



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 111**

51 Int. Cl.:
A23L 1/302 (2006.01)
A23L 1/304 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04740254 .0**
96 Fecha de presentación : **24.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1662908**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Composición y método para facilitar la curación de los huesos.**

30 Prioridad: **05.09.2003 US 657019**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.12.2009

73 Titular/es: **Matthias Rath**
Sourethweg 9
6422 PC Heerlen, NL

72 Inventor/es: **Rath, Matthias;**
Netke, Shirang;
Roomi, Waheed, M.;
Ivanov, Vadim y
Niedzwiecki, Aleksandra

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 330 111 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).

ES 2 330 111 T3

DESCRIPCIÓN

Composición y método para facilitar la curación de los huesos.

5 La presente invención se refiere en general a composiciones nutritivas para facilitar la curación de los huesos y los usos de las mismas.

10 El hueso es un tejido vivo dinámico y se está renovando continuamente mediante la resorción y la deposición de la matriz ósea. La estabilidad del hueso depende del tejido conectivo subyacente. Oxlund H. y col., han mostrado que el colágeno estructurado de manera óptima es más importante para la resistencia ósea que la densidad ósea y su saturación con calcio (Bone 1996; 19:479-84). Se observó un 30% menos de concentración de entrecruzamientos entre las cadenas de colágeno, en el hueso afectado por osteoporosis. Know L. y col., mostraron que la estructura del colágeno y la organización espacial de su red fibrosa, son decisivas para el depósito de minerales y para la capacidad de compactación en el hueso, y que la micro-arquitectura del colágeno determina la resistencia ósea (Bone 1998; 22:181-7). Savvas M. y col., mostraron que una pérdida de colágeno provocada por una desnutrición, es el factor principal para la pérdida de masa ósea (J. Obstetr. Gynecol. 1989; 96:1392-4). En el estudio, las mujeres anoréxicas mostraron una densidad ósea disminuida en un 18% en la columna vertebral y 25% en el fémur. La disminución de la masa ósea se asocia con una disminución del 22% en el colágeno de la piel.

20 El proceso de curación después de una fractura ósea, es un proceso ordenado que implica múltiples fases que incluyen: i) formación del hematoma; ii) formación del callo fibro-cartilaginoso; iii) formación del callo óseo; y iv) remodelación ósea. Durante el proceso de curación, las células pluripotenciales en la cercanía de la fractura ósea se diferencian en osteoblastos y condrocitos. Los osteoblastos originan tejidos osteoides y constituyen las fibras de colágeno. Los condrocitos producen condrocitos hipertróficos que depositan una matriz mineralizada para formar el cartílago calcificado, el cual es remodelado a continuación formando el hueso compacto.

30 A pesar de los avances en las técnicas ortopédicas, la curación de las fracturas óseas es un proceso largo que, con frecuencia requiere semanas o meses. Un paciente padece frecuentemente una grave restricción del movimiento durante varias semanas. Facilitar la curación de huesos y el tratamiento de las fracturas (es decir, reducir el tiempo de curación) podría ser un gran alivio para el paciente. Esto es particularmente deseable en adolescentes debido a que este grupo de personas con esta edad, es el que menos pone en práctica las recomendaciones del médico. Cuando los médicos recomiendan que un adolescente utilice muletas durante un cierto periodo de tiempo, éstos con frecuencia dejan de utilizarlas mucho antes de lo recomendado.

35 El documento de patente de EE.UU. n° 6.258.778 expone un método para mejorar el tratamiento de los huesos y del cartílago, administrando angiotensina y sus análogos. El documento de patente de EE.UU. n° 5.502.074 expone un método para facilitar la curación ósea, utilizando benzotiofenos. No está establecida la seguridad del uso de estos fármacos. Por ejemplo, se conoce que la angiotensina tiene unos potentes efectos cardiovasculares y renales, y su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, puede ser limitado.

40 El documento de patente de EE.UU. n° 6.061.597 expone la aplicación de la estimulación con frecuencia resonante para estimular la curación de una fractura. El documento de patente de EE.UU. n° 6.290.714 expone una terapia con láser a bajo nivel para tratar una fractura ósea. La eficacia de este enfoque no se muestra y requiere visitas a la consulta médica que son costosas y/o un equipo informático. Ninguno de estos métodos se ha comprobado clínicamente.

50 El documento de patente de EE.UU. n° 5.232.709 expone un suplemento nutritivo que tiene una dosis alta de calcio para el tratamiento de la pérdida ósea. La administración a un individuo con un hueso fracturado, de una dosis alta de calcio, podría provocar la mineralización del tejido óseo, en lugar de complementar al colágeno óseo. La mineralización ósea incrementada provoca un endurecimiento adicional del hueso. El hueso afectado se torna más frágil con el tiempo, volviéndose más propenso a fracturas compuestas y con astillamiento bajo presión.

55 Existe una gran necesidad de proporcionar un procedimiento seguro, cómodo, asequible y eficaz para facilitar la curación de huesos (es decir, reducir el tiempo de curación de las fracturas óseas) en seres humanos.

Por tanto, el problema técnico subyacente a la presente invención se debe observar como el suministro de medios y métodos para paliar esta necesidad. Este problema técnico se resuelve mediante las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

60 Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición nutritiva que comprende lisina, prolina ácido ascórbico, cobre y vitamina B₆. La composición nutritiva es adecuada para el uso en humanos y es eficaz para ayudar en la curación de huesos. La composición nutritiva también es adecuada para el uso en animales. Preferentemente, dichos animales son mamíferos, más preferentemente perros, gatos o caballos.

65 Preferentemente, la composición nutritiva contiene 27-34% en peso de lisina, 14-15% en peso de prolina y 42-47% en peso de ácido ascórbico.

ES 2 330 111 T3

Preferentemente, la composición nutritiva se administra oralmente. Preferentemente, la cantidad recomendada es 1.010 mg - 8 gramos de lisina, 560 mg - 4 gramos de prolina, 1.500 mg - 9 gramos de ácido ascórbico, 2 μg - 6 mg de cobre y 0,5 mg - 10 mg de vitamina B₆. Más preferentemente, una cantidad recomendada es 230 mg - 10 gramos de lisina, 120 mg - 5 gramos de prolina, 360 mg - 15 gramos de ácido ascórbico, 1,5 μg - 20 mg de cobre y 0,2 mg - 20 mg de vitamina B₆. Lo más preferible es una cantidad recomendada de 1.010 mg gramos de lisina, 560 mg gramos de prolina, 1.500 mg gramos de ácido ascórbico, 330 μg de cobre y 10 mg de vitamina B₆.

Preferentemente, la composición nutritiva tiene una dosificación diaria (basándose en una persona humana con peso corporal promedio de 72 kg) de 3,2 - 139 mg/kg de lisina, 1,7 - 69,4 mg/kg de prolina, 5 - 208,3 mg/kg de ácido ascórbico, 0,02 - 278 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cobre y 2,78 - 279 mg/kg de vitamina B₆.

Más preferentemente, la composición nutritiva tiene una dosificación diaria de 14 - 111 mg/kg de lisina, 7,8 - 55,6 mg/kg de prolina, 20,8 - 125 mg/kg de ácido ascórbico, 0,03 - 83,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cobre y 6,94 - 139 mg/kg de vitamina B₆.

Lo más preferible, la composición nutritiva tiene una dosificación diaria de 14 mg/kg de lisina, 7,8 mg/kg de prolina, 20,8 mg/kg de ácido ascórbico, 4,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cobre y 139 mg/kg de vitamina B₆.

Preferentemente, la composición nutritiva comprende adicionalmente vitamina A, vitamina D₃, vitamina E, vitamina B₁, vitamina B₂, niacina, ácido fólico, vitamina B₁₂, biotina, ácido pantoténico, calcio, fósforo, magnesio, zinc, selenio, manganeso, cromo, molibdeno, potasio, arginina, cisteína, inositol, carnitina, coenzima Q₁₀ y picnogenol.

Preferentemente, la cantidad recomendada es 67 μg - 100 mg de vitamina A, 0,7 μg - 50 μg de vitamina D₃, 0,7 μg - 50 μg de vitamina E, 1,4 mg - 8 mg de vitamina B₁, 1,4 mg - 8 mg de vitamina B₂, 9 mg - 250 mg de niacina, 18 μg - 500 μg de ácido fólico, 4 μg - 100 μg de vitamina B₁₂, 13 μg - 400 μg de biotina, 8 mg - 100 mg de ácido pantoténico, 7 mg - 40 mg de calcio, 3 mg - 300 mg de fósforo, 40 mg - 200 mg de magnesio, 0,5 mg - 10 mg de zinc, 20 μg - 300 μg de selenio, 0,8 mg - 15 mg de manganeso, 2 μg - 200 μg de cromo, 0,8 μg - 100 μg de molibdeno, 4 mg - 300 mg de potasio, 20 mg - 500 mg de bioflavonoides de la piel de cítricos, 10 mg - 500 mg de arginina, 10 mg - 400 mg de cisteína, 5 mg - 400 mg de inositol, 5 mg - 400 mg de carnitina, 1,6 mg - 70 mg de coenzima Q₁₀ y 1,6 mg - 70 mg de picnogenol.

Más preferentemente, la cantidad recomendada es 166 μg - 50 mg de vitamina A, 1,65 μg - 20 μg de vitamina D₃, 1,65 μg - 20 μg de vitamina E, 3,5 mg - 7 mg de vitamina B₁, 3,5 mg - 7 mg de vitamina B₂, 22,5 mg - 100 mg de niacina, 45 μg - 300 μg de ácido fólico, 10 μg - 50 μg de vitamina B₁₂, 32 μg - 300 μg de biotina, 20 mg - 60 mg de ácido pantoténico, 17 mg - 35 mg de calcio, 7 mg - 100 mg de fósforo, 50 mg - 100 mg de magnesio, 3 mg - 8 mg de zinc, 30 μg - 250 μg de selenio, 1 mg - 3,25 mg de manganeso, 2 μg - 75 μg de cromo, 2 μg - 75 μg de molibdeno, 8 mg - 200 mg de potasio, 50 mg - 250 mg de bioflavonoides de la piel de cítricos, 100 mg - 300 mg de arginina, 80 mg - 200 mg de cisteína, 80 mg - 200 mg de inositol, 80 mg - 200 mg de carnitina, 3 mg - 35 mg de coenzima Q₁₀ y 3 mg - 35 mg de picnogenol.

Lo más preferible, la cantidad recomendada es 333 μg de vitamina A, 3,3 μg de vitamina D₃, 3,3 μg de vitamina E, 7 mg de vitamina B₁, 7 mg de vitamina B₂, 45 mg de niacina, 90 μg de ácido fólico, 20 μg de vitamina B₁₂, 65 μg de biotina, 40 mg de ácido pantoténico, 35 mg de calcio, 15 mg de fósforo, 40 mg de magnesio, 7 mg de zinc, 20 μg de selenio, 1,3 mg de manganeso, 10 μg de cromo, 4 μg de molibdeno, 20 mg de potasio, 100 mg de bioflavonoides de la piel de cítricos, 40 mg de arginina, 35 mg de cisteína, 35 mg de inositol, 35 mg de carnitina, 7 mg de coenzima Q₁₀ y 7 mg de picnogenol.

Preferentemente, la composición nutritiva comprende una dosis diaria (basándose en una persona humana con peso corporal promedio de 72 kg) de 0,9 - 1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina A, 0,01 - 0,694 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina D₃, 0,01 - 0,694 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina E, 19,4 - 111 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁, 19,4 - 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₂, 125 - 3.472 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de niacina, 0,25 - 6,94 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido fólico, 0,05-1,39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁₂, 0,181 - 5,56 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de biotina, 111 - 1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido pantoténico, 97,2 - 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de calcio, 42 - 4.167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fósforo, 555 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de magnesio, 6,9 - 139 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de zinc, 0,28 - 4,17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de selenio, 111 - 208,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de manganeso, 0,03 - 2,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cromo, 0,01 - 1,39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de molibdeno, 55,6 - 4.167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de potasio, 278 - 6.944 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de bioflavonoides de la piel de cítricos, 139 - 6.944 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de arginina, 135 - 5.555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisteína, 69 - 5.555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de inositol, 69 - 5.555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de carnitina, 22,2 - 972 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de coenzima Q₁₀ y 22,2 - 972 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picnogenol.

Más preferentemente, la composición nutritiva comprende una dosis diaria (basándose en una persona humana con peso corporal promedio de 72 kg) de 2,31 - 694 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina A, 0,023 - 0,278 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina D₃, 0,023 - 0,278 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina E, 48,6 - 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁, 48,6 - 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₂, 312,5 - 3.190 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de niacina, 0,6 - 4,17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido fólico, 0,14 - 0,69 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁₂, 0,444 - 4,17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de biotina, 278 - 833 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido pantoténico, 236 - 903 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de calcio, 97,2 - 1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fósforo, 694 - 1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de magnesio, 41,7 - 111 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de zinc, 0,42 - 3,47 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de selenio, 13,9 - 45,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de manganeso, 0,07 - 2,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cromo, 0,03-1,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de molibdeno, 111,1 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de potasio, 694 - 3.472 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de bioflavonoides de la piel de cítricos, 1.389 - 4.167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de arginina, 1.111 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisteína, 1.111 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de inositol, 1.111 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de carnitina, 41,7 - 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de coenzima Q₁₀ y 41,7 - 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picnogenol.

ES 2 330 111 T3

Lo más preferible, la composición nutritiva comprende una dosificación diaria (basándose en una persona humana con peso corporal promedio de 72 kg) de 4,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina A, 0,046 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina D₃, 0,0469 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina E, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₂, 625 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de niacina, 1,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido fólico, 0,27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁₂, 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de biotina, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido pantoténico, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de calcio, 208 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fósforo, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de magnesio, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de zinc, 0,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de selenio, 18,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de manganeso, 0,14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cromo, 0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de molibdeno, 277,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de potasio, 1.389 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de bioflavonoides de la piel de cítricos, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de arginina, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisteína, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de inositol, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de carnitina, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de coenzima Q₁₀ y 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picnogenol; preferentemente 0,01-0,694 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina D₃, 18,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de manganeso, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de arginina, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisteína, 4,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina A, 0,046 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina E, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₂, 0,27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁₂, 625 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de niacina, 1,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido fólico, 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de biotina, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido pantoténico, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de calcio, 208 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fósforo, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de magnesio, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de zinc, 0,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de selenio, 0,14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cromo, 0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de molibdeno, 277,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de potasio, 1.389 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de bioflavonoides de la piel de cítricos, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de inositol, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de carnitina, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de coenzima Q₁₀ y 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picnogenol.

La presente invención proporciona un método para facilitar la curación ósea en un mamífero, que comprende la etapa de administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz de una composición nutritiva que comprende lisina, prolina, ácido ascórbico, cobre y vitamina B₆.

La presente invención proporciona además un método para facilitar la curación ósea en un mamífero que comprende la etapa de administrar a un mamífero que lo requiera una cantidad eficaz de una composición nutritiva que comprende adicionalmente vitamina A, vitamina D₃, vitamina E, vitamina B₁, vitamina B₂, niacina, ácido fólico, vitamina B₁₂, biotina, ácido pantoténico, calcio, fósforo, magnesio, zinc, selenio, manganeso, cromo, molibdeno, potasio, bioflavonoides de la piel de cítricos, arginina, cisteína, inositol, carnitina, coenzima Q₁₀ y picnogenol.

Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

Preferentemente, la composición nutritiva es eficaz para reducir el tiempo de curación de fracturas óseas. Preferentemente, el tiempo de curación se reduce > aproximadamente 5%. Más preferentemente, el tiempo de curación se reduce > aproximadamente 15%. Lo más preferible, el tiempo de curación se reduce > aproximadamente 50%.

De preferencia, la composición nutritiva es eficaz en seres humanos de todas las edades. Preferentemente, la composición nutritiva es adecuada para facilitar la curación ósea en adultos de 31-40 y 41-50 años de edad. La composición nutritiva proporciona una reducción del 37% y 40% en el tiempo de curación, respectivamente. Más preferentemente, la composición nutritiva es eficaz en seres humanos de 10-20 años de edad (es decir, adolescentes), a los que proporciona un 49% de reducción del tiempo de curación.

Preferentemente, la composición nutritiva se puede administrar por vía oral, intravenosa o parenteral.

Tal y como se emplea en esta memoria, la expresión “curación ósea” se refiere a la curación de fracturas óseas. La curación ósea también debe incluir el proceso de reparación del hueso y no debe estar limitada a la curación o a fracturas óseas accidentales. La curación ósea también se refiere a una intervención quirúrgica de los huesos, tal como el reemplazo óseo (p. ej., reemplazo de las articulaciones de la cadera y la rodilla) la implantación ósea (p. ej., implantación dental). Cuando se cura un hueso, la movilidad normal en el sitio del hueso fracturado se restablece y no existe un dolor provocado porque la fractura se someta a tensión o al caminar, y hay un restablecimiento general del funcionamiento eficaz y sin dolor del miembro afectado en el sitio de la fractura.

La expresión “tiempo de curación” se refiere al tiempo transcurrido desde el momento en que tuvo lugar la fractura, hasta el momento de la curación de la fractura. Con respecto a experimentos realizados en los estudios descritos en esta memoria, el tiempo de curación se mide por el tiempo transcurrido desde el momento de la reducción del hueso fracturado hasta que el hueso está curado. “Reducción” se refiere al proceso de alineación de los extremos de un hueso fracturado (p. ej., la tibia) en el lugar de la fractura, en una posición que permita la fusión de los dos extremos del hueso fracturado. “Adolescente” es un ser humano con una edad entre aproximadamente 10 años y aproximadamente 20 años. “Cantidad eficaz” se refiere a una cantidad de la presente composición nutritiva que sea eficaz para reducir el tiempo de curación de la fractura ósea. “Farmacéuticamente aceptable” se refiere a vehículos, diluyentes y excipientes que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y que no son dañinos para su receptor. “% en peso” se refiere al % de un ingrediente específico como una proporción en % del peso total de la composición nutritiva, por ejemplo, 27% en peso de lisina se refiere a una composición nutritiva en la que el 27% del peso total de la composición nutritiva es lisina.

La composición nutritiva presente es adecuada para el uso en un mamífero. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Diferentes grupos de edades de humanos pueden mostrar diferentes velocidades de curación de los huesos. Por ejemplo, un ser humano de edad avanzada puede ser más fácil que sufra una fractura ósea (debido a la descalcificación por osteoporosis) y probablemente tendrá un tiempo de curación más largo. Se ha observado que la composición nutritiva presente es eficaz para facilitar la curación ósea en seres humanos en general; y no está limitada particularmente a un grupo de edad en particular.

ES 2 330 111 T3

La presente invención proporciona una composición nutritiva para facilitar la curación ósea en un ser humano, preferentemente, en personas adolescentes, que comprende la etapa de administrar a un ser humano que requiera tratamiento, una cantidad eficaz de la composición que comprende lisina, prolina, ácido ascórbico, cobre y vitamina B₆. Preferentemente, la composición nutritiva contiene 27-34% en peso de lisina, 42-47% en peso de ácido ascórbico y 14-15% en peso de prolina.

La presente composición nutritiva también contiene lisina y prolina. La lisina y la prolina son constituyentes del colágeno y de las proteínas en el hueso. La lisina y la prolina pueden contribuir a la proliferación con osteoblastos de fosfatasa alcalina, óxido nítrico, factor I de crecimiento similar a insulina y colágeno de tipo I y pueden ser esenciales para la formación adecuada de los huesos.

La lisina puede incluir sales de lisina, tales como hidroxilisina y sales de hidroxilisina. Se recomienda una dosis diaria de 3,2 - 139 mg/kg de lisina. Preferentemente, se utilizan de 14 a 111 mg/kg de lisina; y más preferentemente, se emplean 14 mg/kg de lisina. Para un individuo promedio que pesa 72 kg, la dosificación diaria recomendada de lisina es 230 mg hasta 10 gramos; preferentemente, 1.010 mg hasta 8 gramos; y más preferentemente, 1.010 mg.

La prolina es un aminoácido no esencial. Sin embargo, su síntesis en el cuerpo humano puede estar limitada por ciertos estados. Se ha descrito que la tensión de una fractura disminuye los niveles de aminoácidos no esenciales en el plasma de seres humanos de edad avanzada. En tal caso, una carencia de prolina, si es que hay, un aminoácido semiesencial afectaría adversamente a la curación de la fractura, porque este aminoácido está presente en una gran proporción en el colágeno.

La prolina puede incluir sales de prolina, tales como hidroxiprolina y sales de hidroxiprolina. Se recomienda una dosis diaria de 1,7 - 69,4 mg/kg de prolina. Preferentemente, se emplean 7,8 a 56 mg/kg; y más preferentemente, se emplean 7,8 mg/kg. Para un individuo promedio que pesa 72 kg, la dosificación diaria recomendada de prolina es 120 mg hasta 5 gramos; preferentemente, 560 mg hasta 4 gramos; y lo más preferible, 560 mg.

La composición nutritiva presente, contiene ácido ascórbico. El ácido ascórbico puede favorecer el desarrollo progresivo del fenotipo osteoblasto y facilita la curación ósea y también es necesario para la diferenciación y la proliferación de células osteogénicas y condriogénicas.

El ácido ascórbico y la vitamina C se emplean de forma intercambiable. La expresión ácido ascórbico incluye el ácido ascórbico y sus sales. Preferentemente, el ácido ascórbico que se va a aplicar en relación con la presente invención, es ascorbato de calcio, ascorbato de magnesio o ascorbil-palmitato. Se recomienda una dosis diaria de 5 - 208 mg/kg de ácido ascórbico. Preferentemente, se emplean 20,8 - 125 mg/kg; y más preferentemente, se emplean 20,8 mg/kg. Para un individuo promedio que pesa 72 kg, la dosificación diaria recomendada de prolina es de 360 mg hasta 15 gramos; preferentemente, 1.500 mg hasta 9 gramos; y lo más preferible, 1.500 mg.

La presente invención proporciona además una composición nutritiva que comprende adicionalmente minerales y/o oligoelementos. Los oligoelementos pueden ayudar a catalizar la producción de estas macromoléculas necesarias para la estructura y la función del tejido conjuntivo. Los oligoelementos preferidos de acuerdo con la presente invención son hierro, yodo, cobre, zinc, manganeso, cobalto, molibdeno, selenio, cromo, níquel, estaño, flúor o vanadio.

El cobre, como cofactor de la lisil-oxidasa, es esencial para el entrecruzamiento intramolecular e intermolecular en el colágeno. Se ha observado que una carencia de cobre perjudica la resistencia mecánica del hueso. Se pensaba que una cantidad relativamente elevada de ácido ascórbico, vitamina B₆, L-lisina y L-prolina, junto con cobre, podía tener un efecto acentuado sobre la salud y la función del colágeno óseo, produciendo una marcada diferencia en el tiempo de curación entre los huesos fracturados de un grupo suplementado y un grupo con placebo.

Los compuestos de cobre pueden incluir glicinato de cobre. Se recomienda una dosis diaria de 0,02 a 278 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cobre. Preferentemente, se emplean 0,03 a 83 $\mu\text{g}/\text{kg}$; y más preferentemente, se emplean 4,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Para un individuo promedio que pesa 72 kg, la dosificación diaria recomendada es 1,5 μg hasta 20 mg; preferentemente, 2 μg a 6 mg; y lo más preferible, 330 μg .

La vitamina B₆ tiene importancia en la curación ósea ya que contribuye proporcionando equivalentes reductores necesarios para la mineralización. La carencia de vitamina B₆ causa una disminución marcada de la actividad de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato en la formación ósea perisoteal y en el desarrollo del callo. También causa cambios en el hueso, lo que sugiere un desequilibrio entre osteoblastos y osteoclastos.

Los compuestos con vitamina B₆ pueden incluir HCl de piridosina. Se recomienda una dosis diaria de 2,8 hasta 279 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₆. Preferentemente, se emplean 7 a 139 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₆; y más preferentemente, se emplean 139 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Para un individuo promedio que pesa 72 kg, la dosificación diaria recomendada de vitamina B₆ es 0,2 a 20 mg; preferentemente, 0,5 a 10 mg; y lo más preferible, 10 mg.

Ciertos ingredientes de la composición nutritiva de acuerdo con la invención están presentes en una cantidad elevada. Específicamente, la lisina está presente entre 27-34% en peso (preferentemente 28-33% en peso); la prolina está presente con 14-16% en peso (preferentemente 15-16% en peso); y el ácido ascórbico está presente con 42-47% en peso (preferentemente en 43-46% en peso).

ES 2 330 111 T3

Inesperadamente, se ha observado de acuerdo con la presente invención, que una composición nutritiva tal y como se especifica en esta memoria, facilita de forma eficaz la curación ósea (es decir, reduce el tiempo de curación) de fracturas óseas en seres humanos, particularmente en adolescentes. De forma ventajosa, la administración de la composición nutritiva de la presente invención no facilita solamente la curación ósea de forma eficaz, sino que también mejora el bienestar general, y es rentable.

Una dosificación diaria oral recomendada incluye 3,2 - 139 mg/kg de lisina, 1,7 - 69 mg/kg de prolina, 5 - 208 mg/kg de ácido ascórbico, 2,78 - 279 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₆ y 0,02 - 278 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cobre. Preferentemente, la dosificación oral diaria recomendada es: 14 - 111 mg/kg de lisina, 7,8 - 56 mg/kg de prolina, 20,8 - 125 mg/kg de ácido ascórbico, 6,9 - 139 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₆ y 0,03 - 83 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cobre. Más preferentemente, la dosificación diaria oral recomendada es: 14 mg/kg de lisina, 7,8 mg/kg de prolina, 20,8 mg/kg de ácido ascórbico, 139 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₆ y 4,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cobre. Preferentemente, la composición nutritiva es administrada con 3 comprimidos al día (es decir, un comprimido por la mañana, un comprimido por la tarde y un comprimido por la noche).

Otros componentes dietéticos distintos, tales como: proteínas, calcio, magnesio, zinc, cobre, hierro, flúor y vitaminas D, A y K, son necesarios para un metabolismo óseo normal. Todos esos nutrientes influyen sobre la curación de fracturas, algunos más directamente que otros. Se observó que el trauma de la fractura ósea provocaba una disminución en los niveles de cobre, manganeso y zinc en el hígado, sugiriendo que después de una fractura había una necesidad mayor de estos minerales.

La composición nutritiva presente puede comprender adicionalmente vitamina D₃, manganeso, arginina, cisteína, vitaminas A, E, B₁, B₂, B₁₂, niacina, ácido fólico, biotina, ácido pantoténico, calcio, fósforo, magnesio, zinc, selenio, cromo, molibdeno, potasio, bioflavonoides de la piel de cítricos, inositol, carnitina, coenzima Q₁₀ y picrogenol.

La dosificación particular de la presente composición nutritiva requerida para facilitar la curación ósea (es decir, reducir el tiempo de curación) dependerá de la gravedad del estado médico, la vía de administración y la persona en particular que se está tratando. La composición nutritiva de la presente invención se puede administrar a través de una variedad de vías que incluyen la vía oral, intravenosa o la administración parenteral. Preferentemente, la composición nutritiva está en forma de dosificación unitaria, p. ej., comprimidos o cápsulas. Por tanto, se recomienda administrar la composición nutritiva presente como una preparación oral de comprimido.

Una dosificación diaria recomendada (basándose en una persona humana con peso corporal promedio de 72 kg) puede contener adicionalmente 0,9 - 1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina A, 0,01 - 0,694 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina D₃, 0,01 - 0,694 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina E, 19,4 - 111 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁, 19,4 - 111 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₂, 125 - 3.472 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de niacina, 0,25 - 6,94 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido fólico, 0,05 - 1,39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁₂, 0,181 - 5,56 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de biotina, 111 - 1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido pantoténico, 97,2 - 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de calcio, 42 - 4.167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fósforo, 555 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de magnesio, 6,9 - 139 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de zinc, 0,28 - 4,17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de selenio, 11,1 - 208,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de manganeso, 0,03 - 2,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cromo, 0,01 - 1,39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de molibdeno, 55,6 - 4.167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de potasio, 278 - 6.944 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de bioflavonoides de la piel de cítricos, 139 - 6.944 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de arginina, 135 - 5.555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisteína, 69 - 5.555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de inositol, 69 - 5.555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de carnitina, 22,2 - 972 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de coenzima Q₁₀ y 22,2 - 972 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picrogenol.

Preferentemente, la dosificación diaria recomendada (basándose en una persona humana con peso corporal promedio de 72 kg) puede contener adicionalmente 2,31 - 694 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina A, 0,023 - 0,278 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina D₃, 0,023 - 0,278 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina E, 48,6 - 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁, 48,6 - 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₂, 312,5 - 3.190 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de niacina, 0,6 - 4,17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido fólico, 0,14 - 0,69 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁₂, 0,444 - 4,17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de biotina, 278 - 833 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido pantoténico, 236 - 903 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de calcio, 97,2 - 1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fósforo, 694 - 1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de magnesio, 41,7 - 111 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de zinc, 0,42 - 3,47 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de selenio, 13,9 - 45,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de manganeso, 0,07 - 2,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cromo, 0,03 - 1,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de molibdeno, 111,1 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de potasio, 694 - 3.472 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de bioflavonoides de la piel de cítricos, 1.389 - 4.167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de arginina, 1.111 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisteína, 1.111 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de inositol, 1.111 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de carnitina, 41,7 - 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de coenzima Q₁₀ y 41,7 - 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picrogenol.

Lo más preferible, la composición nutritiva puede incluir además una dosificación diaria (basándose en una persona humana con peso corporal promedio de 72 kg) de 4,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina A, 0,046 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina D₃, 0,046 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina E, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₂, 625 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de niacina, 1,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido fólico, 0,27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁₂, 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de biotina, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido pantoténico, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de calcio, 208 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fósforo, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de magnesio, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de zinc, 0,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de selenio, 18,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de manganeso, 0,14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cromo, 0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de molibdeno, 277,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de potasio, 1.389 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de bioflavonoides de la piel de cítricos, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de arginina, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisteína, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de inositol, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de carnitina, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de coenzima Q₁₀ y 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picrogenol; preferentemente 0,01-0,694 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina D₃, 18,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de manganeso, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de arginina, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisteína, 4,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina A, 0,046 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina E, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₂, 0,27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁₂, 625 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de niacina, 1,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido fólico, 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de biotina, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido pantoténico, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de calcio, 208 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fósforo, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de magnesio, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de zinc, 0,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de selenio, 0,14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cromo, 0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de molibdeno, 277,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de potasio, 1.389 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de bioflavonoides de la piel de cítricos, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de inositol, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de carnitina, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de coenzima Q₁₀ y 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picrogenol.

ES 2 330 111 T3

La composición nutritiva presente puede incluir un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición nutritiva de la presente invención se puede preparar por procedimientos conocidos en la técnica. Los ingredientes respectivos se pueden formular con excipientes, diluyentes o vehículos comunes y se pueden formar comprimidos, cápsulas, suspensiones, polvos y similares. Ejemplos de excipientes, diluyentes y vehículos incluyen: i) 5 cargas y expansores, tales como almidón, azúcares, manitol y derivados silícicos; ii) agentes de ligación, tales como carboximetil celulosa y otros derivados de la celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona; iii) agentes humedecedores, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como carbonato cálcico y bicarbonato sódico; agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; iv) aceleradores de la resorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; v) agentes tensioactivos, tales como alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; v) vehículos adsorbentes, tales como caolín y bentonita; y vi) agentes lubricantes, tales como talco; estearato de calcio y magnesio, y polietilglicoles sólidos. 10

Las composiciones nutritivas también se pueden formular como elixires o soluciones para una administración oral adecuada, o como soluciones adecuadas para la administración parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. Idealmente, la formulación está en forma de píldora, comprimido, cápsula, pastilla, líquido 15 o una forma de dosificación similar. Las composiciones nutritivas pueden ser bastante adecuadas para formular como formas de dosificación con liberación sostenida y similares.

20 *Preparación de comprimidos*

Los ingredientes enumerados en la Tabla 1 se formularon para preparar comprimidos. Los comprimidos contenían los ingredientes clave de lisina (1.010 mg), prolina (560 mg), ácido ascórbico (1.500 mg), cobre (330 μ g) y vitamina B₆ (10 mg). 25

Los comprimidos contenían además ingredientes adicionales que incluían vitamina D₃, manganeso, arginina, cisteína, vitaminas A, E, B₁, B₂, B₁₂, niacina, ácido fólico, biotina, ácido pantoténico, calcio, fósforo, magnesio, zinc, selenio, cromo, molibdeno, potasio, bioflavonoides de la piel de cítricos, inositol, carnitina, coenzima Q₁₀ y picnogenol. 30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 111 T3

TABLA 1

Dosis - Tres comprimidos/día

Ingredientes clave	Dosificación diaria	Dosificación diaria por peso corporal
L-lisina (procedente de HCl de lisina)	1.010 mg (28% en peso)	14,0 mg/kg
L-prolina	560 mg (16% en peso)	7,8 mg/kg
Ácido ascórbico (palmitato de ascorbilo, ascorbato de calcio, ascorbato de magnesio)	1.500 mg (42,8% en peso)	20,8 mg/kg
Cobre (glicinato de cobre)	330 µg (<0,01% en peso)	4,58 µg/kg
Vitamina B ₆ (HCl de piridoxina)	10 mg (0,28% en peso)	139 µg/kg
Ingredientes adicionales		
Vitamina A (7,5% de Betateno (Henkel))	333 µg	4,6 µg/kg
Vitamina D ₃ (colecalfiferol)	3,3 µg	0,046 µg/kg
Vitamina E (Covitol mezclado)	3,3 µg	0,046 µg/kg
Vitamina B ₁ (mononitrato de tiamina)	7 mg	97,2 µg/kg
Vitamina B ₂ (riboflavina)	7 mg	97,2 µg/kg
Niacina (niacinamida)	45 mg	625 µg/kg
Ácido fólico	90 µg	1,25 µg/kg
Vitamina B ₁₂ (cianocobalamina)	20 µg	0,27 µg/kg
Biotina	65 µg	0,90 µg/kg
Ácido pantoténico (pantotenato de D-calcio)	40 mg	555 µg/kg
Calcio (glicinato, ascorbato)	35 mg	486 µg/kg
Fósforo (fosfato dicálcico)	15 mg	208 µg/kg
Magnesio (glicinato de magnesio, ascorbato de magnesio)	40 mg	555 µg/kg
Zinc (glicinato de zinc)	7 mg	97,2 µg/kg
Selenio (L-selenometionina)	20 µg	0,78 µg/kg
Manganeso (quelato de aminoácido)	1,3 mg	18,1 µg/kg
Cromo (glicinato de cromo)	10 µg	0,14 µg/kg
Molibdeno (glicinato de molibdeno)	4 µg	0,06 µg/kg
Potasio (proteinato de potasio)	20 mg	277,8 µg/kg
Bioflavonoides de la piel de cítricos	100 mg	1.389 µg/kg
L-arginina (HCl de L-arginina)	40 mg	555 µg/kg
L-cisteína (HCl monohidratado de L-cisteína)	35 mg	486 µg/kg
Inositol	35 mg	486 µg/kg
L-carnitina (tartrato de L-carnitina)	35 mg	486 µg/kg
Coenzima Q ₁₀	7 mg	97,2 µg/kg
Picnogenol	7 mg	97,2 µg/kg
TOTAL	3,5 g	48,6 mg/kg
El peso corporal se refiere a una persona humana con peso corporal promedio de 72 kg		

*Estudios clínicos**Selección del paciente:*

5 Se realizó un estudio aleatorio a doble ciego, controlado con placebo. El estudio clínico se realizó según las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, sus correcciones y AMG. Los criterios de inclusión para la admisión del paciente eran: (i) fracturas abiertas, desplazadas, unilaterales, cerradas o de grado I de la diáfisis tibial; y (ii) edad superior a 10 años. Los criterios de exclusión para la admisión de pacientes eran: (i) pacientes que tenían otras lesiones importantes, (ii) pacientes con enfermedades cardiopulmonares, reumáticas, neurológicas o metabólicas, (iii) 10 pacientes con lesiones previas que influían sobre sus funciones generales, (iv) pacientes con fracturas dentro de la tuberosidad tibial, distales 5 cm o dentro de una articulación próxima al tobillo.

15 Los pacientes admitidos recibieron o bien una atención estándar y placebo o una atención estándar suplementada con un suplemento nutritivo que comprendía lisina, prolina, ácido ascórbico, cobre y vitamina B₆. Los pacientes que se iban a examinar, admitidos en el estudio, fueron examinados clínicamente y se hicieron radiografías de las extremidades afectadas, se redujeron las fracturas bajo anestesia y se escayoló por encima de la rodilla.

20 Se hicieron esfuerzos para asegurar que los grupos de edad y los tipos de fractura estaban distribuidos por igual en los dos grupos. Los pacientes entraron en el estudio desde febrero del 2001 hasta diciembre del 2002. Se estudiaron un total de 113 pacientes con fracturas de tibia abierta desplazada, unilateral, cerrada o de grado I. Se obtuvo el consentimiento escrito de los pacientes admitidos. Se informó a los participantes de que los datos obtenidos de los estudios, se podían exponer en una publicación. De éstos, 54 pacientes fueron asignados al grupo suplementado y 59 pacientes fueron asignados al grupo placebo. La Tabla 2 resume la distribución por edades de los 131 pacientes totales.

TABLA 2

Distribución de pacientes por grupos de edad

Edad	10-20 años	21-30 años	31-40 años	41-50 años	>50 años	Total
Grupo suplementado	2 (9,5%)*	7 (33,3%)	6 (28,6%)	3 (14,3%)	3 (14,3%)	21 (100%)
Grupo placebo	8 (22,2%)	10 (27,8%)	10 (27,8%)	4 (11,1%)	4 (11,1%)	36 (100%)
*Los valores entre paréntesis representan el porcentaje del total de pacientes en el grupo de edad especificada						

Protocolo clínico:

45 Todas las fracturas se redujeron (reducción cerrada) bajo anestesia y se escayoló por encima de la rodilla. Antes y después de la reducción, se tomaron radiografías de forma rutinaria de los miembros fracturados. Al grupo de pacientes suplementado se les suministró la composición nutritiva de la Tabla 1 y al grupo de pacientes con placebo se suministraron botellas que contenían comprimidos con placebo. La composición nutritiva enumerada en la Tabla 1, se estudió para evaluar si los suplementos deseados propuestos pueden asegurar la idoneidad de los nutrientes que influyen en la curación de la fractura. Los comprimidos placebo contenían material sin importancia médica, tal como celulosa, fructosa, etc., pero físicamente no se podían distinguir de los comprimidos con nutrientes. Se solicitó a todos los pacientes que tomaran un comprimido tres veces al día (mañana, tarde y noche).

55 Se tomaron muestras de orina de los pacientes para evaluar sus niveles base de ácido ascórbico. También se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles base de calcio (Figura 3). Se dio de alta a los pacientes y se les pidió que volvieran al hospital para control, cada cuatro semanas, hasta que el cirujano traumatólogo que los trataba diera las fracturas por curadas. En cada examen de seguimiento, se tomaron radiografías de las fracturas de la tibia y los pacientes fueron examinados clínicamente y se tomaron muestras de orina para estudiar los niveles de vitamina C y de sangre para los niveles de calcio. El examen radiológico se realizó para confirmar que los fragmentos de la fractura permanecían en la posición reducida y que la formación del callo iba progresando satisfactoriamente. El contenido de ácido ascórbico en la orina se determinó espectrofotométricamente y el contenido de calcio en la sangre se determinó con equipos de reactivos comerciales. La curación se definió clínicamente por ausencia de una movilidad anormal en el sitio de la fractura y por la ausencia de dolor producido al someter a tensión la fractura o al andar. La confirmación radiográfica de la formación de callo, se empleó como una evidencia que apoyaba la curación. (Véanse las Figuras 1 y 2 para ejemplos de radiografía). Un periodo de curación superior a 20 semanas sin ninguna intervención quirúrgica, se consideró una curación retardada.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como medias \pm error estándar para los grupos. La prueba de Wilcoxon se realizó sobre los tiempos de curación de la fractura entre diversos grupos. La significatividad estadística se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

29 pacientes procedentes del grupo suplementado y 42 pacientes procedentes del grupo con placebo regresaron para realizar un seguimiento regular hasta que se juzgó que las fracturas se habían curado.

En términos generales, el contenido de ácido ascórbico en la orina en el grupo de pacientes suplementados, era mayor que el del grupo placebo (Figura 3). Los valores bajos de ácido ascórbico en la orina (inferiores a 5 mg/100 ml de orina) se detectaron en ocho pacientes suplementados y los valores altos de ácido ascórbico (superiores a 5 mg/100 ml de orina) se detectaron en seis pacientes con placebo, en una cualquiera de las visitas de vigilancia. Estos pacientes se excluyeron de la evaluación. Por consiguiente, quedaron sólo 21 pacientes en el grupo suplementado y 36 pacientes en el grupo con placebo, para completar el estudio. Los niveles de calcio en sangre de todos los participantes en el estudio, estaban dentro de los límites normales.

La distribución por edades de los pacientes se detalla en la Tabla 2. El intervalo de edad de los pacientes en el grupo suplementado estaba entre 15 y 65 años, con una edad promedio de 35 años. El intervalo de edad de los pacientes en el grupo con placebo estaba entre 12 y 75 años, con una edad promedio de 32 años.

El tiempo de curación de los pacientes se detalla en la Tabla 4. El tiempo de curación promedio de los pacientes en el grupo suplementado era $14,0 \pm 1,1$ semanas. El tiempo de curación promedio de los pacientes en el grupo placebo era de $16,9 \pm 1,2$ semanas. Estos datos muestran que el tiempo de curación promedio en el grupo suplementado es aproximadamente tres semanas más corto que el del grupo placebo (es decir, 17,2%). Esta diferencia alcanza una significancia estadística con $t = 1,07$, $p = 0,288$.

La clasificación en percentiles de los datos indica que en el percentil 75, las fracturas en el grupo suplementado se curaron en 17 semanas, mientras que las del grupo placebo se curaron en 19 semanas (Tabla 3).

TABLA 3

Efecto de la suplementación sobre el tiempo de curación de fracturas óseas

Criterios	Grupo suplementado	Grupo placebo
Número de pacientes	21	36
Intervalo de edad (años)	15 a 65	12 a 75
Edad promedio (años)	35	32
Tiempo de curación (semanas)	$14,0 \pm 1,1$	$16,9 \pm 1,2$
Periodo de curación del percentil 75 (semanas)	17	19

El porcentaje de pacientes que experimentaron una curación temprana de la fractura (en 10 semanas o menos), difería en 33,3% en el grupo suplementado y 11,1% en el grupo placebo (prueba de la chi-cuadrado = 2,853, $p = 0,091$). El porcentaje de pacientes que tenía una curación retardada (más de 20 semanas), era 9,5% en el grupo suplementado y 19,4% en el grupo placebo (Tabla 4).

TABLA 4

Distribución (porcentaje) de pacientes por el tiempo de curación de la fractura

Tiempo de curación	Grupo suplementado	Grupo con placebo
10 semanas o menos	33,3%	11,1%
11 a 15 semanas	33,3%	52,8%
16 a 20 semanas	23,8%	16,7%
Más de 20 semanas	9,5%	19,4%

ES 2 330 111 T3

El tiempo de curación de la fractura ósea en pacientes con edades diferentes, se muestra en la Tabla 6. En los pacientes con 10-20 años de edad, el tiempo de curación se reducía desde 17,6 semanas hasta 9 semanas (reducido en un 49%). En los pacientes con 31-40 años de edad, el tiempo de curación se reducía desde 17,1 semanas hasta 10,7 semanas (reducido en un 37%). En los pacientes con 41-50 años de edad, el tiempo de curación se reducía desde 21,2 semanas hasta 12,7 semanas (reducido en un 40%). En los pacientes con >50 años de edad, el tiempo de curación se reducía desde 16 semanas hasta 15,7 semanas (reducido en un 1,8%). En términos generales, el tiempo de curación en el grupo suplementado, exceptuando el grupo con edades de 21-30 años, se reduce (Tabla 5).

TABLA 5

Tiempo de curación (en semanas) para diversos grupos de edad

Grupos de edad	10-20 años	21-30 años	31-40 años	41-50 años	>50 años
Tiempo de curación del grupo suplementado					
Promedio (en semanas)	9	18,3	10,7	12,7	15,7
Intervalo (en semanas)	9	9-26	6-16	11-14	14-19
Tiempo de curación del grupo con placebo					
Promedio (en semanas)	17,6	14,6	17,1	21,2	16
Intervalo (en semanas)	9-30	9-30	11-39	13-30	10-20

Los datos sugerían que la administración de la composición nutritiva presente a pacientes que padecían una fractura ósea, con las dosis especificadas, reduce eficazmente el tiempo de curación, en al menos dos semanas en el 75% de los pacientes. Los pacientes del grupo suplementado también advirtieron una sensación mejorada de bienestar general durante el estudio. Los efectos más fuertes se pueden observar en el grupo con edad adolescente (es decir, de 10 a 20 años) que tenía una reducción del 49% en el tiempo de curación. Los pacientes que tenían de 41-50 años de edad y 31-40 años de edad también tienen una reducción significativa del tiempo de curación (es decir, 40% y 37%, respectivamente). Se cree que los pacientes en los otros grupos de edad obtendrían probablemente los mismos beneficios, si se perfeccionara la dosificación del suplemento nutritivo.

No había diferencias significativas en los niveles de calcio en sangre cuando se comparaba el grupo suplementado con el grupo placebo. Se observó que todos los pacientes tenían sus niveles de calcio en sangre dentro del intervalo normal.

La reducción del tiempo de curación se cree que es debida al suplemento de los ingredientes clave que comprenden lisina, prolina, ácido ascórbico, cobre y vitamina B₆, así como los ingredientes adicionales empleados en el presente estudio. Los datos presentes proporcionan una evidencia de que el suplemento nutritivo en pacientes que padecen una fractura ósea, puede facilitar la curación (es decir, la reducción del tiempo de curación). La administración de las composiciones nutritivas presentes a los pacientes con fractura ósea, podría tener un efecto positivo sobre la recuperación funcional temprana, la mejora del bienestar, la reducción de los costes médicos y la reducción de los costes empresariales.

Las Figuras muestran:

La Figura 1 representa una radiografía de una fractura de la diáfisis tibial, inmediatamente antes de la reducción.

La Figura 2 representa una radiografía de una fractura de la diáfisis tibial durante la curación, al cabo de 12 semanas.

La Figura 3 representa los niveles de ácido ascórbico (análisis de orina) en el grupo suplementado (pacientes nº 1-29) y el grupo placebo (pacientes nº 30-70).

La Figura 4 representa una distribución de los pacientes (porcentaje) según el tiempo de curación de la fractura tibial.

ES 2 330 111 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición nutritiva que comprende lisina, prolina, ácido ascórbico, cobre y vitamina B₆, en donde la composición nutritiva comprende 27 - 34% en peso de lisina, 14 - 16% en peso de prolina y 42 - 47% en peso de ácido ascórbico.

2. La composición nutritiva según la reivindicación 1, en la que la composición nutritiva comprende 28 - 33% en peso de lisina, 15 - 16% en peso de prolina y 43 - 46% en peso de ácido ascórbico.

10 3. La composición nutritiva según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la composición nutritiva proporciona una dosificación diaria de

15 a) 230 mg - 10 gramos de lisina, 120 mg - 5 gramos de prolina, 360 mg - 15 gramos de ácido ascórbico, 1,5 µg - 20 mg de cobre y 0,2 mg - 20 mg de vitamina B₆;

b) 1.010 mg - 8 gramos de lisina, 560 mg - 4 gramos de prolina, 1.500 mg - 9 gramos de ácido ascórbico, 2 µg - 6 mg de cobre y 0,5 mg - 10 mg de vitamina B₆; o

20 c) 1.010 mg de lisina, 560 mg de prolina, 1.500 mg de ácido ascórbico, 330 µg de cobre y 10 mg de vitamina B₆.

4. La composición nutritiva según una de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición proporciona una dosificación diaria por peso corporal de

25 a) 3,2 - 139 mg/kg de lisina, 1,7 - 69,4 mg/kg de prolina, 5 - 208,3 mg/kg de ácido ascórbico, 0,02 - 278 µg/kg de cobre, 2,78 - 279 µg/kg de vitamina B₆;

30 b) 14 - 111 mg/kg de lisina, 7,8 - 55,6 mg/kg de prolina, 20,8 - 125 mg/kg de ácido ascórbico, 0,03 - 83,3 µg/kg de cobre y 6,94 - 139 µg/kg de vitamina B₆; o

c) 14 mg/kg de lisina, 7,8 mg/kg de prolina, 20,8 mg/kg de ácido ascórbico, 4,6 µg/kg de cobre, 139 µg/kg de vitamina B₆.

35 5. La composición nutritiva de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición nutritiva comprende adicionalmente vitamina A, vitamina D₃, vitamina E, vitamina B₁, vitamina B₂, niacina, ácido fólico, vitamina B₁₂, biotina, ácido pantoténico, calcio, fósforo, magnesio, zinc, selenio, manganeso, cromo, molibdeno, potasio, bioflavonoides de la piel de cítricos, arginina, cisteína, inositol, carnitina, coenzima Q₁₀ y picnogenol.

40 6. La composición nutritiva de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la composición nutritiva proporciona una dosificación diaria de

45 a) 67 µg - 100 mg de vitamina A, 0,7 µg - 50 µg de vitamina D₃, 0,7 µg - 50 µg de vitamina E, 1,4 mg - 8 mg de vitamina B₁, 1,4 mg - 8 mg de vitamina B₂, 9 mg - 250 mg de niacina, 18 µg - 500 µg de ácido fólico, 4 µg - 100 µg de vitamina B₁₂, 13 µg - 400 µg de biotina, 8 mg - 100 mg de ácido pantoténico, 7 mg - 40 mg de calcio, 3 mg - 300 mg de fósforo, 40 mg - 200 mg de magnesio, 0,5 mg - 10 mg de zinc, 20 µg - 300 µg de selenio, 0,8 mg - 15 mg de manganeso, 2 µg - 200 µg de cromo, 0,8 µg - 100 µg de molibdeno, 4 mg - 300 mg de potasio, 20 mg - 500 mg de bioflavonoides de la piel de cítricos, 10 mg - 500 mg de arginina, 10 mg - 400 mg de cisteína, 5 mg - 400 mg de inositol, 5 mg - 400 mg de carnitina, 1,6 mg - 70 mg de coenzima Q₁₀ y 1,6 mg - 70 mg de picnogenol;

55 b) 166 µg - 50 mg de vitamina A, 1,65 µg - 20 µg de vitamina D₃, 1,65 µg - 20 µg de vitamina E, 3,5 mg - 7 mg de vitamina B₁, 3,5 mg - 7 mg de vitamina B₂, 22,5 mg - 100 mg de niacina, 45 µg - 300 µg de ácido fólico, 10 µg - 50 µg de vitamina B₁₂, 32 µg - 300 µg de biotina, 20 mg - 60 mg de ácido pantoténico, 17 mg - 35 mg de calcio, 7 mg - 100 mg de fósforo, 50 mg - 100 mg de magnesio, 3 mg - 8 mg de zinc, 30 µg - 250 µg de selenio, 1 mg - 3,25 mg de manganeso, 2 µg - 75 µg de cromo, 2 µg - 75 µg de molibdeno, 8 mg - 200 mg de potasio, 50 mg - 250 mg de bioflavonoides de la piel de cítricos, 100 mg - 300 mg de arginina, 80 mg - 200 mg de cisteína, 80 mg - 200 mg de inositol, 80 mg - 200 mg de carnitina, 3 mg - 35 mg de coenzima Q₁₀ y 3 mg - 35 mg de picnogenol; o

60 c) 333 µg de vitamina A, 3,3 µg de vitamina D₃, 3,3 µg de vitamina E, 7 mg de vitamina B₁, 7 mg de vitamina B₂, 45 mg de niacina, 90 µg de ácido fólico, 20 µg de vitamina B₁₂, 65 µg de biotina, 40 mg de ácido pantoténico, 35 mg de calcio, 15 mg de fósforo, 40 mg de magnesio, 7 mg de zinc, 20 µg de selenio, 1,3 mg de manganeso, 10 µg de cromo, 4 µg de molibdeno, 20 mg de potasio, 100 mg de bioflavonoides de la piel de cítricos, 40 mg de arginina, 35 mg de cisteína, 35 mg de inositol, 35 mg de carnitina, 7 mg de coenzima Q₁₀ y 7 mg de picnogenol.

65

ES 2 330 111 T3

7. La composición nutritiva de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en la que dicha composición comprende adicionalmente una dosificación diaria por peso corporal de

5 a) 0,9 - 1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina A, 0,01 - 0,694 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina D₃, 0,01 - 0,694 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina E, 19,4 - 111 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁, 19,4 - 111 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₂, 125 - 3.472 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de niacina, 0,25 - 6,94 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido fólico, 0,05 - 1,39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁₂, 0,181 - 5,56 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de biotina, 111 - 1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido pantoténico, 97,2 - 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de calcio, 42 - 4.167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fósforo, 555 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de magnesio, 6,9 - 139 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de zinc, 0,28 - 4,17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de selenio, 11,1 - 208,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de manganeso, 0,03 - 2,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cromo, 0,01 - 1,39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de molibdeno, 55,6 - 4.167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de potasio, 278 - 6.944 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de bioflavonoides de la piel de cítricos, 139 - 6.944 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de arginina, 135 - 5.555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisteína, 69 - 5.555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de inositol, 69 - 5.555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de carnitina, 22,2 - 972 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de coenzima Q₁₀ y 22,2 - 972 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picnogenol;

15 b) 2,31 - 694 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina A, 0,023 - 0,278 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina D₃, 0,023 - 0,278 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina E, 48,6 - 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁, 48,6 - 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₂, 312,5 - 3.190 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de niacina, 0,6 - 4,17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido fólico, 0,14 - 0,69 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁₂, 0,444 - 4,17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de biotina, 278 - 833 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido pantoténico, 236 - 903 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de calcio, 97,2-1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fósforo, 694 - 1.390 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de magnesio, 41,7 - 111 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de zinc, 0,42 - 3,47 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de selenio, 13,9 - 45,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de manganeso, 0,07 - 2,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cromo, 0,03 - 1,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de molibdeno, 111,1 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de potasio, 694 - 3.472 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de bioflavonoides de la piel de cítricos, 1.389 - 4.167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de arginina, 1.111 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisteína, 1.111 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de inositol, 1.111 - 2.778 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de carnitina, 20 41,7 - 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de coenzima Q₁₀ y 41,7 - 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picnogenol; o

25 c) 4,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina A, 0,046 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina D₃, 0,046 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina E, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₂, 625 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de niacina, 1,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido fólico, 0,27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de vitamina B₁₂, 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de biotina, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido pantoténico, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de calcio, 208 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fósforo, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de magnesio, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de zinc, 0,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de selenio, 18,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de manganeso, 0,14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cromo, 0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de molibdeno, 277,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de potasio, 1.389 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de bioflavonoides de la piel de cítricos, 555 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de arginina, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisteína, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de inositol, 486 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de carnitina, 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de coenzima Q₁₀ y 97,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picnogenol.

30

8. Uso de la composición nutritiva según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de una composición farmacéutica.

35 9. Uso de la composición nutritiva según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de una composición farmacéutica para facilitar la curación ósea en un mamífero.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho mamífero es un ser humano.

40 11. Uso según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde dicha composición se debe administrar por vía oral, intravenosa o parenteral.

45

50

55

60

65

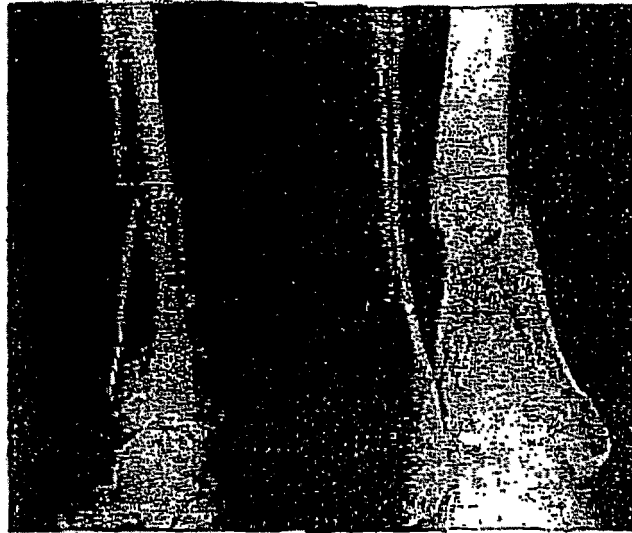


Figura 1

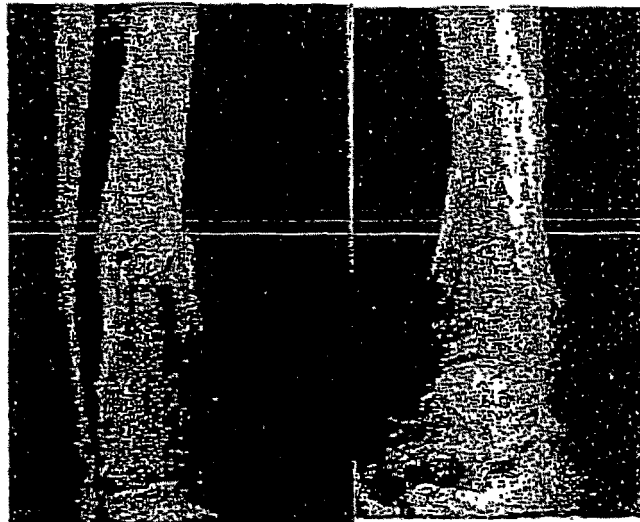


Figura 2

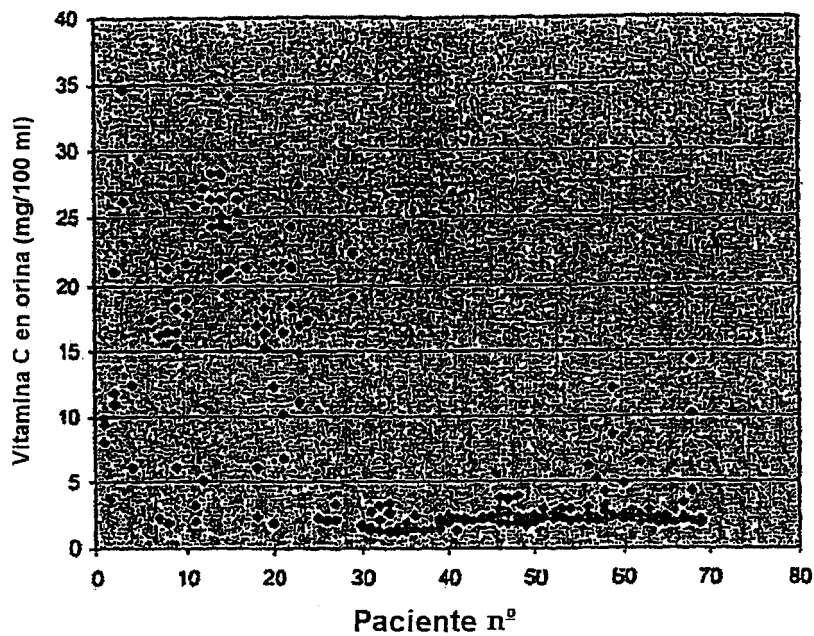


Figura 3

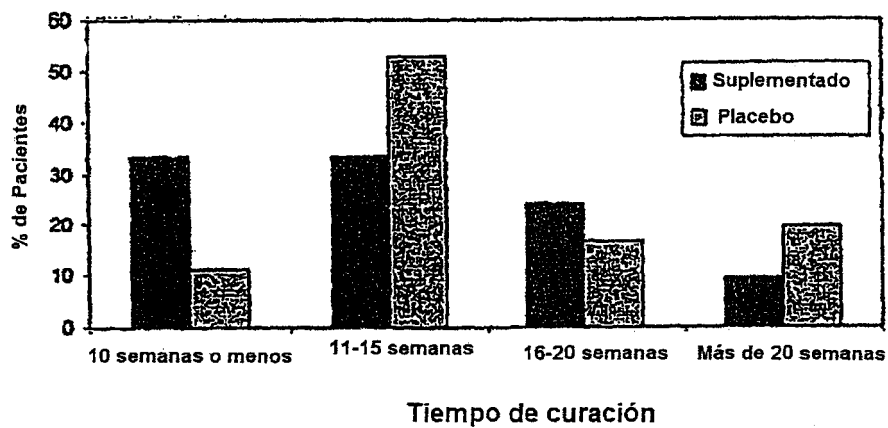


Figura 4