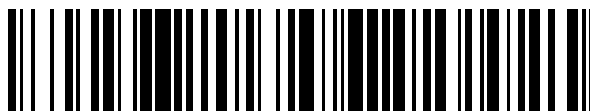


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 885**

51 Int. Cl.:

A61K 31/197 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2013** **PCT/US2013/021029**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013** **WO13106570**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2013** **E 13700442 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018** **EP 2802322**

54 Título: **Combinación de beta-hidroxí beta-metilbutírico, arginina, y glutamina para su uso en el tratamiento de úlceras diabéticas**

30 Prioridad:

11.01.2012 US 201261585265 P

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

22.05.2018

73 Titular/es:

ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
Dept. 377, Bldg. AP6A-1, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064, US

72 Inventor/es:

NELSON, JEFFREY L.;
VOSS, ANNE C.;
BAGGS, MARIA G.;
PAULE, CHARLES L.;
HEGAZI, REFAAT A.;
SUAREZ, FABRIZIS y
FANJIANG, GARY

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 668 885 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

Combinación de beta-hidroxi beta-metilbutírico, arginina, y glutamina para su uso en el tratamiento de úlceras diabéticas

5

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

La presente divulgación está dirigida a métodos para promover la cicatrización de úlceras diabéticas en pacientes diabéticos que están malnutridos y/o tienen un torrente sanguíneo reducido en las extremidades inferiores usando una composición nutricional que incluye beta-hidroxi beta-metilbutírico en combinación con arginina y glutamina. Más particularmente, la presente divulgación se dirige a métodos para promover la cicatrización de úlceras diabéticas en pacientes diabéticos que tienen un nivel de albúmina inferior o igual a 4,0 g/dL, un índice tobillo-brazo de menos de 1,0 o ambos.

15 ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

La diabetes mellitus es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos que resulta a partir de la producción insuficiente de, o de una sensibilidad reducida a, la insulina. En las personas que padecen diabetes, la capacidad normal de las células del cuerpo para usar la glucosa se ve inhibida, aumentando así los niveles de azúcar en la sangre. A medida que se acumula más glucosa en la sangre, los niveles de azúcar en exceso se excretan en la orina. Los síntomas correspondientes de la diabetes incluyen mayor volumen y frecuencia urinaria, sed, hambre, pérdida de peso y debilidad.

Existen dos variaciones de la diabetes. La diabetes de Tipo 1 es la diabetes mellitus dependiente de la insulina, para la cual se requiere administración de insulina. En un paciente con diabetes Tipo 1, el páncreas no genera insulina y por tanto ésta debe tomarse por inyección o inhalación. La diabetes de Tipo 2 puede controlarse con restricciones dietéticas, agentes orales anti-hiperglucémicos, y/o administración de insulina. La diabetes de Tipo 2 puede ser atribuible a una secreción pancreática dilatoria de insulina y una sensibilidad reducida a la acción de la insulina sobre los tejidos objetivo.

30

Un problema significativo a los que muchos diabéticos se enfrentan es a la formación no deseada de úlceras diabéticas, que normalmente se forman en las extremidades inferiores, como los pies. Las úlceras diabéticas son heridas abiertas que se forman en la superficie de la piel y que pueden ser extremadamente difíciles de cicatrizar y cerrarse, especialmente para aquellos diabéticos que tienen una nutrición pobre o están malnutridos y/o tienen un torrente sanguíneo disminuido a las extremidades inferiores, incluyendo un torrente sanguíneo disminuido a los pies. Incluso cuando se proporciona una atención estándar aceptada a un paciente diabético con una úlcera diabética (suficiente limpieza de la herida y sustitución de los vendajes, etc.), muchos diabéticos requieren asistencia adicional para cicatrizar y cerrar estos tipos de heridas.

Hasta la fecha, dichas úlceras diabéticas han sido tratadas con numerosas terapias basadas en fármacos, dispositivos y compuestos nutricionales. Generalmente, los compuestos nutricionales han incluido antioxidantes, zinc y proteínas en un intento de avanzar la cicatrización de la herida. Aunque algunos de estos enfoques han tenido un éxito moderado, ninguno ha demostrado ser suficiente para dar una respuesta completa al problema.

Como tal, existe una necesidad de una alternativa a la terapia farmacológica y a la terapia con dispositivos para tratar y mejorar la velocidad de cicatrización y cierre de las úlceras diabéticas en pacientes diabéticos. Los compuestos y métodos nutricionales para tratar y mejorar la velocidad de las úlceras diabéticas serían particularmente beneficiosos.

50 RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La presente divulgación se dirige a métodos para promover la cicatrización de úlceras diabéticas, incluyendo las úlceras de pie diabético, en individuos que padezcan diabetes y estén malnutridos y/o tengan un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores, incluyendo un torrente sanguíneo reducido a los pies. Los individuos diabéticos pueden tener un nivel de albúmina sérica de menos o igual a 4,0 g/dL, lo que indica que están en riesgo de desnutrición, y/o pueden tener un índice tobillo-brazo de menos de 1,0, lo que indica que el individuo puede tener un torrente sanguíneo reducido a los pies. Los métodos descritos en el presente documento utilizan un compuesto nutricional incluyendo beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina que se administra al paciente diabético para promover la cicatrización de la úlcera diabética.

60

Una realización se dirige a un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético que tiene un nivel de albúmina sérica menor o igual a 4,0 g/dL. Este método comprende administrar al individuo un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina.

- 5 Otra realización se dirige a un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético que tiene un Índice tobillo-brazo de menos de 1,0. Este método comprende administrar al individuo un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina.

- 10 Otra realización se dirige a un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético que tiene un nivel de albúmina sérica menor o igual a 4,0 g/dL y un Índice tobillo-brazo de menos de 1,0. Este método comprende administrar al individuo un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina.

- 15 Otra realización se dirige a un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético malnutrido. Este método comprende administrar al paciente diabético malnutrido un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina.

- 20 Otra realización se dirige a un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético que tiene un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores. Este método comprende administrar al individuo un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina.

- 25 Otra realización se dirige a un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético malnutrido que tiene un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores. Este método comprende administrar al individuo un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina.

- 30 Se ha encontrado inesperadamente que la administración de un compuesto nutricional que incluya una combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina promueve significativamente la cicatrización de úlceras diabéticas, y específicamente las úlceras de pie diabético en pacientes diabéticos que están malnutridos, en riesgo de estar malnutridos, y/o que tienen un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores. En algunas realizaciones, el paciente diabético tendrá un nivel de albúmina sérica menor o igual a 4,0 g/dL y/o un Índice tobillo-brazo de menos de 1,0. Estos sorprendentes hallazgos muestran que este compuesto nutricional es capaz de promover la cicatrización de úlceras diabéticas en pacientes diabéticos que están malnutridos y/o tienen un torrente
- 35 sanguíneo reducido a las extremidades inferiores. Sorprendentemente, los compuestos nutricionales promueven la cicatrización de la úlcera diabética sin cambiar o afectar a la nutrición o al torrente sanguíneo del paciente diabético.

- 40 Por tanto, los compuestos y métodos nutricionales de la presente divulgación pueden ofrecer una alternativa, u opción complementaria y terapéutica que puede promover la cicatrización de las úlceras diabéticas en pacientes diabéticos. Estos beneficios pueden conseguirse ventajosamente sin las complicaciones observadas con los enfoques farmacológicos sintéticos orales usados previamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

- 45 La presente divulgación se dirige a métodos para facilitar y/o promover la cicatrización de úlceras diabéticas, y específicamente las úlceras de pie diabético, en pacientes diabéticos que padecen diabetes de Tipo I o de Tipo II, y que están malnutridos, en riesgo de estar malnutridos, y/o tienen un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores, incluyendo un torrente sanguíneo reducido a los pies. En algunas realizaciones, los métodos se dirigen hacia la cicatrización de úlceras diabéticas en pacientes diabéticos que tienen un nivel de albúmina sérica menor o
- 50 igual a 4,0 g/dL, y/o un Índice tobillo-brazo de menos de 1,0, y utilizan un compuesto nutricional que incluye beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina. Los pacientes diabéticos que cumplen uno o ambos de estos criterios están malnutridos, en riesgo de estar malnutridos, y/o tienen un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores. Como tal, estos pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de padecer úlceras diabéticas, como las úlceras de pie diabético ya que generalmente no mantienen un estilo de vida saludable. Una vez que un paciente diabético
- 55 contrae una úlcera diabética, como una úlcera de pie diabético, puede ser muy difícil cicatrizar y cerrar completamente la úlcera, incluso cuando se proporciona un cuidado apropiado estándar.

- 60 Los compuestos y métodos nutricionales divulgados en el presente documento ofrecen una solución nutricional al eterno problema de las úlceras diabéticas en pacientes diabéticos, y particularmente a las úlceras de pie diabético que pueden ser particularmente problemáticas. Los métodos divulgados en el presente documento ofrecen una

opción terapéutica alternativa que no requiere medicamentos o dispositivos farmacéuticos y que puede utilizarse para promover la cicatrización de la úlcera diabética a tiempo y de forma consistente. Aunque abordan la cicatrización de la úlcera diabética, los compuestos nutricionales de la presente divulgación no afectan al nivel de albúmina sérica y/o al torrente sanguíneo a las extremidades inferiores del paciente diabético.

5

Estos y otros elementos o características opcionales de las diferentes realizaciones de la presente divulgación se describen con más detalle a continuación.

El término "promover la cicatrización" como se utiliza en el presente, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a facilitar la cicatrización o mejorar la velocidad de cicatrización de una herida de úlcera diabética, como una herida de úlcera de pie diabético, de forma que la herida de úlcera diabética se cierre y cicatrice.

Los términos "úlceras diabéticas" o "úlceras neuropáticas" como se utilizan en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refieren a una úlcera, incluyendo las úlceras en las extremidades inferiores, que están asociadas con la diabetes en un paciente diabético. Un ejemplo específico de una úlcera diabética es una úlcera de pie diabético.

Los términos "diabético" o "paciente diabético" como se utilizan en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refieren a un individuo que padece diabetes del Tipo I o del Tipo II.

20

Los términos "compuesto nutricional" y "fórmula nutricional" como se utilizan en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se utilizan indistintamente para referirse a líquidos nutricionales, polvos nutricionales, sólidos nutricionales, semi-sólidos nutricionales y semi-líquidos nutricionales que son adecuados para la administración por vía oral a un humano. Los compuestos nutricionales pueden representar una fuente única, primaria y complementaria de nutrición.

25

El término "líquido nutricional", como se utiliza en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales en forma líquida lista para beber, en forma concentrada, y líquidos nutricionales elaborados reconstituyendo los polvos nutricionales descritos en el presente documento antes de su uso.

30

El término "polvo nutricional", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales en forma fluida o aglomerable que pueden reconstituirse con agua u otro líquido acuoso previamente al consumo e incluye tanto polvos secados por pulverización como mezclados en seco/combinados en seco.

35

El término "semi-sólido nutricional", como se utiliza en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales que son intermedios en propiedades, como rigidez, entre sólidos y líquidos. Algunos ejemplos de semi-sólidos incluyen el pudín, las gelatinas y las masas.

El término "semi-líquido nutricional", como se utiliza en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales que son intermedios en propiedades, como las propiedades de flujo, entre líquidos y sólidos. Algunos ejemplos de semi-líquidos incluyen batidos espesos y geles líquidos.

El término "con autoclave" y "esterilización por autoclave" se usan indistintamente en el presente documento, y a menos que se especifique otra cosa, se refiere a la práctica común de rellenar un envase, lo más típicamente un bote metálico u otro envase similar, con un líquido nutricional y someter entonces el envase relleno de líquido a la etapa de esterilización por calor necesaria, formando un producto líquido nutricional esterilizado con autoclave

Los términos "aséptico" y "esterilizado aséptico", se utilizan indistintamente en el presente documento, y a menos que se especifique otra cosa, se refieren a la fabricación de un producto envasado sin depender de la etapa de envasado con autoclave anteriormente descrita, donde el líquido nutricional y el envase se esterilizan por separado previamente al relleno, y luego se combinan en condiciones de procesamiento esterilizadas o asépticas formando un producto líquido nutricional envasado asépticamente y esterilizado.

Los términos "grasa" y "aceite", como se usan en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se usan indistintamente para hacer referencia a materiales grasos o lípidos derivados o procesados a partir de plantas o animales. Estos términos incluyen también materiales grasos o lípidos sintéticos siempre que dichos materiales sintéticos sean adecuados para administración oral a seres humanos.

Todos los porcentajes, partes y proporciones usados en la presente memoria son por peso del producto total, a

menos que se especifique otra cosa. Todos dichos pesos en cuanto a que se refieren a ingredientes enumerados están basados en el nivel activo y, por lo tanto, no incluyen disolventes o subproductos que puedan incluirse en materiales comercialmente disponibles, a menos que se especifique otra cosa.

- 5 Todas las referencias a las características singulares o limitaciones de la presente divulgación incluirán la correspondiente característica o limitación plural y viceversa, a menos que se especifique otra cosa o se implique claramente lo contrario por el contexto en el que se hace la referencia.

- 10 Todas las combinaciones de etapas de método o proceso como se usan en la presente memoria pueden practicarse en cualquier orden, a menos que se especifique otra cosa o se implique claramente lo contrario por el contexto en que se hace la combinación referenciada.

- 15 Las diferentes realizaciones de los compuestos nutricionales de la presente divulgación pueden estar también sustancialmente libres de cualquier ingrediente o característica opcional o seleccionada descritos en el presente documento, siempre que el compuesto nutricional restante siga conteniendo todos los ingredientes o características requeridos descritos en el presente documento. En este contexto, y a menos que se especifique otra cosa, el término "sustancialmente libre" significa que el compuesto seleccionado contiene menos que una cantidad funcional del ingrediente opcional, normalmente menos de aproximadamente el 1%, incluyendo menos que aproximadamente el 0,5%, incluyendo menos que aproximadamente el 0,1%, y también incluyendo el porcentaje cero, por peso de
20 dicho ingrediente esencial opcional o seleccionado.

- Los compuestos y métodos nutricionales descritos en el presente documento pueden comprender, consistir en, o consistir esencialmente en los elementos de los productos o métodos como se describen en el presente documento, además de cualquier elemento adicional u opcional descrito en el presente documento o útil de otro modo en las
25 aplicaciones de producto nutricional.

Métodos para promover la cicatrización de úlceras diabéticas en pacientes diabéticos

- 30 Los múltiples métodos de la presente divulgación proporcionan ciertas subclases definidas de pacientes diabéticos con muchas opciones para promover la cicatrización de úlceras diabéticas, incluyendo úlceras de pie diabético, administrando al paciente diabético un compuesto nutricional como se describe en el presente documento. Los métodos de la presente divulgación son particularmente aplicables a los pacientes diabéticos que están malnutridos, o que están en riesgo de malnutrición, los pacientes diabéticos que tienen un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores, incluyendo un torrente sanguíneo reducido a los pies, pacientes diabéticos que están
35 malnutridos (o en riesgo de malnutrición) y tienen un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores. Si el paciente diabético está malnutrido, en riesgo de malnutrición, y/o tiene un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores (en comparación con un individuo no diabético y sano), incluyendo un torrente sanguíneo reducido a los pies, puede ser determinado fácilmente por aquellos expertos en la técnica.

- 40 Las úlceras diabéticas, y particularmente las úlceras de pie diabético, pueden producirse en pacientes diabéticos como resultado de muchos factores, como los cambios mecánicos en la formación de la arquitectura ósea del pie, neuropatía periférica, y enfermedad arterial periférica, todo lo cual se produce con más frecuencia en la población diabética. El tratamiento y/o el fomento de la cicatrización, incluyendo el fomento de la cicatrización hasta el cierre total de la herida, de todos los tipos de úlceras diabéticas, están dentro del alcance de la presente divulgación. En
45 una realización concreta, la presente divulgación se dirige al tratamiento y/o fomento de la cicatrización, incluyendo el fomento de la cicatrización hasta el cierre total de la herida, de las úlceras de pie diabético.

- Los métodos descritos en el presente documento utilizan un compuesto nutricional que se administra al paciente diabético como se describirán con más detalle en el presente documento para promover la cicatrización de la úlcera
50 diabética. En una realización, el compuesto nutricional incluye beta-hidroxi-beta-metilbutírico, glutamina y arginina. El beta-hidroxi-beta-metilbutírico está deseablemente presente como beta-hidroxi-beta-metilbutírico de calcio. Los compuestos nutricionales como se describen en el presente documento pueden incluir también uno o más ingredientes nutricionales adicionales como proteína, carbohidratos, grasa, vitaminas, minerales y similares, junto con otros ingredientes opcionales como edulcorantes.

- 55 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el paciente diabético al que se le administra el compuesto nutricional descrito en el presente documento tiene un nivel de albúmina sérica que indica que el paciente diabético está malnutrido, o en riesgo de malnutrición. Una prueba de albúmina sérica mide la cantidad de esta proteína en la parte líquida transparente de la sangre. En algunas realizaciones de la presente divulgación, el paciente diabético
60 tiene un nivel de albúmina sérica menor o igual a 4,0 g/dL, o incluso menor o igual a 3,7 g/dL, o incluso menor o

igual a 3,5 g/dL, o incluso menor o igual a 3,0 g/dL, o incluso menor o igual a 2,7 g/dL, o incluso menor o igual a 2,5 g/dL, o incluso menor o igual a 2,2 g/dL, o incluso menor o igual a 2,0 g/dL. En algunas realizaciones, el nivel de albúmina sérica en el paciente diabético puede ser desde aproximadamente 2,0 g/dL a menor o igual a 4,0 g/dL, o incluso desde aproximadamente 2,0 g/dL hasta aproximadamente 3,5 g/dL, o incluso desde aproximadamente 2,0 g/dL hasta aproximadamente 3,0 g/dL. Los niveles de albúmina sérica menores o iguales a 4,0 g/dL indican generalmente que el cuerpo no está absorbiendo y digiriendo cantidades suficientes de proteínas e indican un estado de malnutrición en un individuo, incluyendo un paciente diabético. La malnutrición en un paciente diabético puede ser particularmente problemática ya que el cuerpo del individuo está ya en un estado diabético, y la malnutrición solo sirve para degradar aún más la salud general del individuo y hacer que la cicatrización de heridas sea aún más difícil. Al estar malnutrido, el paciente diabético generalmente es más propenso a contraer úlceras diabéticas, y particularmente úlceras de pie diabético.

En algunas otras realizaciones de la presente divulgación, el paciente diabético al que se le administra el compuesto nutricional descrito en el presente documento tiene un Índice tobillo-brazo (ITB) que indica que el paciente diabético tiene un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores, incluyendo un torrente sanguíneo reducido a los pies. El ITB es la relación de la presión sanguínea en la parte inferior de las piernas con la presión sanguínea en los brazos. En comparación con el brazo, la presión sanguínea inferior en la pierna es una indicación de arterias bloqueadas (enfermedad vascular periférica). El ITB se calcula dividiendo la presión sanguínea sistólica en el tobillo por las presiones sanguíneas sistólicas en el brazo. Muchos diabéticos tienen un ITB bajo, lo que resulta en un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores, lo que puede fomentar la formación de úlceras diabéticas, y particularmente las úlceras de pie diabético. En algunas realizaciones de la presente divulgación, el paciente diabético tiene un ITB de menos de 1,0, o incluso menos de 0,9, o incluso menos de 0,8, o incluso menos de 0,7, o incluso menos de 0,6, o incluso menos de 0,5, o incluso menos de 0,4, o incluso menos de 0,3. En algunas realizaciones, el paciente diabético puede tener un ITB de desde aproximadamente el 0,3 a 1,0, o incluso desde aproximadamente el 0,3 a aproximadamente 0,9, o incluso desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 0,8, o incluso desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 0,7, o incluso desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 0,6, o incluso desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 0,5. En otras realizaciones, el paciente diabético puede tener un ITB de 0,2, o 0,3, o incluso 0,4, o incluso 0,5, o incluso 0,6, o incluso 0,7, o incluso 0,8, o incluso 0,9.

Los niveles de ITB de menos de 1,0 generalmente indican un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores, y específicamente un torrente sanguíneo reducido a los pies en un individuo, incluyendo en un paciente diabético. Un torrente sanguíneo reducido en las extremidades inferiores en un paciente diabético puede ser particularmente problemático ya que el cuerpo del individuo está ya en un estado diabético, y el torrente sanguíneo reducido solo sirve para degradar aún más la salud general del individuo y hacer que la cicatrización de heridas sea aún más difícil. Al tener un torrente sanguíneo reducido en las extremidades inferiores, el paciente diabético en general es más propenso a contraer úlceras diabéticas, y particularmente úlceras de pie diabético.

En otras realizaciones de la presente divulgación, el paciente diabético al que se le administra el compuesto nutricional descrito en el presente documento tiene un nivel de albúmina sérica que indica que el paciente diabético está malnutrido, o en riesgo de malnutrición, y tiene un Índice tobillo-brazo (ITB) que indica que el paciente diabético tiene un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores, incluyendo un torrente sanguíneo reducido a los pies. En estas realizaciones, el paciente diabético tiene un mayor riesgo de sufrir úlceras diabéticas, y específicamente úlceras de pie diabético, ya que el individuo está malnutrido, o en riesgo de malnutrición, y tiene un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores. En estas realizaciones, el paciente diabético tiene un nivel de albúmina sérica menor o igual a 4,0 g/dL, o incluso menor o igual a 3,7 g/dL, o incluso menor o igual a 3,5 g/dL, o incluso menor o igual a 3,0 g/dL, o incluso menor o igual a 2,7 g/dL, o incluso menor o igual a 2,5 g/dL, o incluso menor o igual a 2,2 g/dL, o incluso menor o igual a 2,0 g/dL. En algunas realizaciones, el nivel de albúmina sérica en el paciente diabético puede ser desde aproximadamente 2,0 g/dL a menor o igual a 4,0 g/dL, o incluso desde aproximadamente 2,0 g/dL hasta aproximadamente 3,5 g/dL, o incluso desde aproximadamente 2,0 g/dL hasta aproximadamente 3,0 g/dL, y tiene un ITB menor de 1,0, o incluso menor de 0,9, o incluso menor de 0,8, o incluso menor de 0,7, o incluso menor de 0,6, o incluso menor de 0,5, o incluso menor de 0,4, o incluso menor de 0,3. En algunas realizaciones, el paciente diabético puede tener un ITB de desde aproximadamente el 0,3 a 1,0, o incluso desde aproximadamente el 0,3 a aproximadamente 0,9, o incluso desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 0,8, o incluso desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 0,7, o incluso desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 0,6, o incluso desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 0,5. En otras realizaciones, el paciente diabético puede tener un ITB de 0,2, o 0,3, o incluso 0,4, o incluso 0,5, o incluso 0,6, o incluso 0,7, o incluso 0,8, o incluso 0,9.

De acuerdo con los métodos de la presente invención, para promover la cicatrización de la úlcera diabética, y en

concreto de la úlcera de pie diabético, en el paciente diabético que tiene un nivel de albúmina sérica menor o igual a 4,0 g/dL, y/o un ITB menor de 1,0, se administra deseablemente al paciente diabético el compuesto nutricional que incluye beta-hidroxibeta-metilbutírico, glutamina y arginina como se describe en el presente documento durante un periodo de tiempo de al menos 1 semana, o incluso al menos 2 semanas, o incluso al menos 3 semanas, o incluso al menos 4 semanas, o incluso al menos 5 semanas, o incluso al menos 6 semanas, o incluso al menos 7 semanas, o incluso al menos 8 semanas, o incluso al menos 9 semanas, o incluso al menos 10 semanas, o incluso al menos 11 semanas, o incluso al menos 12 semanas, o incluso al menos 14 semanas, o incluso al menos 16 semanas, o incluso al menos 18 semanas, o incluso al menos 24 semanas o más. En algunas realizaciones, se administra al paciente diabético el compuesto nutricional continuamente durante 6 meses, o incluso 12 meses, o incluso 18 meses, o incluso 24 meses, o más, incluyendo la administración continua durante la vida del paciente diabético. En una realización concreta, se administra al paciente diabético el compuesto nutricional durante al menos 16 semanas.

Durante el periodo de administración descrito anteriormente, el paciente diabético deseablemente consume al menos una ración del compuesto nutricional diariamente, y en algunas realizaciones puede consumir dos, tres, cuatro o incluso más raciones al día. En una realización deseable, el paciente diabético consume dos raciones del compuesto nutricional al día para recibir la cantidad deseada de beta-hidroxibeta-metilbutírico, glutamina y arginina. Cada ración se administra deseablemente como una sola dosis no dividida, aunque la ración puede dividirse también en dos o más raciones parciales o divididas para tomar en dos o más veces durante el día. Los procedimientos de la presente divulgación incluyen administración continua día a día, así como administración periódica o limitada, aunque es generalmente deseable la administración continua día a día. Los métodos de la presente divulgación se aplican preferiblemente de forma diaria, deseablemente como un suplemento dietético a largo plazo, continuo y diario.

Forma del producto

Los compuestos nutricionales usados en los métodos de la presente divulgación incluyen beta-hidroxibeta-metilbutírico (HMB), normalmente en forma de HMB de calcio, en combinación con glutamina y arginina. Los compuestos nutricionales pueden formularse y administrarse en cualquier forma de producto oral conocida o adecuada, siempre que incluyan HMB, glutamina y arginina. Cualquier forma sólida, semi-sólida, semi-líquida o en polvo, incluyendo combinaciones o variaciones de las mismas, son adecuadas para su uso en los métodos descritos en el presente documento, siempre que dichas formas permitan la administración oral segura y efectiva al paciente diabético de los ingredientes definidos en el presente documento. En una realización particularmente deseable, el compuesto nutricional es un polvo nutricional que se mezcla con agua para formar un líquido reconstituido que se consume.

Líquidos nutricionales

Los líquidos nutricionales incluyen líquidos nutricionales concentrados y listos para tomar, e incluirán HMB, glutamina y arginina como se detalla en el presente documento. Estos líquidos nutricionales se formulan lo más típicamente como suspensiones o emulsiones, aunque están dentro del alcance de la presente divulgación otras formas líquidas.

Las emulsiones nutricionales adecuadas para su uso pueden ser emulsiones acuosas que comprenden proteínas, grasas y carbohidratos. Estas emulsiones son generalmente líquidos fluidos o bebibles a aproximadamente 1 °C a aproximadamente 25 °C y están típicamente en forma de emulsiones de aceite en agua, agua en aceite o acuosas complejas, aunque tales emulsiones están lo más típicamente en forma de emulsiones de aceite en agua que tienen una fase acuosa continua y una fase oleosa discontinua.

Las emulsiones nutricionales pueden ser y son típicamente estables al almacenamiento. Las emulsiones nutricionales contienen típicamente hasta aproximadamente un 95 % en peso de agua, incluyendo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 95 %, incluyendo también de aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 % e incluyendo también de aproximadamente 70 % a aproximadamente 85 % en peso de agua. Las emulsiones nutricionales pueden tener una variedad de densidades de producto, pero más normalmente tienen una densidad mayor de aproximadamente 1,03 g/ml, incluyendo mayor de aproximadamente 1,04 g/ml, incluyendo mayor de aproximadamente 1,055 g/ml, incluyendo de aproximadamente 1,06 g/ml / a aproximadamente 1,12 g /ml, e incluyendo también de aproximadamente 1,085 g/ml a aproximadamente 1,10 g/ml.

Las emulsiones nutricionales pueden tener una densidad calórica adaptada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de casos las emulsiones comprenden generalmente al menos 19 kcal/fl oz (660 kcal/l), más normalmente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) a aproximadamente 25 kcal/fl oz (820 kcal/l), incluso más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) a aproximadamente 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/l). Generalmente, las leches de 22-24 kcal/fl oz se usan más comúnmente en lactantes prematuros o

de bajo peso en el nacimiento, y las leches de 20-21 kcal/fl oz (675-680 a 700 kcal/l) se usan más a menudo en lactantes a término. En algunas realizaciones, la emulsión puede tener una densidad calórica de aproximadamente 50-100 kcal/l a aproximadamente 660 kcal/l, incluyendo de aproximadamente 150 kcal/l a aproximadamente 500 kcal/l. En algunas realizaciones específicas, la emulsión puede tener una densidad calórica de 25, o 50, o 75, o 100 kcal/l.

Las emulsiones nutricionales pueden tener un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8, pero más ventajosamente tienen un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5, incluyendo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,0, incluyendo desde 4,5 a aproximadamente 6,5, incluyendo desde aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,0, e incluyendo desde aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5. En algunas realizaciones, el pH puede estar desde aproximadamente 5,5 a 7,3, incluyendo desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0, incluyendo desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, e incluyendo desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,0. En otras realizaciones, el pH puede estar desde aproximadamente 6,2 a aproximadamente 7,2, incluyendo desde aproximadamente 6,2 a aproximadamente 7,0, incluyendo desde aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,8, e incluyendo además desde aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,5.

Aunque el tamaño de ración para la emulsión nutricional puede variar dependiendo de una serie de variables, el tamaño de ración típico es generalmente de al menos aproximadamente 1 ml, o incluso al menos aproximadamente 2 ml, o incluso al menos aproximadamente 5 ml, o incluso al menos aproximadamente 10 ml, o incluso al menos aproximadamente 25 ml, incluyendo intervalos de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 300 ml, incluyendo de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 250 ml, e incluyendo de aproximadamente 10 ml de aproximadamente 240 ml.

Sólidos nutricionales

Los sólidos nutricionales pueden estar en cualquier forma sólida, pero normalmente están en forma de composiciones particuladas fluidas o sustancialmente fluidas, e incluirán HMB, glutamina y arginina como se detalla en el presente documento. Las formas de producto sólido nutricionales particularmente adecuadas incluyen composiciones en polvo secadas por pulverización, aglomeradas y/o combinadas en seco. Las composiciones pueden aglomerarse fácilmente y medirse con una cuchara u otro dispositivo similar, o envasarse en paquetes de dosis única o múltiple, y pueden reconstituirse fácilmente por el usuario pretendido con un líquido acuoso adecuado, normalmente agua, formando una composición nutricional para uso oral o entérico inmediato. En este contexto, uso "inmediato" significa generalmente al cabo de aproximadamente 48 horas, lo más típicamente al cabo de aproximadamente 24 horas, preferiblemente justo después de la reconstitución.

Los polvos nutricionales pueden reconstituirse con agua previamente al uso a una densidad calórica adaptada a las necesidades nutricionales del usuario final, aunque en la mayoría de casos los polvos se reconstituyen con agua formando composiciones que comprenden al menos 19 kcal/fl oz (660 kcal/l), más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) a aproximadamente 25 kcal/fl oz (820 kcal/l), incluso más típicamente de aproximadamente 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/l) a aproximadamente 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/l). Generalmente, las leches de 22-24 kcal/fl oz se usan más comúnmente en lactantes prematuros o de bajo peso en el nacimiento, y las leches de 20-21 kcal/fl oz (675-680 a 700 kcal/l) se usan más a menudo en lactantes a término. En algunas realizaciones, el polvo reconstituido puede tener una densidad calórica de aproximadamente 50-100 kcal/l a aproximadamente 660 kcal/l, incluyendo de aproximadamente 150 kcal/l a aproximadamente 500 kcal/l. En algunas realizaciones específicas, el polvo reconstituido puede tener una densidad calórica de 25, o 50, o 75, o 100 kcal/l.

Otros sólidos nutricionales incluyen bocados nutricionales (por ejemplo, una pluralidad de formas de dosis de producto dietético más pequeñas en un envase único), y barras nutritivas (snack o sustitución de comida) como se conoce en la técnica de la nutrición. En una realización particularmente deseable, el compuesto nutricional incluye HMB, glutamina, y arginina en forma en polvo en un paquete de dosis único que puede mezclarse con agua, u otro líquido (por ejemplo, zumo, té, etc.), y consumirse.

Beta-hidroxi-beta-metilbutírico (HMB)

Los compuestos nutricionales comprenden HMB, lo que significa que los compuestos se formulan con la adición de HMB, más típicamente como monohidrato de calcio, o se preparan para que contengan HMB en el producto acabado. Cualquier fuente de HMB es adecuada para su uso en la presente divulgación siempre que el producto acabado contenga HMB, aunque dicha fuente es preferiblemente HMB de calcio y más típicamente se añade como tal a los productos nutricionales durante la formulación.

Aunque el monohidrato HMB de calcio es la fuente preferida de HMB para su uso en la presente divulgación, otras fuentes adecuadas pueden incluir HMB como un ácido libre, una sal, una sal anhidra, un éster, una lactona, u otras formas de producto que proporcionan una forma bio-disponible de HMB a partir del producto nutricional. Ejemplos no limitantes de sales de HMB adecuadas para su uso en la presente divulgación incluyen sales HMB, hidratadas o anhidras, de sodio, potasio, magnesio, cromo, calcio u otra forma de sal no tóxica. El monohidrato HMB de calcio es el preferido y está disponible comercialmente de Technical Sourcing International (TSI) (Salt Lake City, Utah) y de Lonza Group Ltd. (Basilea, Suiza).

10 Cuando el producto nutricional es un líquido, la concentración de HMB en el líquido puede ser de hasta el 15%, incluyendo desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10%, incluyendo desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 8%, y también incluyendo desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 7%, y también incluyendo desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5%, y también incluyendo desde aproximadamente el 0,3% hasta aproximadamente el 3%, y también incluyendo desde aproximadamente el 0,4% hasta aproximadamente el 1,5%, por peso de la composición líquida. En una realización específica, el HMB
15 está presente en la composición líquida en una cantidad desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,5% por peso del líquido nutricional.

20 Cuando el producto nutricional es un sólido o un polvo, la concentración de HMB en el sólido o polvo puede ser de hasta el 15%, incluyendo desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10%, y también incluyendo desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 2%, y también incluyendo desde aproximadamente el 0,2% hasta aproximadamente el 5%, y también incluyendo desde aproximadamente el 0,3% hasta aproximadamente el 3%, y también incluyendo desde aproximadamente el 0,4% hasta aproximadamente el 1,5%, por peso de la composición sólida o en polvo. En una realización específica, el HMB está presente en la composición sólida o en polvo en una cantidad desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,5% por peso del líquido
25 nutricional. En otra realización específica, el HMB está presente en el compuesto de sólido o polvo en una cantidad de desde aproximadamente el 3,0% hasta aproximadamente el 7,0%, incluyendo desde aproximadamente el 3,0% hasta aproximadamente el 6,5%, e incluyendo desde aproximadamente el 3,0% hasta aproximadamente el 6,0% por peso del sólido o polvo nutricional. En otra realización específica, el HMB está presente en el sólido o polvo nutricional en una cantidad de desde aproximadamente el 3,0% hasta aproximadamente el 6,7%, incluyendo desde
30 aproximadamente el 3,5% hasta aproximadamente el 6,7% y también incluyendo desde aproximadamente el 4,0% hasta aproximadamente el 6,7%, y también incluyendo desde aproximadamente el 4,5% hasta aproximadamente el 6,7%, y también incluyendo desde aproximadamente el 5,0% hasta aproximadamente el 6,7%, y también incluyendo desde aproximadamente el 6,7% por peso del sólido o polvo nutricional.

35 Los compuestos nutricionales se formulan con suficiente HMB para permitir que el paciente diabético que recibe el compuesto nutricional reciba una cantidad suficiente de HMB diariamente para promover la cicatrización de las úlceras diabéticas, incluyendo las úlceras de pie diabético. En algunas realizaciones, el paciente diabético tendrá una ingesta diaria de HMB de desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 gramos, incluyendo desde aproximadamente 2,0 hasta aproximadamente 9,0 gramos, incluyendo desde aproximadamente 2,0 hasta
40 aproximadamente 8,0 gramos, incluyendo desde aproximadamente 2,0 hasta aproximadamente 7,0 gramos, incluyendo desde aproximadamente 2,0 hasta aproximadamente 6,0 gramos, incluyendo desde aproximadamente 2,0 hasta aproximadamente 5,0 gramos, incluyendo desde aproximadamente 2,0 gramos hasta aproximadamente 4,0 gramos, e incluyendo desde aproximadamente 2,0 gramos hasta aproximadamente 3,0 gramos. En una realización específica, el paciente diabético recibe aproximadamente 2,4 gramos por día de HMB. En otra realización
45 específica, el paciente diabético recibe aproximadamente 1,2 gramos por día de HMB.

Aminoácidos glutamina y arginina

Además del HMB descrito anteriormente, los compuestos nutricionales descritos en el presente documento para su
50 uso por el paciente diabético incluyen los aminoácidos glutamina y arginina. Cualquier fuente de glutamina y arginina que proporciona las cantidades deseadas de aminoácidos en los compuestos nutricionales es aceptable, aunque es generalmente deseable que la glutamina y la arginina estén presentes en los compuestos nutricionales como aminoácidos libres en la configuración L o D, con las formas L-glutamina y L-arginina siendo particularmente deseables. La cantidad de glutamina y arginina presentes en los compuestos nutricionales de la presente
55 divulgación puede ser la misma cantidad o cantidades diferentes. También pueden añadirse aminoácidos adicionales a los compuestos nutricionales de la presente divulgación.

Cuando el producto nutricional es un líquido, las concentraciones de glutamina y arginina, independientemente, en el líquido pueden variar hasta un 45%, incluyendo desde aproximadamente el 5,0% hasta aproximadamente el 45%,
60 incluyendo desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 45%, y también incluyendo desde

aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 42%, por peso de la composición líquida. En algunas realizaciones, la cantidad de glutamina y la cantidad de arginina, independientemente, puede estar desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 45%, y también incluyendo desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40%, y también incluyendo desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35%, y también incluyendo desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 32%, por peso del compuesto líquido. En una realización específica, la glutamina está presente en una cantidad de aproximadamente el 32% y la arginina está presente en una cantidad de aproximadamente el 31% por peso del compuesto líquido.

Cuando el producto nutricional es un sólido o un polvo, la concentración de glutamina y arginina, independientemente, en el sólido o polvo puede ser de hasta el 45%, incluyendo desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 45%, y también incluyendo desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 45%, y también incluyendo desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 45%, y también incluyendo desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 45%, y también incluyendo desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 40%, por peso de la composición sólida o en polvo. En una realización específica, la concentración de glutamina y arginina, independientemente, en el sólido o polvo es desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40%, incluyendo desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35%, e incluyendo desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 35%, e incluyendo desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 34%, e incluyendo desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 33%, e incluyendo desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 32%, por peso del sólido o polvo nutricional. En una realización específica, la glutamina está presente en el sólido o polvo nutricional en una cantidad de aproximadamente el 32%, y la arginina está presente en una cantidad de aproximadamente el 31% por peso del sólido o polvo nutricional.

Los compuestos nutricionales se formulan con suficiente glutamina y arginina para permitir que el paciente diabético que recibe el compuesto nutricional reciba una cantidad suficiente de glutamina y arginina diariamente para promover la cicatrización de las úlceras diabéticas, incluyendo las úlceras de pie diabético. En algunas realizaciones, el paciente diabético tendrá una ingesta diaria de glutamina y arginina, independientemente, de desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20 gramos, incluyendo desde aproximadamente 2,0 hasta aproximadamente 20 gramos, incluyendo desde aproximadamente 3,0 hasta aproximadamente 20 gramos, incluyendo desde aproximadamente 4,0 hasta aproximadamente 20 gramos, incluyendo desde aproximadamente 5,0 hasta aproximadamente 20 gramos, incluyendo desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 20 gramos, incluyendo desde aproximadamente 10 gramos hasta aproximadamente 15 gramos, e incluyendo desde aproximadamente 10 gramos hasta aproximadamente 14 gramos. En una realización específica, el paciente diabético recibe aproximadamente 14 gramos por día de glutamina y aproximadamente 14 gramos por día de arginina.

En una realización específica de la presente divulgación, el compuesto nutricional es un compuesto nutricional en polvo que incluye desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% por peso de arginina, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% por peso de glutamina, y desde aproximadamente el 3,0% hasta aproximadamente el 7,0% por peso de HMB de calcio. En otra realización específica de la presente divulgación, el compuesto nutricional es un compuesto nutricional en polvo que incluye aproximadamente el 31% por peso de arginina, aproximadamente el 32% por peso de glutamina y aproximadamente el 6,7% por peso de HMB de calcio.

En otra realización específica, el compuesto nutricional proporciona al paciente diabético desde aproximadamente 10 a aproximadamente 15 gramos por día de glutamina, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 gramos por día de arginina, y desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 gramos por día de HMB. En otra realización específica, el compuesto nutricional proporciona al paciente diabético aproximadamente 14 gramos por día de arginina, aproximadamente 14 gramos por día de glutamina, y aproximadamente 2,4 gramos por día de HMB.

Macronutrientes

Los compuestos nutricionales de la presente divulgación pueden opcionalmente en algunas realizaciones comprender además uno o más macronutrientes opcionales además del HMB, glutamina y arginina descritos en el presente documento. Los macronutrientes opcionales incluyen proteínas, grasas, carbohidratos y combinaciones de los mismos.

Los macronutrientes adecuados para su uso en el presente documento incluyen cualquier proteína, grasa o carbohidratos o fuente de los mismos que sean conocidos o sean adecuados para su uso en un compuesto nutricional oral, siempre que el macronutriente opcional sea seguro y efectivo para la administración por vía oral y

sea compatible con los otros ingredientes en el compuesto nutricional.

En algunas realizaciones, las concentraciones de carbohidratos más típicamente varían desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 40%, incluyendo desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 35%,
 5 incluyendo desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 30%, incluyendo desde el 7% hasta aproximadamente el 30%, incluyendo desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 30%, incluyendo desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 25%, por peso del compuesto nutricional; las concentraciones de grasa más típicamente varían desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 30%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 25%, incluyendo desde aproximadamente el 0,5% hasta
 10 aproximadamente el 20%, incluyendo desde aproximadamente el 0,75% hasta aproximadamente el 20%, incluyendo desde el 1% hasta aproximadamente el 15%, incluyendo desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10%, y también incluyendo desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 5%, por peso del compuesto nutricional; y las concentraciones de proteínas más típicamente varían desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 85%, incluyendo desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 75%, incluyendo
 15 desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 70%, incluyendo desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 60%, incluyendo desde aproximadamente el 7% hasta aproximadamente el 50%, y también incluyendo desde aproximadamente el 8% hasta aproximadamente el 32% por peso del compuesto nutricional.

La concentración o cantidad de grasa, carbohidratos y proteínas opcionales en el compuesto nutricional pueden
 20 variar considerablemente dependiendo de la forma particular del producto (por ejemplo, barras u otras formas de dosificación sólidas, leche o líquidos basados en soja u otras bebidas transparentes, polvos reconstituibles, etc.), y las otras diferentes formulaciones y necesidades dietéticas objetivas. En algunas realizaciones, estos macronutrientes opcionales pueden formularse dentro de cualquiera de los intervalos realizados descritos en las siguientes tablas.

25

Nutriente (% de calorías totales)	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo C
Carbohidrato	0-100	10-70	40-50
Grasa	0-100	20-65	35-55
Proteína	0-100	5-40	15-25
Cada valor numérico precedido por el término "aproximadamente"			
Nutriente (wt% composición)	Ejemplo D	Ejemplo E	Ejemplo F
Carbohidrato	0-98	1-50	10-30
Grasa	0-98	1-30	3-15
Proteína	0-98	1-30	2-10
Cada valor numérico precedido por el término "aproximadamente"			

Carbohidratos

30 Los carbohidratos opcionales adecuados para su uso en los compuestos nutricionales pueden ser simples, complejos o variaciones o combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de carbohidratos adecuados incluyen almidón o almidón de maíz hidrolizado o modificado, maltodextrina, isomaltulosa, sucromalt, polímeros de glucosa, sacarosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, carbohidratos derivados del arroz, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, miel, alcoholes de azúcar (por ejemplo, maltitol, eritritol,
 35 sorbitol), y combinaciones de los mismos.

Los carbohidratos opcionales adecuados para su uso en la presente divulgación también incluyen fibra soluble alimentaria, ejemplos no limitantes de la cual incluyen goma arábica, fructooligosacárido (FOS), carboximetilcelulosa de sodio, goma guar, pectina de cítricos, metoxilo pectina, glucanos de avena y cebada, carragenano, psilio, y
 40 combinaciones de los mismos. La fibra alimentaria no soluble también es adecuada como fuente de carbohidrato en la presente divulgación, ejemplos no limitantes de la cual incluyen fibra de cáscara de avena, fibra de cáscara de guisante, fibra de cáscara de soja, fibra de cotiledón de soja, fibra de remolacha azucarera, celulosa, salvado de maíz, y combinaciones de los mismos.

45 Proteína

Las proteínas opcionales adecuadas para su uso en los compuestos nutricionales incluyen proteínas o fuentes de proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas, y pueden derivarse de cualquier fuente conocida o adecuada como leche (por ejemplo, caseína, suero), animal (por ejemplo, carne, pescado, albumen de huevo), cereal (por ejemplo, arroz, maíz), verduras (por ejemplo, soja, guisante, patata), o combinaciones de los mismos.

- 5 Las proteínas para su uso en la presente divulgación también pueden incluir, o sustituirse completa o parcialmente por, aminoácidos libres para su uso en productos nutricionales, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen L-triptófano, L-glutamina, L-tirosina, L-cisteína, taurina, L-arginina, L-carnitina, y combinaciones de los mismos.

Grasas

10

Las grasas opcionales para su uso en los compuestos nutricionales incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo rico en oleico, aceite de cártamo rico en CLA, aceite TCM (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol alto oleico, aceite de palma y aceites de grano de palma, oleína de palma, aceite de colza, aceite linaza, aceite de borraja, aceite de semilla de algodón, aceite de onagra, aceite de semilla de grosella negra, fuentes de aceite transgénico, aceites fúngico, aceites marinos (por ejemplo, atún, sardina), etcétera.

15

Ingredientes opcionales

- 20 Los compuestos nutricionales pueden además comprender otros ingredientes opcionales que pueden modificar las características físicas, nutricionales, químicas, hedónicas o de procesamiento de los productos o servir como componentes farmacéuticos o adicionales cuando se utilizan en una población objetivo. Muchos de tales ingredientes opcionales son conocidos o adecuados para su uso en otros productos nutricionales y pueden usarse también en los compuestos nutricionales descritos en el presente documento, siempre que dichos ingredientes
- 25 opcionales sean seguros y efectivo para su administración por vía oral y sean compatibles con los ingredientes esenciales y otros ingredientes del compuesto.

Ejemplos no limitantes de dichos ingredientes opcionales incluyen conservantes, antioxidantes, reguladores, activos farmacológicos, edulcorantes, colorantes, prebióticos, aromas, ajustadores del pH, ácido cítrico, mejoradores del

30

sabor, agentes espesantes y estabilizadores, agentes emulsificantes, lubricantes, y combinaciones de los mismos.

Los compuestos nutricionales pueden además incluir uno o más minerales, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen fósforo, sodio, cloro, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, yodo, calcio, potasio, cromo, molibdeno,

35

Los compuestos nutricionales pueden además incluir una o más vitaminas, ejemplos no limitantes de las cuales incluyen carotenoides (por ejemplo, beta-caroteno, ceaxantina, luteína, licopeno), biotina, colina, inositol, ácido fólico, ácido pantoténico, colina, vitamina A, tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), niacina (vitamina B3), piridoxina (vitamina B6), cianocobalamina (vitamina B12), ácido ascórbico (vitamina C), vitamina D, vitamina E,

40

vitamina K, y varias sales, ésteres, u otros derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos.

En una realización específica de la presente divulgación, el compuesto nutricional incluye L-Glutamina, L-Arginina, HMB de calcio, ácido cítrico, un aroma, aspartamo, triglicéridos de cadena media, acesulfamo K, y colorante artificial.

45 Métodos de fabricación

Los compuestos nutricionales pueden prepararse mediante cualquier técnica de fabricación conocida o efectiva para preparar la forma de producto seleccionada. Son conocidas muchas de dichas técnicas para cualquier forma de producto dada como líquidos nutricionales y polvos nutricionales y pueden aplicarse fácilmente por aquellos expertos

50

en las técnicas de la nutrición y la formulación a los productos nutricionales descritos en la presente divulgación.

Los líquidos nutricionales líquidos, basados en leche o soja, por ejemplo, pueden prepararse formando primero una mezcla de aceite y fibra que contiene todos los aceites de la fórmula, cualquier emulsionante, fibra y vitaminas solubles en grasa. Las soluciones adicionales (típicamente soluciones con un carbohidrato y dos proteínas) se preparan por separado mezclando el carbohidrato y los minerales juntos y la proteína en agua. En una realización, el

55

HMB y los aminoácidos se añaden a la solución de carbohidrato. Las soluciones luego se mezclan juntas con la mezcla de aceite. La mezcla resultante se homogeniza, se procesa por calor, se estandariza con cualquier vitamina soluble en agua, se le da sabor y el líquido finalmente se esteriliza o llena asépticamente o se seca para producir un polvo. Otras técnicas de fabricación, incluyendo la combinación en seco y el mezclado en seco también pueden

60

utilizarse para formar un compuesto nutricional en polvo que incluya HMB, glutamina y arginina.

Los compuestos de la presente divulgación también pueden fabricarse por otras técnicas conocidas o adecuadas no descritas específicamente en el presente documento sin apartarse del espíritu y alcance de la presente divulgación. Las presentes realizaciones, por tanto, se deben considerar en todos los aspectos como ilustrativas y no restrictivas y que todos los cambios y equivalentes también entran en la descripción de la presente divulgación.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas y/o características de los productos nutricionales de la presente divulgación. Los ejemplos se dan únicamente con el fin de ilustración y no han de considerarse como limitaciones de la presente divulgación, ya que son posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse del espíritu y alcance de la divulgación.

El compuesto nutricional ejemplificado se prepara de acuerdo con los métodos de fabricación bien conocidos en el sector de la nutrición para preparar emulsiones y polvos nutricionales. La presente divulgación cuenta con los siguientes elementos:

1. Un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético que tiene un nivel de albumina menor o igual a 4 g/dL, el método comprende administrar al individuo un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina. 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la úlcera diabética es una úlcera de pie diabético. 3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto nutricional proporciona al individuo desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 gramos al día de arginina, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 gramos al día de glutamina, y desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 gramos al día de beta-hidroxi-beta-metilbutírico. 4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto nutricional proporciona al individuo desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 gramos al día de arginina, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 gramos al día de glutamina, y desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 gramos al día de beta-hidroxi-beta-metilbutírico. 5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto nutricional proporciona al individuo aproximadamente 14 gramos al día de arginina, aproximadamente 14 gramos al día de glutamina, y aproximadamente 2,4 gramos al día de beta-hidroxi-beta-metilbutírico. 6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto nutricional comprende desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% por peso de arginina, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% por peso de glutamina, y desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% por peso de beta-hidroxi-beta-metilbutírico de calcio. 7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto nutricional comprende desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% por peso de arginina, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% por peso de glutamina, y desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 7% por peso de beta-hidroxi-beta-metilbutírico de calcio. 8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto nutricional comprende aproximadamente el 31% por peso de arginina, aproximadamente el 32% por peso de glutamina y aproximadamente el 6,7% por peso de beta-hidroxi-beta-metilbutírico de calcio. 9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto nutricional además comprende al menos un edulcorante. 10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde el edulcorante es sacarosa. 11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto nutricional se administra al individuo durante un periodo de al menos 6 semanas. 12. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto nutricional se administra al individuo durante un periodo de aproximadamente 16 semanas. 13. Un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético que tiene un Índice tobillo-brazo de menos de 1, el método comprende administrar al individuo un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina. 14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde la úlcera diabética es una úlcera de pie diabético. 15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto nutricional proporciona al individuo desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 gramos al día de arginina, desde aproximadamente 5,0 hasta aproximadamente 20 gramos al día de glutamina, y desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 gramos al día de beta-hidroxi-beta-metilbutírico. 16. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto nutricional proporciona al individuo desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 gramos al día de arginina, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 gramos al día de glutamina, y desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 gramos al día de beta-hidroxi-beta-metilbutírico. 17. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto nutricional proporciona al individuo aproximadamente 14 gramos al día de arginina, aproximadamente 14 gramos al día de glutamina, y aproximadamente 2,4 gramos al día de beta-hidroxi-beta-metilbutírico. 18. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto nutricional comprende desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% por peso de arginina, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% por peso de glutamina, y desde aproximadamente el 1,0% hasta

aproximadamente el 10% por peso de beta-hidroxi-beta-metilbútrico de calcio. 19. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto nutricional comprende desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% por peso de arginina, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% por peso de glutamina, y desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 7% por peso de beta-hidroxi-beta-metilbútrico de calcio. 20. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto nutricional comprende aproximadamente el 31% por peso de arginina, aproximadamente el 32% por peso de glutamina y aproximadamente el 6,7% por peso de beta-hidroxi-beta-metilbútrico de calcio. 21. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto nutricional además comprende al menos un edulcorante. 22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, donde el edulcorante es sacarosa. 23. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto nutricional se administra al individuo durante un periodo de al menos 6 semanas. 24. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto nutricional se administra al individuo durante un periodo de aproximadamente 16 semanas. 25. Un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético que tiene un nivel de albumina menor o igual a 4 g/dL, y un Índice tobillo-brazo de menos de 1, el método comprende administrar al individuo un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbútrico, arginina y glutamina. 26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, donde la úlcera diabética es una úlcera de pie diabético. 27. El método de acuerdo con la reivindicación 25, donde el compuesto nutricional proporciona al individuo desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 gramos al día de arginina, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 gramos al día de glutamina, y desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 gramos al día de beta-hidroxi-beta-metilbútrico. 28. El método de acuerdo con la reivindicación 25, donde el compuesto nutricional proporciona al individuo desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 gramos al día de arginina, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 gramos al día de glutamina, y desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 gramos al día de beta-hidroxi-beta-metilbútrico. 29. El método de acuerdo con la reivindicación 25, donde el compuesto nutricional proporciona al individuo aproximadamente 14 gramos al día de arginina, aproximadamente 14 gramos al día de glutamina, y aproximadamente 2,4 gramos al día de beta-hidroxi-beta-metilbútrico. 30. El método de acuerdo con la reivindicación 25, donde el compuesto nutricional comprende desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% por peso de arginina, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% por peso de glutamina, y desde aproximadamente el 1,0% hasta aproximadamente el 10% por peso de beta-hidroxi-beta-metilbútrico de calcio. 31. El método de acuerdo con la reivindicación 25, donde el compuesto nutricional comprende desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% por peso de arginina, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% por peso de glutamina, y desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 7% por peso de beta-hidroxi-beta-metilbútrico de calcio. 32. El método de acuerdo con la reivindicación 25, donde el compuesto nutricional comprende aproximadamente el 31% por peso de arginina, aproximadamente el 32% por peso de glutamina y aproximadamente el 6,7% por peso de beta-hidroxi-beta-metilbútrico de calcio. 33. El método de acuerdo con la reivindicación 25, donde el compuesto nutricional además comprende al menos un edulcorante. 34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, donde el edulcorante es sacarosa. 35. El método de acuerdo con la reivindicación 25, donde el compuesto nutricional se administra al individuo durante un periodo de al menos 6 semanas. 36. El método de acuerdo con la reivindicación 25, donde el compuesto nutricional se administra al individuo durante un periodo de aproximadamente 16 semanas. 37. Un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético malnutrido, el método comprende administrar al paciente diabético malnutrido un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbútrico, arginina y glutamina. 38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, donde el paciente diabético tiene un nivel de albúmina sérica menor o igual a 4 g/dL. 39. Un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético que tiene un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores, el método comprende administrar al individuo un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbútrico, arginina y glutamina. 40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, donde el paciente diabético tiene un Índice tobillo-brazo menor de 1. 41. Un método para promover la cicatrización de una úlcera diabética en un paciente diabético malnutrido que tiene un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores, el método comprende administrar al individuo un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbútrico, arginina y glutamina. 42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, donde el paciente diabético tiene un nivel de albúmina sérica menor o igual a 4 g/dL y un Índice tobillo-brazo de menos de 1.

Ejemplo 1

En este Ejemplo, se evaluó el efecto de administrar el compuesto nutricional que incluye HMB de calcio, arginina y glutamina a sujetos diabéticos con úlceras de pie diabético.

Un total de 270 sujetos diabéticos de tipo 1 o tipo 2 bajo tratamiento farmacológico para el control glucémico y que tenían al menos una úlcera de pie diabético de etapa 1A presente durante al menos 30 días pero menos de 12

meses se distribuyeron al azar en dos grupos. Un grupo recibió un suplemento nutricional ("Suplemento de prueba") incluyendo HMB (como HMB de calcio), arginina y glutamina y el otro grupo recibió un suplemento nutricional de control de respuesta glucémica baja similar calóricamente ("Suplemento de control") que no incluía HMB, arginina y glutamina. Cada sujeto consumió dos envases de bebida al día que incluían el Suplemento de prueba o el

5 Suplemento de control. Los suplementos de Prueba y de Control se prepararon mezclando un envase de bebida con 8 onzas de fluido de agua y se administraron oralmente dos veces al día a los sujetos durante la duración del estudio de 16 semanas. Se recomendó administrar los suplementos nutricionales con una comida. Los macronutrientes del Suplemento de prueba que contenía HMB, glutamina y arginina y el Suplemento de control se indican en la siguiente Tabla.

10

Composición de los suplementos nutricionales (por envase de bebida)		
Nutriente	Suplemento de prueba	Suplemento de control
Energía, kcal	79*	88
Aminoácidos		
L-Arginina, g	7	0
L-Glutamina, g	7	0
Carbohidratos, g	7,7	22,01**
Azúcares, g	1	19
1,5 g de HMB de calcio proporciona	1,2 g de HMB	0
• Los carbohidratos y el HMB contribuyen 23 kcal; los aminoácidos contribuyen 56 kcal. □ • •89,5% de isomaltulosa, 0,5% de ácido cítrico, 4% de sacarosa, 6% de polvo de zumo de naranja.		

Cada uno de los sujetos diabéticos que tomaron el Suplemento de prueba ingirieron 2,4 gramos de HMB al día, 14 gramos de glutamina al día, y 14 gramos de arginina al día. Cada uno de los sujetos diabéticos que tomaron el

15 Suplemento de control no ingirieron HMB, glutamina o arginina con el suplemento.

15

Al final de las 16 semanas, se evaluó la cicatrización de las úlceras diabéticas analizando el cierre total de la herida y el tiempo que tardó en completarse la cicatrización. Al inicio (al comienzo de las 16 semanas, o la Visita 1), no había diferencias entre los sujetos que recibieron el Suplemento de prueba y aquellos que recibieron el Suplemento de control. Además, en general, no había diferencias entre el cierre de la herida de los sujetos (Suplemento de

20 prueba: 64/129 (49,6%) en comparación con el Suplemento de control: 65/141 (46,1%)) o el tiempo que tardó en completarse la cicatrización de la herida en la semana 16.

20

Adicionalmente, la interacción de la albúmina sérica y la suplementación en la cicatrización de la herida se investigó también. En sujetos con niveles iniciales de albúmina sérica de ≤ 4.0 g/dL (n=127), había una proporción

25 significativamente mayor de sujetos con una cicatrización total de la herida a las 16 semanas en los sujetos que recibieron el Suplemento de prueba (31/61 (50,8%)) en comparación con los sujetos que recibieron el Suplemento de control (23/66 (34,9%)). El Suplemento de prueba, sin embargo, no tenía efecto sobre los niveles de albúmina sérica a lo largo del tiempo.

25

Estos datos muestran que el uso de un suplemento nutricional oral que contenga arginina, glutamina y HMB es seguro y mejora significativamente la cicatrización de heridas en úlceras de pie diabético de etapa 1A en sujetos diabéticos que están en riesgo de malnutrición, como determinan los niveles más bajos de albúmina sérica. El efecto se produjo de forma independiente a los cambios en el nivel de albúmina a lo largo del tiempo y fue significativo en

30 comparación con el Suplemento de control.

35

Adicionalmente, la interacción del tobillo-brazo y la suplementación en la cicatrización de la herida se investigó también. En sujetos con niveles iniciales del Índice tobillo-brazo de 1,0 (n=119), había una proporción

35 significativamente mayor de sujetos con una cicatrización total de la herida a las 16 semanas en los sujetos que recibieron el Suplemento de prueba (3/58 (60%)) en comparación con los sujetos que recibieron el Suplemento de

40 control (24/61 (39%)). El Suplemento de prueba, sin embargo, no tenía efecto sobre los niveles del Índice tobillo-brazo a lo largo del tiempo.

40

Estos datos muestran que el uso de un suplemento nutricional oral que contenga arginina, glutamina y HMB es

seguro y mejora significativamente la cicatrización de heridas en úlceras de pie diabético de etapa 1A en sujetos diabéticos que tienen un torrente sanguíneo reducido a las extremidades inferiores como indica el Índice tobillo-brazo. El efecto se produjo de forma independiente a los cambios en el Índice tobillo-brazo a lo largo del tiempo y fue significativo en comparación con el Suplemento de control.

5

Además, en sujetos diabéticos con un Índice tobillo-brazo inicial menor de 1,0 y un nivel de albúmina sérica menor de 4,0 g/dL (n=62), había una proporción significativamente mayor de sujetos diabéticos con una cicatrización total de la herida en los sujetos diabéticos que consumieron el Suplemento de prueba (18/30, 60%), en comparación con el Suplemento de control (11/32, 34,4%). Estos datos muestran que el uso de un compuesto nutricional que incluye

10 HMB, glutamina y arginina es seguro y mejora significativamente la cicatrización de la herida de úlceras de pie diabético de etapa 1A en pacientes diabéticos que están en riesgo de mala perfusión del miembro y malnutrición, como determinan el Índice tobillo-brazo y el nivel de albúmina.

Ejemplo 2

15

El Ejemplo 2 ilustra un compuesto nutricional en polvo adecuado para su uso en la presente divulgación, los ingredientes del cual se enumeran en la siguiente tabla.. Todas las cantidades de ingrediente se enumeran como kg por 1000 kg de compuesto nutricional, a menos que se especifique otra cosa. Este compuesto nutricional en polvo es adecuado para su reconstitución con agua u otro líquido y para su consumo por un paciente diabético para

20 promover la cicatrización de úlceras diabéticas, incluyendo úlceras de pie diabético.

Ingrediente (kg)	Cantidad por 1000 kg
L-Glutamina	320,0000
L-Arginina	307,3900
Ácido cítrico	182,1400
Beta-hidroxi-beta-metilbutírico de calcio	67,4400
Polvo de zumo de naranja	63,8600
Azúcar	37,9062
Aromas naturales	17,0280
Aspartamo	2,1290
Acesulfamo potásico	0,8514
Colorante artificial	0,2554
Triglicéridos de cadena media	1,0000

REIVINDICACIONES

1. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso en el tratamiento de una úlcera diabética en un paciente diabético que tiene un riesgo de malnutrición y/o de reducción del torrente sanguíneo de las extremidades inferiores, donde el riesgo de malnutrición se presenta mediante un nivel de albúmina sérica menor o igual a 4,0 g/dL, y donde la reducción del torrente sanguíneo de las extremidades inferiores se presenta mediante un Índice tobillo-brazo menor de 1.
2. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el tratamiento da como resultado el fomento de la cicatrización de la úlcera diabética.
3. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el tratamiento comprende la administración por vía oral de un compuesto nutricional que comprende beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina.
4. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, donde la úlcera diabética es una úlcera de pie diabético.
5. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, donde se le proporciona al individuo desde aproximadamente 5,0 hasta aproximadamente 20 gramos al día de arginina, desde aproximadamente 5,0 hasta aproximadamente 20 gramos al día de glutamina, y desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 10 gramos al día de beta-hidroxi-beta-metilbutírico.
6. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, donde la combinación comprende desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% por peso de arginina, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% por peso de glutamina, y desde aproximadamente el 1,0% hasta aproximadamente el 10% por peso de beta-hidroxi-beta-metilbutírico de calcio.
7. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, donde la combinación además comprende al menos un edulcorante.
8. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, donde la combinación se administra al individuo durante un periodo de al menos 6 semanas.
9. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paciente diabético tiene un nivel de albúmina sérica menor de 2 g/dL.
10. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paciente diabético tiene un nivel de albúmina sérica entre 2,0 g/dL y 3,0 g/dL.
11. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paciente diabético tiene un Índice tobillo-brazo entre 0,3 y 0,9.
12. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paciente diabético tiene un Índice tobillo-brazo menor a 0,8.
13. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el compuesto nutricional comprende una proteína, un carbohidrato y una grasa.
14. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto nutricional tiene una concentración de proteína entre el 1% al 30%, una concentración de carbohidrato entre el 1% y el 50%, y una concentración de grasa entre el 1% y el 30%.
15. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el compuesto nutricional es un líquido nutricional.
16. La combinación de beta-hidroxi-beta-metilbutírico, arginina y glutamina para su uso de acuerdo con la

reivindicación 15, donde el compuesto nutricional se realiza reconstituyendo un polvo nutricional.