



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 136**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/04** (2006.01)

**A61P 41/00** (2006.01)

**A61K 36/82** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03779907 .9**

86 Fecha de presentación : **13.11.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1572175**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

54

Título: **Formulación administrable por vía gastrointestinal a base de un extracto de té verde y un donante de NO (óxido nítrico).**

30

Prioridad: **09.12.2002 DE 102 57 360**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2007**

73

Titular/es: **Fresenius Kabi Deutschland GmbH**  
**Else-Kroner-Strasse 1**  
**61352 Bad Homburg v.d.H., DE**

72

Inventor/es: **Schneider, Heinz**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

**ES 2 276 136 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**

Formulación administrable por vía gastrointestinal a base de un extracto de té verde y un donante de NO (óxido nítrico).

5 Formulación administrable por vía gastrointestinal y su utilización.

El presente invento se refiere a la utilización de una formulación de medicamento o alimento administrable por vía gastrointestinal, así como a su utilización con el fin de evitar o disminuir el riesgo de complicaciones postoperatorias.

10 En el caso de intervenciones quirúrgicas graves hay que contar frecuentemente con complicaciones postoperatorias. Éstas pueden presentar diferentes síntomas, pero frecuentemente se pueden atribuir a la circunstancia de que el tejido afectado por la operación no es recorrido suficientemente por la sangre. Los denominados fenómenos de isquemia/reperfusión pueden conducir, en el caso de pacientes operados, a estados amenazadores de la vida.

15 Hasta ahora, tales complicaciones eran tratadas principalmente tan sólo cuando éstas ya habían aparecido.

No obstante, ya se han descrito también enfoques, en los cuales un paciente es preparado antes de una operación por administración de formulaciones seleccionadas, con el fin de disminuir el riesgo de la aparición de complicaciones postoperatorias o respectivamente disminuir las repercusiones de tales complicaciones.

20 Así, el documento de patente de los EE.UU. US-A 5.656.608 describe un procedimiento para el tratamiento de la endotoxemia, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un aminoácido seleccionado, tal como glicina, alanina o serina. La adición se efectúa por lo menos tres días antes de la operación.

25 A partir del documento US-A-5.731.290 se conoce un procedimiento para el mejoramiento de la respuesta inmunitaria o de la resistencia frente a infecciones después de intervenciones quirúrgicas, administrándose antes de la operación un aditivo para alimentos. Éste presenta una cantidad, que estimula al sistema inmunitario, de ácidos grasos omega-3 (ácidos grasos altamente insaturados), combinada con L-arginina, L-ornitina o sus compuestos precursores. La administración del aditivo se efectúa durante un período de tiempo de por lo menos tres días antes de la operación.

30 El documento de solicitud de patente internacional WO-A-96/25.861 describe la utilización de glicina o de los compuestos precursores de glicina, alanina y serina, para la preparación de un medicamento o respectivamente de una formulación de alimento destinado a la disminución del contenido en cuanto al factor de necrosis de tumores (TNF, de Tumor Nekrose Faktor) en el caso de pacientes, en los cuales se presentan homeostasis o respectivamente inflamaciones locales. Este documento menciona la posibilidad de la adición a lo largo de un período de tiempo de por lo menos tres días antes de una operación.

35 A partir del documento WO-A-99/62.508 se conoce la utilización de glicina para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un choque hemorrágico. Se describe que es posible una administración preoperatoria.

40 A partir del documento US-A-5.902.829 se describe un procedimiento con el fin de influir sobre la microcirculación en pacientes, en el que se administran, antes de la operación, L-arginina o un compuesto precursor de ella u otro donante de NO (óxido nítrico), que es un substrato de la sintetasa de NO, o respectivamente un compuesto precursor del mismo. La adición se efectúa durante un período de tiempo de por lo menos un día antes de la operación.

45 En el documento US-A-6.013.273 se describe un procedimiento para el tratamiento de un choque endotóxico, que comprende la aportación de una cantidad eficaz de colina. La administración se efectúa durante un período de tiempo de por lo menos un día antes de la operación y por regla general de uno a seis días antes de la operación.

50 Es común a todos estos tratamientos el hecho de que ellos se deben llevar a cabo por lo menos un día, por regla general varios días, antes de una operación. En el caso de pacientes con una necesidad aguda de operarse o en casos de emergencia (p.ej. traumas), con frecuencia el tiempo puesto a disposición no es suficiente, para conseguir con los métodos conocidos un resultado satisfactorio.

55 Partiendo de este estado de la técnica, se pone a disposición con el presente invento una formulación, con la que un paciente puede ser ayudado a breve plazo antes de una operación, con el fin de disminuir el riesgo de la aparición de complicaciones postoperatorias o bien las repercusiones de tales complicaciones.

60 Además, con el presente invento se pone a disposición un agente para la profilaxis de complicaciones postoperatorias, que tiene como objetivo en particular la ayuda a pacientes de casos de emergencia.

65 La formulación puesta a disposición conforme al invento puede pasar a emplearse en aquellos casos en los que solamente queda a disposición un pequeño período de tiempo, por ejemplo de algunas horas; pero naturalmente puede pasar a emplearse también en períodos de tiempo más largos antes de una operación.

## ES 2 276 136 T3

La formulación puesta a disposición conforme al invento contiene, como uno de sus componentes, un extracto de té verde. Ya desde hace mucho tiempo es conocido que un extracto de té verde se puede emplear para el tratamiento de determinadas enfermedades, y que este extracto presenta propiedades antibacterianas.

5 Así, el documento de solicitud de patente japonesa JP-A-73/30.599 describe el empleo de polifenoles procedentes del té verde para la terapia de un cáncer.

A partir de Neuroscience Letters 287 (2000), 191-4 se conoce el efecto protector del (-)-galato de epigallocatequina, que es el componente principal de los polifenoles del té verde, contra daños causados por isquemia/reperfusión en el cerebro.

A partir de Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2002, 283(4): G957-64, es conocido que mediante administración de un extracto de té verde se pueden prevenir daños causados por isquemia/reperfusión en el hígado.

15 El documento JP-A-101248,538 describe una composición destinada a elevar la actividad de las ondas alfa del cerebro, que comprende un extracto de té verde, aminoácidos, vitaminas y azúcares.

A partir del documento de solicitud de patente europea EP-A-1.174.143 se conoce el empleo de un extracto de té verde para su utilización en el caso del tratamiento de un fallo renal inducido por ciclosporinas o ascomicinas. Este documento divulga además unas composiciones, que contienen un extracto de té verde y aminoácidos seleccionados, tales como glicina, L-alanina, L-serina o L-arginina.

En "Chemistry and Applications of Green Tea" [Química y aplicaciones del té verde] (T. Yamamoto y colaboradores) se describe que un extracto de té verde posee un efecto favorable sobre la flora intestinal e influye positivamente sobre el sistema inmunitario.

Además, F. Yang y colaboradores, en J. Nutr., 1998, 128: 2334-2340 "Green Tea polyphenols block endotoxin-induced TNF-production and lethality in a murine model" [Los polifenoles del té verde bloquean la producción de TNF, inducida por endotoxinas y la letalidad en un modelo de murido], describen que unos polifenoles procedentes del té verde presentan propiedades antiinflamatorias y anticancerosas, y que la administración de polifenoles del té verde reduce el contenido de TNF-alfa en el suero.

Se encontró por fin, de manera sorprendente, que mediante administración de una composición que contiene un extracto de té verde y otros componentes seleccionados, tales como aminoácidos o derivados de aminoácidos seleccionados, es posible la ayuda a pacientes de operaciones quirúrgicas, y que con ella se puede disminuir manifiestamente el riesgo de complicaciones postoperatorias y se puede reducir considerablemente en sus repercusiones la evolución de tales complicaciones.

El presente invento se refiere a la utilización de una composición que contiene

a) un extracto de té verde y

b) por lo menos un donante de NO, que es un substrato de la sintetasa de NO y/o por lo menos un compuesto precursor de este donante de NO

45 para la preparación de una formulación destinada a la administración por vía gastrointestinal antes de intervenciones quirúrgicas, con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones postoperatorias o evitar tal riesgo.

Por el concepto de una formulación administrable por vía gastrointestinal, se entiende, dentro del marco de esta memoria descriptiva, una formulación que se puede administrar en cualquier lugar del tracto gastrointestinal. Preferidas formas de administración son la ingestión por vía oral o la aportación mediante una sonda gástrica o una sonda intestinal.

Por una intervención quirúrgica han de entenderse, dentro del marco de esta memoria descriptiva, cualesquiera intervenciones quirúrgicas, pero preferiblemente una intervención quirúrgica electiva o intervenciones quirúrgicas en casos de emergencia.

Ejemplos de intervenciones quirúrgicas electivas son intervenciones gastrointestinales, la cirugía del corazón, la cirugía del cuello y de la nariz, intervenciones abdominales, incluyendo intervenciones abdominales mínimamente invasivas, la cirugía vascular y de las articulaciones o trasplantes.

Ejemplos de intervenciones quirúrgicas en casos de emergencia son intervenciones quirúrgicas de traumas o intervenciones para el saneamiento de un foco séptico.

65 La formulación utilizada conforme al invento se administra preferiblemente unos pocos días antes de una intervención quirúrgica, por ejemplo entre el tercer día antes de la operación y la propia operación. Preferiblemente, la administración se efectúa en el transcurso de las veinticuatro horas antes de la operación, en particular menos de doce

## ES 2 276 136 T3

horas, de manera especialmente preferida menos de seis horas y de manera muy especial menos de tres horas antes de la operación.

5 La formulación utilizada conforme al invento, junto a los componentes a) y b), puede contener, como componente c) opcional, glicina, un compuesto precursor de glicina, preferiblemente en forma de un di- o tripéptido, de las sales fisiológicamente compatibles de los mismos o de sus combinaciones.

10 Junto a los componentes a), b) y eventualmente c), la formulación conforme al invento puede contener todavía otros componentes adicionales, por ejemplo sustancias saboreantes o aromatizantes, así como materiales de carga y relleno (p.ej. agentes organolépticos) y colorantes.

La formulación descrita se administra al paciente por vía gastrointestinal, preferiblemente por vía oral, o mediante una sonda gástrica o respectivamente intestinal.

15 Las formulaciones administrables por vía oral pueden pasar a emplearse por ejemplo en forma de píldoras, tabletas, tabletas con película, tabletas efervescentes (para la preparación de soluciones, emulsiones o suspensiones acuosas), grageas, granulados, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones de tipo acuoso, alcohólico u oleoso.

20 En el caso de la administración mediante una sonda gástrica o respectivamente intestinal, las formulaciones se administran por regla general en forma de soluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones de tipo acuoso, alcohólico u oleoso.

La preparación de las formulaciones puede efectuarse de acuerdo con los procedimientos clásicos conocidos.

25 Para esto, los componentes a), b) y eventualmente c) se llevan, en común con uno o varios materiales de vehículo y/o materiales aditivos galénicos sólidos o líquidos, o sustancias coadyuvantes así como agentes portadores de energía tales como hidratos de carbono, grasas y/o proteínas y, cuando se desea, en combinación con otras sustancias alimenticias con utilidad profiláctica, a una apropiada forma de administración o respectivamente forma de dosificación, que luego se puede utilizar del modo conforme al invento.

Las formulaciones contienen una dosis útil profilácticamente de los componentes a), b) y eventualmente c), que constituyen normalmente de un 0,5 a 90 por ciento en peso de la formulación.

35 Para la producción, por ejemplo, de píldoras, tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura se pueden utilizar lactosa, almidones, por ejemplo un almidón de maíz, o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales. Sustancias de vehículo para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos y aceites naturales o endurecidos. Como materiales de vehículo para la preparación de soluciones o de emulsiones o respectivamente suspensiones o jarabes, se adecuan por ejemplo agua, una solución fisiológica de cloruro de sodio, alcoholes, 40 tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcares invertidos, glucosa, manita y aceites vegetales.

Los componentes a), b) y eventualmente c) pueden también ser liofilizados y los materiales liofilizados obtenidos se pueden utilizar por ejemplo para la preparación de formulaciones para infusión. Como materiales de vehículo para microcápsulas, implantes o varillas se adecuan por ejemplo copolímeros de ácido glicólico y de ácido láctico.

45 Las formulaciones, junto a los componentes a), b) y eventualmente c), pueden contener además materiales de vehículo así como otras sustancias aditivas usuales, por ejemplo materiales de carga y relleno, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes, humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saboreantes o aromatizantes, agentes espesantes, agentes diluyentes, sustancias tamponadoras, además disolventes o solubilizantes o agentes para conseguir un efecto de depósito (de liberación regulada), sales destinadas a la modificación de la presión osmótica, agentes de revestimiento, vitaminas o antioxidantes.

De manera especialmente preferida, las formulaciones pasan a emplearse en la forma de emulsiones, suspensiones, o en particular soluciones, acuosas.

55 La dosificación de los componentes a), b) y eventualmente c), que se han de administrar, depende de cada caso individual y ha de adaptarse, como es usual para obtener una utilidad óptima, a las circunstancias individuales. Así, ella depende del tipo y la magnitud de las complicaciones que son de esperar, así como del sexo, de la edad, del peso y de la capacidad individual de respuesta del ser humano que se ha de tratar, así como de la biodisponibilidad de los componentes administrados profilácticamente.

60 Los contenidos típicos del componente a) varían en el intervalo de 0,01 a 2,0 g, de manera preferida en el intervalo de 0,1 a 1,5 g, en cada caso referido a 1.000 ml de una formulación. Los datos ponderales se refieren a los polifenoles contenidos en el extracto de té verde.

65 Contenidos típicos del componente b) varían en el intervalo de 1 a 150 g, de manera preferida en el intervalo de 0,1 a 30 g, en cada caso referido a 1.000 ml de la formulación.

## ES 2 276 136 T3

Contenidos típicos del componente c) varían en el intervalo de 0,01 a 80 g, de manera preferida en el intervalo de 0,1 a 30 g, en cada caso referido a 1.000 ml de la formulación.

El resto de la formulación se compone preferiblemente de agua.

Las formulaciones tienen usualmente un contenido de energía de menos que 800 kcal, de manera preferida de 100 a 500 kcal, en cada caso referido a 1.000 ml.

No están presentes preferiblemente aditivos ricos en energía, tales como hidratos de carbono y/o grasas y/o proteínas. Con el fin de mejorar el sabor, pueden estar presentes, no obstante, pequeñas cantidades, por ejemplo de 1 a 120 g/1.000 ml, de hidratos de carbono y/o grasas y/o proteínas.

Cantidades típicas del componente a), aportado a lo largo de toda la duración del tratamiento, varían en el intervalo de 5 a 2.000 mg, de manera preferida de 10 a 1.600 mg, referidas al contenido de polifenoles del componente a).

Cantidades típicas del componente b), aportado a lo largo de toda la duración del tratamiento, varían en el intervalo de 0,1 a 50 g, referidas a los aminoácidos libres individuales.

Cantidades típicas del componente c), aportado a lo largo de toda la duración del tratamiento, varían en el intervalo de 0,1 a 40 g, referidas al aminoácido libre.

La formulación se puede administrar en una dosis individual o, en particular en el caso de la aplicación de cantidades mayores, en varias, por ejemplo dos, tres o cuatro, dosis individuales. Eventualmente, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse hacia valores superiores o hacia valores inferiores de la dosis indicada.

Como un extracto de té verde pueden pasar a emplearse extractos arbitrarios y usuales en el comercio. En tal caso puede tratarse de extractos de té verde solubles en agua o solubles en aceites.

El extracto de té verde, empleado conforme al invento, contiene de manera preferida los componentes usualmente contenidos en el té verde. Ejemplos de ellos son aminoácidos, polifenoles, vitaminas, sacáridos, sustancias minerales y cafeína.

Entre los aminoácidos preferidos, que están contenidos en el extracto de té verde, se cuenta la teanina.

Entre los polifenoles preferidos, que están contenidos en el extracto de té verde, se cuentan los derivados de la catequina, es decir (-)-galato de epigallocatequina (EGCg), (-)-epigallocatequina (EGG), (-)-galato de epicatequina (ECg), (+)-galocatequina (GC), (-)-epicatequina (EC) y (+)-catequina (C), así como mezclas de dos o más de estos componentes.

Como base para extractos de té verde, que se han de emplear conforme al invento, se pueden emplear productos obtenibles comercialmente. Ejemplos de estos son los productos Sunphenon 100S, Sunphenon DCF-1, Sunphenon BG, Sunphenon LA-50 y Sunkatol (todos ellos obtenibles de Taiyo Kagaku Corp., Japón).

El extracto de té verde, empleado conforme al invento, se puede obtener por tratamiento de hojas del té verde con agua caliente, por ejemplo a 80 hasta 95°C. En tales casos se emplean por regla general de cinco a diez partes en peso de agua por una parte en peso de hojas de té. La duración de una extracción es usualmente de diez a 40 minutos. Después de haberse efectuado la extracción, se separa por filtración y el material filtrado se concentra en vacío, por ejemplo hasta una cuarta parte del volumen original, o hasta la evaporación total del agua, de manera tal que resulta un polvo. Este material filtrado o respectivamente polvo se puede emplear directamente para la preparación de la formulación conforme al invento.

En vez de esto, se puede emplear también un concentrado. Éste se puede obtener mediante extracción múltiples veces a partir del material filtrado arriba descrito por medio de un apropiado agente de extracción, por ejemplo el éster etílico de ácido acético.

Para esto, el material filtrado o respectivamente el material concentrado, que arriba se ha descrito, se extrae por agitación por ejemplo múltiples veces con un volumen aproximadamente igual del éster etílico de ácido acético, con el fin de extraer los componentes eficaces del té verde. Los extractos reunidos son concentrados en vacío hasta obtener la constancia del peso. El residuo obtenido se puede emplear como componente a).

Para el empleo en la formulación conforme al invento pasa a emplearse un extracto de té verde en forma secada o líquida, por ejemplo en forma de un polvo, de un aceite o de una solución acuosa. De manera preferida, se emplean soluciones acuosas.

De manera preferida, el extracto de té verde empleado contiene teanina y polifenoles, que se derivan de derivados de catequina, en particular los derivados de catequina que arriba se han descrito como preferidos.

## ES 2 276 136 T3

Como donantes de NO, que son un sustrato de la sintetasa de NO, y/o como sus compuestos precursores, se pueden emplear los más diferentes compuestos.

5 Ejemplo de ellos son aminoácidos con una actividad como sustrato de la sintetasa de NO, en particular arginina y glutamina, compuestos precursores de estos aminoácidos, sus sales fisiológicamente compatibles o combinaciones de estos compuestos.

10 Asimismo de manera preferida como donantes de NO, que son sustratos de la sintetasa de NO, se emplean trinitroglicerina, dinitrato de isosorbida, nitroprusiato, aminoguanidina, espermina-NO, espermidina-NO y SIN 1 (3-morfolino-sidnonimina).

15 Por el concepto de compuestos precursores de aminoácidos se entienden los compuestos que contienen el correspondiente aminoácido o sus compuestos precursores, y que mediante actividades metabólicas conducen a la liberación del correspondiente aminoácido.

20 Ejemplos de compuestos precursores de aminoácidos son derivados de los aminoácidos, tales como ésteres, amidas, aminoácidos alquilados en N o respectivamente acilados en N, sales o compuestos precursores cetónicos de los mismos, así como péptidos de cadena corta, tales como di- hasta decapeptidos, preferiblemente tripéptidos, y de manera muy especialmente preferida dipéptidos, que contienen el correspondiente aminoácido. Ejemplos de tripéptidos son X-AS-X', X-X'-AS y X-AS-AS, representando X y X' aminoácidos presentes en la naturaleza y representando AS el correspondiente aminoácido.

Preferiblemente, se emplean derivados de aminoácidos en la forma de tripéptidos y en particular de dipéptidos.

25 Ejemplos de derivados preferidos de la arginina son los dipéptidos Ala-Arg, Arg-Ala, Arg-Gly y Gly-Arg.

Ejemplos de derivados preferidos de la glutamina son los dipéptidos Ala-Gln y Gly-Gln.

30 Ejemplos de derivados preferidos de la glicina son los dipéptidos Ala-Gly, Gly-Ala y Gly-Gly.

Ejemplos de sales fisiológicamente compatibles son fosfatos, citratos, acetatos, malatos, tartratos, fumaratos, lactatos e hidratos.

35 Preferiblemente, se emplean unas composiciones, en las cuales el componente b) es arginina o un compuesto precursor de arginina en forma de un di- o tripéptido.

El siguiente Ejemplo explica el invento sin limitar a éste.

### 40 *Modelo de isquemia-reperfusión*

En cualquier intervención quirúrgica se producen isquemias reversibles de órganos y tejidos, que son causadas por un estrangulamiento provisional de vasos sanguíneos. Tal situación de isquemia puede ser simulada en un modelo de perfusión de hígado de "low-flow, reflow" [reducido flujo, reflujo] en una rata.

45 En este modelo con ratas, el hígado es perfundido a un bajo caudal con el fin de generar en la región hepática pericentral, mediante una aportación disminuida de oxígeno, un defecto local de oxígeno, es decir una anoxia. Si el hígado, a continuación, es reperfundido en caudales normales, se incorpora de nuevo oxígeno en las regiones del hígado que antes eran anóxicas, lo cual conduce entonces a una formación de radicales dependientes del oxígeno y a un correspondiente daño causado por reperfusión. Mediante la muerte celular, causada de esta manera, de muchas 50 células en la región hepática pericentral, se ponen en libertad enzimas fijadas a células, p.ej. lactato-hidrogenasa y transaminasas, y se pueden detectar y cuantificar en el material perfundido.

55 Unas ratas Sprague-Dawley con un peso de 200-250 g se dejan en ayunas durante una noche. Una primera parte de los animales recibe una combinación de un extracto de té verde y L-arginina, aplicada en el estómago (por alimentación forzada con sonda). A un segundo grupo (testigo) se le aplica un volumen idéntico de agua. A continuación, las ratas son aturdidas con fenobarbital y se les abre el abdomen. Una isquemia parcial del hígado es llevada a cabo, siendo estranguladas durante una hora arterias y la vena porta para los tres lóbulos hepáticos superiores (aproximadamente 70% de la masa hepática total). A continuación, el hígado es reperfundido y la herida quirúrgica es cerrada.

60 Un aumento de las transaminasas del suero es medido después de 1,5; 3; 7 y 24 horas.

65 En el grupo testigo, las transaminasas suben después de 7 horas en más de 50 veces, mientras que se observa un aumento significativamente menor de estas actividades enzimáticas en las condiciones de la aplicación de la combinación de un extracto de té verde y L-arginina.

Este efecto demuestra la actividad de la combinación de un extracto de té verde y L-arginina en la prevención de daños causados por isquemia y reperfusión.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de una composición que contiene

5 a) un extracto de té verde y

b) por lo menos un donante de NO, que es un substrato de la sintetasa de NO, y/o de un compuesto precursor de este donante de NO

10 para la preparación de una formulación destinada a la administración gastrointestinal de intervenciones quirúrgicas, con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones postoperatorias o evitar tal riesgo.

15 2. Utilización de una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el donante de NO, que es un substrato de la sintetasa de NO o el precursor de este donante de NO, se selecciona entre el conjunto que consiste en arginina, glutamina, compuestos precursores de estos aminoácidos, trinitroglicerina, dinitrato de isosorbida, nitroprusiato, aminoguanidina, espermina-NO, espermidina-NO y SIN 1 (3-morfolino-sidnonimina), en las sales fisiológicamente compatibles o sus combinaciones.

20 3. Utilización de una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque en el caso de la intervención quirúrgica se trata de una intervención quirúrgica electiva o de una intervención quirúrgica de emergencia.

25 4. Utilización de una composición de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** porque en el caso de la intervención quirúrgica electiva se trata de una intervención gastrointestinal, de una cirugía del corazón, de una cirugía del cuello y de la nariz, de una intervención abdominal, de una cirugía vascular y/o de las articulaciones o de trasplantes.

30 5. Utilización de una composición de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** porque en el caso de la intervención quirúrgica de emergencia se trata de una cirugía de traumas o de intervenciones para el saneamiento de un foco séptico.

35 6. Utilización de una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el extracto de té verde contiene teanina y polifenoles, que se derivan de derivados de catequina.

40 7. Utilización de una composición de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque los derivados de catequina se seleccionan entre el conjunto que consiste en (-)-galato de epigalocatequina (EGCg), (-)-epigalocatequina (EGG), (-)-galato de epicatequina (ECg), (+)-galocatequina (GC), (-)-epicatequina (EC), (+)-catequina (C) y combinaciones de dos o más componentes del mismo.

45 8. Utilización de una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el extracto de té verde empleado se ha obtenido por tratamiento de hojas del té verde con agua caliente.

50 9. Utilización de una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el componente b) es arginina o un compuesto precursor de arginina en forma de un di- o tripéptido.

55 10. Utilización de una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque ésta contiene como componente c) adicionalmente todavía glicina, un compuesto precursor de glicina en forma de un di- o tripéptido, las sales fisiológicamente compatibles del mismo o sus combinaciones.

60 11. Utilización de una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque ésta se encuentra prevista para la administración en menos de veinticuatro horas, preferiblemente menos de doce horas, en particular menos de seis horas, de manera especialmente preferida menos de tres horas, antes de la operación quirúrgica.

55

60

65