la promoción de la curación de heridas según la reivindicación 1 ó 2, en la que el 1,5% de las calorías totales de la composición procede de la arginina.
- 15 4. Una composición nutritiva para emplear en la promoción de la curación de heridas según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, dicha composición tiene una densidad energética situada en torno a 1,25 kcal/ml.
- 20 5. El uso de una fuente de proteínas que incluye a la prolina libre, una fuente de lípidos y una fuente de hidratos de carbono para la fabricación de una composición nutritiva destinada a aportar un soporte nutritivo a un paciente que sufre heridas agudas o crónicas, en el que como máximo un 1,8% de las calorías totales de la composición procedente de la arginina y en el que la fuente de proteínas incluye la prolina en una cantidad por lo menos del 3% de las calorías totales de la composición y en el que la fuente de proteínas constituye por lo menos el 28% de las calorías totales de la composición.
- 25 6. El uso de la reivindicación 5, en el que por lo menos el 3,5% de las calorías totales de la composición procede de la prolina.
- 30 7. El uso de la reivindicación 5 ó 6, en el que el 1,5% de las calorías totales de la composición procede de la arginina.