



No. 06-051653- -00005-0000

Fecha: 2008-03-28 16:22:26 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYI Eve: 379 FASENACIONALI
Act 538 PETICION Folios: 2

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

jllcco@lloredacamacho.com

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-NESTEC S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "COMPOSICIÓN NUTRICIONAL PARA LA CURACIÓN
DE HERIDAS".-Clase A23L 1/305-Expediente número 06-
051.653.-

1. Me refiero a mi memorial de 19 de Septiembre de 2007.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **583** de 18 de Diciembre de 2007, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo II.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 08-24.426, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

als solche neben weiteren Stoffen vorliegt oder verarbeitet ist.

[0063] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen lassen sich ferner vorteilhaft auch als Arzneimittel sowie zur Herstellung von Arzneimitteln verwenden, die besonders zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Immundefiziten vorgesehen sind, insbesondere im Bereich des darmassoziierten Immunsystems.

[0064] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, diätetischen Mittel und pharmazeutischen Mittel sind insbesondere für die Verwendung in der Humandiätetik und Humantherapie vorgesehen. Sie können jedoch auch in der Veterinärdiätetik und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

[0065] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in festen Dosierformen können wie folgt hergestellt werden:

Verfahrensweise 1

(I) Verwiegen aller Ausgangsstoffe für die Zusammensetzung.

(II) Mischen der Aminosäuren des Bestandteils (A), gegebenenfalls auch mit den zusätzlichen Wirkstoffen (D).

(III) Mischen des erhaltenen Gemisches mit einem Vorgemisch der Vitamine des Bestandteils (B) und mit einem Vorgemisch der Mineralstoffe des Bestandteils (C) in beliebiger Reihenfolge und

(IV) Mischen des erhaltenen Gemisches mit den Hilfs- und/oder Trägerstoffen sowie gegebenenfalls

(V) Aufteilen der erhaltenen Bulkware in Dosiereinheiten.

[0066] In Stufe (IV) oder nach Stufe (IV) kann vorteilhaft auch eine Granulierung oder Dragierung vorgenommen werden.

[0067] Das in oder nach Stufe (IV) oder (V) erhaltene Produkt kann zu Tabletten oder Kapseln weiterverarbeitet werden.

Verfahrensweise 2

[0068] Eine weitere günstige Verfahrensweise zur Herstellung von Zusammensetzungen in Feststoffform umfaßt folgende Schritte in der angegebenen Abfolge:

(i) Verwiegen aller Ausgangsstoffe für die Zusammensetzung.

(ii) Sieben der abgewogenen einzelnen Ausgangsstoffe jeweils über eine Siebmaschine.

(iii) Zusammenbringen aller Ausgangsstoffe nach dem Sieben in einem Behälter.

(iv) Mischen der zusammengebrachten Ausgangsstoffe mit einem Containermischer.

(v) Sieben des in Schritt (iv) erhaltenen Gemisches über eine Siebmaschine und

(vi) erneutes Mischen mit einem Containermischer sowie gegebenenfalls

(vii) Aufteilen der erhaltenen Bulkware in Dosiereinheiten. Danach schließen sich die üblichen Maßnahmen der Verpackung und Etikettierung an.

[0069] Beim erfindungsgemäßen Verfahren ist es vorteilhaft, zumindest einen Teil der Vitamine (B) und zumindest einen Teil der Mineralstoffe (C) in Form von entsprechenden Vorgemischen einzusetzen.

[0070] Die Erfindung wird im folgenden anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert, das sich auf eine besonders vorteilhafte Zusammensetzung bezieht, die eine

ausgeprägte immunstimulierende Wirkung aufweist.

Beispiel

[0071] Es wird eine erfindungsgemäße Zusammensetzung nach Verfahrensweise 2 hergestellt, die folgende Bestandteile aufweist:

(A): Arginin: 2 g

Glutamin: 3 g

10 Lysin: 1 g

Cystein: 100 mg

Methionin: 500 mg

Glycin: 700 mg;

(B): Vitamin B₂: 4,2 mg

15 Vitamin B₆: 4,5 mg

Vitamin B₁₂: 9 µg

Folsäure: 1,2 mg

Vitamin C: 300 mg

Vitamin E: 30 mg;

20 (C): Mg: 100 mg

Cu: 2 mg

Mn: 2 mg

Zn: 10 mg

Cr: 50 µg

25 Mo: 50 µg

Se: 100 µg;

(D): β-Carotin: 2 mg

Taurin: 1 g.

[0072] Diese Zusammensetzung entspricht einer einzunehmenden bzw. zu verabreichenden Tagesdosis der Bestandteile. Sie kann in beliebige Dosiereinheiten aufgeteilt werden.

[0073] Sie weist ferner folgende Hilfs- bzw. Trägerstoffe auf:

35

Isomalt

2-3 g, vorzugsweise 2,5 g;

Citronensäure (wasserfrei)

300-500 mg, vorzugsweise 450 mg;

40 Aroma

100-200 mg, vorzugsweise 150 mg;

Carrageenan

100-300 mg, vorzugsweise 130 mg;

45

Acesulfam-Kalium

5-20 mg, vorzugsweise 10 mg.

[0074] Die angegebenen Mengen der Zusatzstoffe beziehen sich wiederum auf die Zusammensetzung, die der Tagesdosis entspricht.

[0075] Die Zusammensetzung wird in Sachets abgefüllt.

[0076] Neben Anwendungen in der präventiven und kurativen Diätetik, im Wellness-Bereich und im Sport, insbesondere im Bereich des Leistungssports, lassen sich die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch bei Streß und Leistungsdruck und zur Konzentrationssteigerung sowie allgemein auf dem Gebiet der "Immunonutrition" sehr vorteilhaft einsetzen, beispielsweise bei allergischen Reaktionen, Autoimmunerkrankungen (z. B. Rheuma), Krebs, Strahlenschädigung, Antibiotikaresistenzen, Detoxifizierung, in der Schwangerschaft und der Stillzeit, bei Diabetes, zum Knochenaufbau, zur Wundheilung, bei Prostataerkrankungen sowie etwa bei kardiovaskulären Erkrankungen.

65

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, insbesondere zur ergänzenden balanzierten Diät, auf der Basis von

(A) freien Aminosäuren,
(B) einem oder mehreren Vitaminen und
(C) einem oder mehreren Mineralstoffen,
dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (A) enthält:

Arginin	0,5–5 g
Glutamin	0,5–5 g
Lysin	0,5–5 g
Cystein	0,05–3 g
Methionin	0,5–5 g
Glycin	0,1–5 g
Ornithin	0,5–10 g
Tryptophan	0,1–1,5 g
Asparaginsäure	0,5–10 g
Tyrosin	0,5–10 g
Threonin	0,5–5 g
Valin	0,5–10 g
Leucin	0,5–10 g
Isoleucin	0,5–10 g
Prolin	0,5–10 g.

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis der betreffenden Aminosäure entspricht.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (A) enthält:

Arginin	1–3 g
Glutamin	2–4 g
Lysin	0,5–1,5 g
Cystein	0,1–0,2 g
Methionin	0,5–1,0 g
Glycin	0,6–1,0 g
Ornithin	1,0–8 g
Tryptophan	0,2–1,0 g
Asparaginsäure	1,0–8,0 g
Tyrosin	1,0–8,0 g
Threonin	1,0–4,0 g
Valin	1,0–8,0 g
Leucin	1,0–8,0 g
Isoleucin	1,0–8,0 g
Prolin	1,0–8,0 g.

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis der betreffenden Aminosäure entspricht.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die freien Aminosäuren des Bestandteils (A) unabhängig voneinander als solche zugesetzt sind.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die freien Aminosäuren des Bestandteils (A) gemeinsam oder unabhängig voneinander aus Proteinhydrolysaten oder Protein-Teilhydrolysaten stammen.

5. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (B) ein oder mehrere Vitamine enthält, die ausgewählt sind unter:

Vitamin A₁
Vitamin A₂
Vitamin D₂
Vitamin D₃
Vitamin E
Vitamin K₁

Vitamin K₂

Vitamin K₃,

jeweils in einer Menge von 1 bis 5 RDA, wobei die angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Vitamins entspricht.

6. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (B) ein oder mehrere Vitamine enthält, die ausgewählt sind unter:

Vitamin B₁
Vitamin B₂
Vitamin B₆
Vitamin B₁₂
Vitamin C
Nicotinsäure
Nicotinsäureamid
Pantothensäure
Biotin
Folsäure,

jeweils in einer Menge von 1 bis 10 RDA, wobei die angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Vitamins entspricht.

7. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (B) enthält:

Vitamin B₂: 2,0–3,0 RDA
Vitamin B₆: 2,0–3,0 RDA
Vitamin B₁₂: 8,0–10,0 RDA
Vitamin C: 4,0–6,0 RDA
Vitamin E: 2,0–4,0 RDA
Folsäure: 2,5–10,0 RDA,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Vitamins entspricht.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (B) enthält:

Vitamin B₂: 2,5–2,7 RDA
Vitamin B₆: 2,0–2,3 RDA
Vitamin B₁₂: 8,5–9,0 RDA
Vitamin C: 4,5–5,5 RDA
Vitamin E: 2,5–3,5 RDA
Folsäure: 5,0–7,5 RDA,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Vitamins entspricht.

9. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (C) einen oder mehrere Mineralstoffe enthält, die ausgewählt sind unter:

– den Makroelementen Ca, Na, K, P, S, Mg und Cl und

– den Mikroelementen (Spurenelementen) F, B, Br, I, Fe, Cu, Mn, Co, Zn, Cr, Mo, V, Se und Si.

10. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (C) einen oder mehrere Mineralstoffe enthält, die ausgewählt sind unter:

Makroelementen:

Ca, Mg: 0,2–2,5 RDA, vorzugsweise 0,2–1,0 RDA;

Mikroelementen (Spurenelementen):

Cu, Mn, Zn, Cr, V, Mo, Se: 0,2–4 RDA,

vorzugsweise 0,2–3,5 RDA,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Mineralstoffs entspricht.

11. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie im oder als Bestandteil (C) enthält:

Makroelement:

Mg: 0,25–0,5 RDA;

Mikroelemente (Spurenelemente):

Cu: 1,5–2,5 mg

Mn: 1,5–2,5 mg

Zn: 8–12 mg

Cr: 40–60 µg

Mo: 40–60 µg

Se: 90–110 µg,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Mineralstoffs entspricht.

12. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie ferner einen oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe (D) 15 enthält, die ausgewählt sind unter:

Proteinen

Proteinhydrolysaten

β-Carotin

Zeaxanthin

Lycopin

Lutein

Adenin

Cholin

Arachidonsäure

Bioflavonoiden

Hesperidin

Rutin

Adenosinphosphaten

den Co-Salzen von Adenosinphosphaten

Orotsäure

D-Gluconsäure-6-[bis(1-methylethyl)]-aminoessigsäureester

Plastochinon

Ubichinonen

Carnitin

Taurin

Kreatin

4-Aminobenzoessäure (PABA)

myo-Inosit

Liponsäure

Lecithin

Pectin

Superoxiddismutase (SOD)

Präbiotika

Probiotika

einer oder mehreren Kohlenhydratquellen

einer oder mehreren Lipidquellen.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß

– die Kohlenhydratquelle ausgewählt ist unter Inulin, Mono-, Oligo- und Polysacchariden, insbesondere Glucose, Fructose, Saccharose, Lactose, Maltose und Stärke, sowie Maltodextrin und/oder

– die Lipidquelle ausgewählt ist unter natürlichen pflanzlichen und tierischen Fetten und Ölen einschließlich Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren sowie Triglyceriden mittlerer Kettenlänge (MCT) und langkettigen Triglyceriden (LCT).

14. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, gekennzeichnet durch einen oder mehrere der folgenden zusätzlichen Wirkstoffe (D):

b-Carotin: 1–5 mg, vorzugsweise 1,5–2,5 mg

Taurin: 0,5–5 g, vorzugsweise 0,5–1,5 g

Carnitin: 0,2–5 g, vorzugsweise 1,0–3,0 g,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Wirkstoffs ent-

spricht.

15. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, gekennzeichnet durch folgende Bestandteile (A), (B), (C) und (D):

(A): Arginin: 1–3 g

Glutamin: 2–4 g

Lysin: 0,5–1,5 g

Cystein: 0,1–0,2 g

Methionin: 0,5–1,0 g

Glycin: 0,6–1,0 g;

(B): Vitamin B₂: 4,0–4,4 mgVitamin B₆: 4,0–4,7 mgVitamin B₁₂: 8,5–10,0 µg

Folsäure: 1,0–1,5 mg;

Vitamin C: 200–600 mg

Vitamin E: 10–50 mg;

(C): Mg: 75–150 mg

Cu: 1,5–2,5 mg

Mn: 1,5–2,5 mg

Zn: 7–15 mg

Cr: 40–60 µg

Mo: 40–60 µg

Se: 80–120 µg;

(D): β-Carotin 1,5–2,5 mg

Taurin: 1,0–3,0 g,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Stoffs entspricht.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 15, gekennzeichnet durch folgende Bestandteile (A), (B), (C) und (D):

(A): Arginin: 2 g

Glutamin: 3 g

Lysin: 1 g

Cystein: 100 mg

Methionin: 500 mg

Glycin: 700 mg;

(B): Vitamin B₂: 4,2 mgVitamin B₆: 4,5 mgVitamin B₁₂: 9 µg

Folsäure: 1,2 mg

Vitamin C: 300 mg

Vitamin E: 30 mg;

(C): Mg: 100 mg

Cu: 2 mg

Mn: 2 mg

Zn: 10 mg

Cr: 50 µg

Mo: 50 µg

Se: 100 µg;

(D): β-Carotin: 2 mg

Taurin: 1 g,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Stoffs entspricht.

17. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Bestandteilen (A), (B), (C) und gegebenenfalls (D) als Wirkstoffen ferner übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthält.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfs- und/oder Trägerstoffe einen oder mehrere Stoffe enthält, die ausgewählt sind unter:

Isomalt (Palatinit®)

modifizierter Stärke

Polyvinylpyrrolidon

Aromastoffen

Aromatisierungsmitteln

Citronensäure

Carrageenan	
Saccharose	
Glucose	
Fructose	
Süßstoffen	5
Emulgatoren	
Stabilisatoren	
Natrium- und Kaliumhydrogencarbonat	
Natrium- und Kaliumchlorid	
Natrium- und Kaliumiodid	10
Natrium- und Kaliumfluorid	
Calciumcarbonat.	
19. Zusammensetzung nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthält:	15
Isomalt	2-3 g, vorzugsweise 2,5 g;
Citronensäure (wasserfrei)	300-500 mg, vorzugsweise 450 mg;
Aroma	100-200 mg, vorzugsweise 150 mg;
Carrageenan	100-300 mg, vorzugsweise 130 mg;
Acesulfam-Kalium	5-20 mg, vorzugsweise 10 mg, 25

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Stoffs entspricht. 30

20. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von oral zu verabreichenden oder einzunehmenden Dosiereinheiten vorliegt, die jeweils einer Tagesdosis der jeweiligen Bestandteile oder einem Bruchteil der Tagesdosis entsprechen, vorzugsweise einem Viertel, einem Drittel oder der Hälfte der Tagesdosis. 35

21. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Pulver, Granulat, Emulsion, vorzugsweise als O/W-Emulsion, als Emulsions- oder Dispersionskonzentrat, trinkfertige Flüssigkeit, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Kautabletten oder Brausetabletten, Dragees oder Kapseln, insbesondere Gelatinekapseln, vorliegt. 40

22. Verwendung der Zusammensetzungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 als diätetische Mittel oder zur Herstellung diätetischer Mittel oder zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung oder Behandlung von Immundefiziten, insbesondere im Bereich des darmassoziierten Immunsystems. 45

23. Diätetische Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 enthalten. 50

24. Pharmazeutische Mittel, insbesondere zur Behandlung von Immundefiziten in der Human- und Veterinärmedizin, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 enthalten. 55

25. Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 in festen Dosierformen, gekennzeichnet durch: 60

- (I) Verwiegen aller Ausgangsstoffe,
- (II) Mischen der Aminosäuren des Bestandteils (A), gegebenenfalls auch mit den zusätzlichen Wirkstoffen (D), 65
- (III) Mischen des erhaltenen Gemisches mit einem Vorgemisch der Vitamine des Bestandteils (B) und mit einem Vorgemisch der Mineralstoffe

des Bestandteils (C) in beliebiger Reihenfolge und

(IV) Mischen des erhaltenen Gemisches mit den Hilfs- und/oder Trägerstoffen sowie gegebenenfalls

(V) Aufteilen der erhaltenen Bulkware in Dosiereinheiten.

26. Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 in festen Dosierformen, gekennzeichnet durch:

- (i) Verwiegen aller Ausgangsstoffe für die Zusammensetzung,
- (ii) Sieben der abgewogenen einzelnen Ausgangsstoffe jeweils über eine Siebmaschine,
- (iii) Zusammenbringen aller Ausgangsstoffe nach dem Sieben in einem Behälter,
- (iv) Mischen der zusammengebrachten Ausgangsstoffe mit einem Containermischer,
- (v) Sieben des in Schritt (iv) erhaltenen Gemisches über eine Siebmaschine und
- (vi) erneutes Mischen mit einem Containermischer sowie gegebenenfalls
- (vii) Aufteilen der erhaltenen Bulkware in Dosiereinheiten.

27. Verfahren nach Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß in oder nach Stufe (IV) bzw. vor, in oder nach Stufe (vii) eine Granulierung oder Dragierung vorgenommen wird.

28. Verfahren nach Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß das erhaltene Produkt zu Tabletten, Filmtabletten, Kautabletten oder Brausetabletten verarbeitet oder in Kapseln abgefüllt wird.

80
80

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., 03/07/2009

Abogado
Alicia Lloreda Ricaurte
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	06 51653
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	0 7 6 8 0
	Folios	006

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 40 a 47
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 20 y 21
Folio: 65 Memorial de 19/09/2007
- 1.3. Datos PCT:
- | | |
|-----------------------------|-----------------|
| Solicitud Internacional: | PCT/EP04/013787 |
| Capítulo II | |
| Fecha Sol. Internacional: | 03/12/2004 |
| Publicación. Internacional: | WO05/060768 |
| Fecha Pub. Internacional: | 07/07/2005 |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 20/07/2006 |
| Fecha Sol. Nacional: | 30/05/2006 |
- 1.4. Prioridad: EP03029505.9 de 20/12/2003

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Composición nutricional para la curación de heridas

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 5: Se reivindica una composición nutricional para la promoción de la curación de heridas que comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos y una fuente de carbohidratos en donde no más del 1,8% de total de calorías de la composición se deriva de arginina y en donde la fuente de proteínas incluye prolina en una cantidad de por lo menos 3% del total de calorías de la composición

Sustento Descriptivo

La curación de heridas retrasada o menoscabada es un problema para los profesionales dedicados al cuidado de la salud y pacientes, debido a que da como resultado un incremento en el tratamiento de las heridas. Las úlceras tensionantes son un problema particular de adultos mayores y de pacientes que permanecen en constante reposo y de hecho la mayoría de pacientes que exhiben heridas agudas o crónicas exhiben requerimientos nutricionales mayores.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/38//³¹/425** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Teniendo en cuenta el contenido de las modificaciones presentadas mediante memorial de 19/09/2007 esta Superintendencia se permite requerir al señor solicitante, en los términos del presente examen técnico para que presente la traducción al español del pliego reivindicatorio, toda vez que parte de la cláusula 2 aún presenta términos en idioma inglés.

Por otra parte, la cláusula 1 no define la composición cuantitativa de la formulación sino un resultado esperado, debido a que se espera un aporte no mayor a 1,8% del total de calorías con la adición de arginina y la incorporación de prolina presenta un límite que no se deriva de la cantidad o proporción de prolina adicionada sino del aporte calórico, el cual, no debe ser mayor al 3% del total de calorías de la composición.

Las cláusulas 2 y 3 continúan evocando un resultado a alcanzar cuando señalan límites en el porcentaje máximo de calorías que puede aportar la adición de prolina y arginina, el cual no debe sobrepasar el 3,5 y 1,5% respectivamente.

También, en las cláusulas 4 y 5 se reivindica un resultado a alcanzar y no se define una modalidad particular de la invención porque se pretende protección para todas aquellas composiciones presentes o futuras que demuestren una densidad de energía de alrededor 1,25kcal/ml, donde la fuente de proteína aporte por lo menos el 28% del total de las calorías, sin que se defina cuál es la composición cuali-cuantitativa de la fórmula que permite alcanzar este resultado y las características físico-químicas de los elementos que aportan proteína.

Por las razones expuestas esta Dependencia considera que la materia objeto de estudio no cumple con las disposiciones normativas del artículo 30 de la Decisión 486, como quiera que la materia se define con términos imprecisos que evocan posibles resultados a obtener.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 20/12/2003, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5053387	"Omega-3 fatty acids in traumatic injury treatment"	01/10/1991
D2	US5384308	"Composition and method for enhancing wound healing"	24/01/1995
D3	DE10221403	"Dietetic and/or pharmaceutical composition based on free aminoacids, vitamins and minerals, having specific aminoacid profile providing good immunostimulant effect "	04/12/2003

Anterioridades D1 a D3 en los Folios 70 a 80

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Novedad (artículo 16 D. 486)

La novedad del objeto se evaluó mediante el análisis de identidad técnica entre los elementos característicos de la formulación reivindicada las anticipaciones cercanas a la invención.

- **Se reivindica:**

Una composición nutricional para la promoción de la curación de heridas que comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos y una fuente de carbohidratos en donde no más del 1,8% de total de caloría de la composición se deriva de arginina y en donde la fuente de proteínas incluye prolina en una cantidad de por lo menos 3% del total de calorías de la composición.

- **El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

Anterioridad D1:

La publicación **D1** revela composiciones para el tratamiento de heridas y traumas que permiten reducir la respuesta hipermetabólica asociada mediante la administración de composiciones que contienen ácidos grasos omega 3 y ácido linoléico.

En especial, el documento revela formulaciones que contienen:

1. Proteína intacta en porcentaje del 20 a 30% del total del consumo energético
2. Carbohidratos en porcentaje del 65 al 70% del total del consumo energético
3. Lípidos en porcentaje del 7 al 15% del total del consumo energético, con una cantidad suficiente de ácidos grasos esenciales y ácidos grasos omega-3.

Anterioridad D3:

La publicación **D3** revela una composición dietética y farmacéutica que contiene aminoácidos, vitaminas y minerales y que produce un efecto inmunoestimulante importante.

La formulación presenta la siguiente composición cuali-cuantitativa:

Aminoácidos	Cantidades (g)
arginina	0.5 a 5
glutamina	0.5 a 5
licina	0.5 a 5
cisteína	0.05 a 3
metionina	0.5 a 5
glicina	0.5 a 10
ornitina	0.5 a 10
triptófano	0.1 a 1.0
Ácido aspártico	0.5 a 10
tirosina	0.5 a 10
treonina	0.5 a 5
valina	0.5 a 10
leucina	0.5 a 10
isoleucina	0.5 a 10
prolina	0.5 a 10

De esta manera, al evaluar los elementos característicos de las composiciones reivindicadas a la luz de las anticipaciones más cercanas que revelan cada uno de los documentos del estado del arte **D1** o **D3** es posible concluir que la materia estudiada carece de Novedad, toda vez que existe evidencia clara sobre formulaciones para el tratamiento de heridas y traumas que contienen una fuente de proteína, una fuente de lípidos y una fuente de carbohidratos.

5.2 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición definidas en el pliego reivindicatorio y los elementos esenciales de las composiciones reveladas por el arte previo.

- **Se reivindica:**

Una composición nutricional para la promoción de la curación de heridas que comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos y una fuente de carbohidratos en donde no más del 1,8% de total de caloría de la composición se deriva de arginina y en donde la fuente de proteínas incluye prolina en una cantidad de por lo menos 3% del total de calorías de la composición.

- **El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

Anterioridad D2:

La publicación **D2** revela composiciones medicinales que presentan como principio activo la proteína salival Lumicarmina que corresponde a una fosfoglicoproteína con peso molecular de 34kD. Cerca del 80% del total de residuos de aminoácidos son prolina, glicina y ácido glutámico y el otro 10% corresponde a lisina y arginina.

La composición presenta como vehículo la vitamina E, dadas sus características lipófilas en un sistema base tipo emulsión.

Diferencias Técnicas:

Al evaluar los elementos característicos de la formulación reivindicada y compararlos con las enseñanzas que revela el antecedente técnico más cercano –D2– es posible concluir que la única diferencia técnica entre ellos estriba en que la formulación reivindicada incluye adicionalmente una fuente de carbohidratos que no ha sido incluida en la formulación de lumicarmina.

Tabla 1.

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (US5053387)	Antecedente D2 (US5384308)	Antecedente D3 (DE10221403)
Composición nutricional para la curación de heridas	Composiciones para el tratamiento de heridas y traumas	Composiciones medicinales	Composición dietética y farmacéutica inmunoestimulante
Fuente de proteínas (arginina 1,8% y prolina 3% del total de calorías)	Proteína 20 a 30%	Lumicarmina (80% del total de residuos de aminoácidos son prolina, glicina y ácido glutámico y el otro 10% corresponde a lisina y arginina)	Aminoácidos
Fuente de lípidos	Lípidos 7 a 15%	Vitamina E – sistema tipo emulsión	Vitaminas B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , Vitamina E
Fuente de carbohidratos	Carbohidratos 65 a 70%		Y eventualmente, una o más fuentes de carbohidratos

Del efecto y el problema técnico objetivo:

De acuerdo con el contenido del capítulo descriptivo, la formulación reivindicada pretende promover la curación de heridas, especialmente las denominadas úlceras de presión, teniendo en cuenta que un suministro adecuado de arginina es claramente relevante para el proceso de curación de heridas. Sin embargo, la arginina también es la causante de la producción de elevados niveles de ácido nítrico, el que actúa como vasodilatador y promotor de la secreción de hormona del crecimiento, sustancias que aumentan el riesgo de formación de heridas.

El problema técnico se deriva de la falta de formulaciones farmacéuticas que presenten un contenido controlado y reducido en arginina.

En esencia, el estado de la técnica revelado en cualquiera de los documentos D1 y D3 enseña formulaciones que contienen las tres fuentes alimentarias más relevantes: una fuente de proteínas, una fuente de lípidos y una fuente de carbohidratos, presentes en un mismo sistema farmacéutico y destinadas al tratamiento de heridas y traumas, especialmente a la estimulación del sistema inmune, por lo que al combinar las enseñanzas del documento D2 con cualquiera de los documentos D1 o D3, evidentemente se derivan las características técnicas de las formulaciones reivindicadas.

Y dado que el aporte calórico de los aminoácidos arginina y prolina no constituye un atributo característico de la formulación sino un resultado que se pretende obtener dada la funcionalidad de la formulación, es claro que, a partir de los conocimientos técnicos que revelan en conjunto los documentos D1 y D2 o D2 y D3 se derivan las características esenciales de las composiciones nutracéuticas reivindicadas.

Así las cosas, por el hecho que una parte de los macronutrientes aporte no más del 1.8% de las calorías o del 3%, cantidad relativa a la arginina y a la prolina, no permite determinar la composición cuantitativa de la fórmula y tampoco permite evidenciar si la fuente de proteína únicamente contiene arginina y prolina, por lo que

la falta de definición precisa de la materia reivindicada permite que las enseñanzas generales que revelan los documentos del estado del arte afecten además, su altura inventiva.

Adicionalmente, el efecto técnico atribuido al bajo contenido en arginina no puede derivarse exclusivamente del aporte calórico, se requiere que el solicitante determine las cantidades reducidas que se agregan a la formulación, definiéndolas en términos de porcentaje en peso o volumen para que se encuentre realmente caracterizada la composición, evitando además el uso de géneros funcionales que evocan los tres pilares fundamentales de los macronutrientes: proteínas, lípidos y carbohidratos, lo anterior, debido a que en la naturaleza existen diversas fuentes alimenticias que aportan esta clase de macronutrientes.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US5053387	1 a 5	Novedad y Nivel Inventivo
D2	US5384308	1 a 5	Nivel Inventivo
D3	DE10221403	1 a 5	Novedad y Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
10 JUL. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 2224	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176009-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 24,426
FECHA : MARZO 26 DE 2008

REGISTRACION NACIONAL

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756057	26/03/2008	8,721,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	210,000.00
	TOTAL :	210,000.00

SON: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-51653

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **583** DE

FECHA **18 DE DICIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **14 DE MARZO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

United States Patent [19]

Alexander

[11] Patent Number: 5,053,387

[45] Date of Patent: Oct. 1, 1991

[54] OMEGA-3 FATTY ACIDS IN TRAUMATIC INJURY TREATMENT

[75] Inventor: J. Wesley Alexander, Cincinnati, Ohio

[73] Assignee: Shriners Hospitals for Crippled Children

[21] Appl. No.: 524,667

[22] Filed: May 16, 1990

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 418,690, Oct. 2, 1989, abandoned, which is a continuation of Ser. No. 298,825, Jan. 18, 1989, abandoned, which is a continuation of Ser. No. 17,326, Feb. 20, 1987, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 2,035, Jan. 12, 1987, abandoned.

[51] Int. Cl.³ A61K 37/02; A61K 31/70; A61K 35/60; A61K 31/20

[52] U.S. Cl. 514/2; 514/21; 514/23; 514/54; 514/396; 514/560; 514/561; 514/562; 514/867; 424/523; 424/DIG. 13

[58] Field of Search 514/2, 21, 23, 54, 396, 514/560, 561, 562, 867; 424/523, DIG. 13; 530/833

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,401,657 8/1983 Kashiwabara et al. 514/21
4,678,808 7/1987 Ward et al. 514/560

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

1197782 12/1985 Canada 514/560

OTHER PUBLICATIONS

Mochizuki et al., JPEN, vol. 8, No. 6, (1984), pp. 638-646.

Gottschlich et al.: Fat Kinetics and Recommended Dietary Intake in Burns, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 11, 1:80-85, 1987.

Alexander, J. W.: Nutrition and Infection, Arch. Surg. 121:966-972, 1986.

Alexander, J. W. et al.: The Importance of Lipid Type

in the Diet After Burn Injury, Annals of Surgery 204, 1:1-8, 1986.

Dominioni, L. et al.: Enteral Feeding in Burn Hypermetabolism; Nutritional and Metabolic Effects of Different Levels of Calorie and Protein Intake, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 9, 3:269-279, 1985.

Alexander, J. W.: Burn Care: Specialty in Evolution—1985 Presidential Address, American Burn Association, The Journal of Trauma 26, 1:1-6, 1986.

Trocki, O. et al.: Comparison of Continuous and Intermittent Tube Feedings in Burned Animals, JBCR 7, 2:130-137, 1986.

Trocki, O. et al.: Intact Protein Versus Free Amino Acids in the Nutritional Support of Thermally Injured Animals, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 10, 2:139-145, 1986.

Saito, H. et al.: The Effect of Route of Nutrient Administration on the Nutritional State, Catabolic Hormone Secretion and Gut Mucosal Integrity Following Burn Injury, submitted to JPEN, Jan. 1986.

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Jacqueline Stone

Attorney, Agent, or Firm—Frijouf, Rust & Pyle

[57] ABSTRACT

A composition and method of treating a traumatic injury by improving immunologic response and reducing a hypermetabolic response associated with those suffering from a traumatic injury such as a substantial burn, trauma, major surgery and the like and more particularly to those suffering from a substantial thermal burn injury to the skin or other areas through the administration of the composition of the invention to those suffering from the traumatic injury are disclosed. The composition comprises an intact protein, arginine, carbohydrate, lipid comprising the omega-3 fatty acids of fish oil, including eicosapentaenoic acid, and with linoleic acid limited to the amount necessary to prevent an essential fatty acid deficiency thereof and nutritionally necessary vitamins and minerals.

10 Claims, 2 Drawing Sheets

D₁ 8
70

the intermittent enteral administration of the composition of the invention. The most preferred method includes enterally administering the composition of the invention to one in need as soon as possible after the infliction of the traumatic injury.

The composition of the invention is intended to be the sole source of dietary energy or total energy intake (protein, carbohydrate and lipid) for the time the patient is unable to take food by mouth. Typically, a patient who has suffered traumatic injury, especially a traumatic burn injury, is not able take food by mouth for a period of time following the injury.

The foregoing has outlined rather broadly the more pertinent and important features of the present invention in order that the detailed description of the invention that follows may be better understood so that the present contribution to the art can be more fully appreciated. Additional features of the invention will be described hereinafter which form the subject of the claims of the invention. It should be appreciated by those skilled in the art that the conception and the specific embodiment disclosed may be readily utilized as a basis for modifying or designing other structures for carrying out the same purposes of the present invention. It should also be realized by those skilled in the art that such equivalent constructions do not depart from the spirit and scope of the invention as set forth in the appended claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

For a fuller understanding of the nature and objects of the invention, reference should be had to the following detailed description taken in connection with the accompanying drawings in which:

FIG. 1 is a comparison of the metabolic rates of different groups of animals receiving similar diets, except for the amino acid composition, by continuous administration;

FIG. 2 is a comparison of resting metabolic rates of burned animals receiving different types of lipids in their diets;

FIG. 3 is a simplified display of the metabolites of arachidonic acid; and

FIG. 4 is a comparison of the dienoic and trienoic prostaglandin pathways.

Similar reference characters refer to similar parts throughout the several views of the drawings.

DETAILED DISCUSSION

The present invention discloses a nutritionally fortified pharmaceutical composition and method which is suitable for using in patients suffering from traumatic injuries, such as burn injuries which initiate a hypermetabolic state.

FIG. 1 is a comparison of the resting metabolic expenditure (RME) of different groups of animals continuously receiving similar diets (isocaloric, isonitrogenous and isovolemic) except for the amino acid composition. NOVAMINE, a commercially available amino acid composition was administered intragastrically (IG) and intravenously (IV). An Amino Acid group was administered intragastrically (IG) and comprised crystalline amino acids in the same amounts found in whey protein. As illustrated at FIG. 1, all groups demonstrated an increase in RME, however, the group receiving whey protein clearly demonstrated whey protein's ability to keep the resting metabolism nearest to the preburn RME. The crystalline amino acids present in the same

amounts as found in whey protein also restricted the metabolic rate increase, but not to the extent of the intact whey protein.

FIG. 2 is a comparison of resting metabolic rates of burned animals receiving similar diets but different types of lipids: MICROLIPID (74 percent linoleic acid and 15 percent oleic acid), linoleic acid, oleic acid and MaxEPA. The lipid comprised 10 percent of the total energy intake. As clearly indicated the hypermetabolic response was inhibited for the group of animals which received MaxEPA (fish oil). It is theorized that linoleic acid and other omega-6 fatty acids enter the arachidonic acid pathway thereby increasing the production of certain metabolites (dienoic prostaglandins) which appear to have adverse effects on the healing process of one suffering from a traumatic injury, such as a substantial burn. Among the metabolites are the dienoic prostaglandins PGE₂, PGI₂ and TXA₂. FIG. 2 illustrates that arachidonic acid pathway metabolites contribute to the adverse effects of lipids following burn injury, as evidenced by the differences in inhibition of the hypermetabolic state by the compared lipids.

FIG. 3 is a simplified display of the metabolites of arachidonic acid. HPETE indicates 5(S)-hydroperoxy-6,8,14-icosatetraenoic; LT=leukotriene; PG=prostaglandin; MDA=malondialdehyde; HHt=(12S)-12-hydroxy-5,8,10-hepatodecatrienoic and TX=thromboxane. It appears that the balance between TXA₂ and PGI₂ takes part in the regulation of vascular responses, platelet aggregation and thrombosis. PGE₂ by itself is a vasodilatory prostaglandin that may cause edema formation. However, PGE₂ in combination with bradykinin, histamine, and/or degradation products of a complement pathway present a synergistic potentiation in the formation of edema. More importantly, PGE₂ is a potent depressant of immune response and has feedback mechanisms that inhibit the activities of interleukin-1 and interleukin-2 as well as stimulating the development and activity of suppressor T cells. Accordingly, the biological effects manifested by the metabolites of the arachidonic acid pathway explains the adverse effects manifested by their presence.

FIG. 4 is a comparison of the dienoic and trienoic prostaglandin pathways. TX=thromboxane. The trienoic prostaglandin metabolites PGI₃, PGE₃ and TXA₃ are equivalent to the major metabolites PGE₂, PGI₂ and TXA₂ of the dienoic prostaglandins. However, PGE₃ and TXA₃ lack potency when compared with their dienoic counterparts and block the action of PGE₂ and TXA₂. Thus, regulation of dietary lipids by controlling the intake of omega-6 fatty acids controls the synthesis of dienoic prostaglandins and therefor the adverse effects associated therewith.

A more thorough discussion is set forth in: Alexander, J. Wesley, Nutrition and Infection, Arch. Surg., Volume 21, pp. 966-972 (August 1986); Alexander, J. Wesley, The Importance of Lipid Type in the Diet after Burn Injury, Ann. Surg., Volume 204, No. 1, pp. 1-8 (July 1986) and, Gottschlich, Michele and Alexander, J. Wesley, Fat Kinetics and Recommended Dietary Intake in Burns, J. Parenteral and Enteral Nutrition, Volume 11, No. 1, pp. 80-85 (1987), and Trocki O., Saito H., Gonce S. J., Heyd T. J., Alexander J. W., Effects of Dietary Lipids on Postburn Metabolic and Immune Response, JPEN 10:50, 1986 each of which is incorporated herein by reference as if fully set forth herein.

Fish oil which is rich in trienoic prostaglandin precursors exerts beneficial effects on gastrointestinal, im-

munologic and inflammatory response when compared to fat from vegetable oils which are largely composed of dienoic prostaglandin precursors in the management of burns.

In one embodiment of the invention an enteral composition utilized as its protein source, 87 percent whey protein with 9 percent arginine, 2 percent cysteine and 2 percent histidine (100 percent of the protein) at 57 grams per liter. The protein source supplied about 20 percent of the total energy intake required by the patient. The carbohydrate source was maltodextrin which supplied about 85 percent of the nonprotein calories (about 68 percent of the total energy intake) and was added at a rate of 164 grams per liter. The lipid source consisted of fish oil and safflower oil providing 15 percent of the nonprotein calories (about 12 percent of the total calories) with substantially equal amounts of nonprotein calories provided by the fish oil (MaxEPA), which contained eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, and by the safflower oil. The fish oil-safflower mixture was added at a rate of 13 grams per liter. The fish oil-safflower oil mixture included 4.8 grams linoleic acid per liter. The composition of the invention supplies about 1000 kcalories per liter and had an osmolality of 549 mOsm/Kg water.

An enteral composition of the invention was prepared as set forth below:

Modular Tube Feeding-Shriners Burns Institute					
Ingredients	Amount	CHO	PRO	FAT	KCAL
Sterile Water	750 ml				
MaxEPA (fish oil)	6 ml	0	0	6	54
MICROLIPID	9 ml	0	0	4.4	39
PROMIX	62 g	3.3	50	2.6	236
SUMACAL	149 g	142	0	0	568
Arginine HCL	5 g	0	5	0	20
Histidine	1 g	0	1	0	4
Cysteine	1 g	0	1	0	4
NUTRISOURCE	24 g	6	0	0	24
Minerals					
NUTRISOURCE	20 g	18	0	0	72
Vitamins					
Vitamin A	0.1 ml	0	0	0	0
(50,000 units/ml)					
TOTAL		163.3	57	13	1021

The sterile water was measured and poured into a blender such as a Waring blender. The MaxEPA (R. P. Scherer Corporation) (fish oil) was measured using a pipette and/or graduated cylinder. The MICROLIPID (Chesebrough-Ponds) preparation was vigorously shaken and measured utilizing a pipette. Both of these liquids are added to the blender. PROMIX (Navaco) was weighed out and added to the blender. SUMACAL (Chesebrough-Ponds) was weighed and added to liquids in blender. The Arginine HCL, Histidine and Cysteine were individually weighed and added to the liquids in the blender. Twenty four grams of NUTRISOURCE (Sandoz) Minerals and 20 grams of NUTRISOURCE (Sandoz) Vitamins were added to the liquids in the blender. Vitamin A was measured and added to the liquids in the blender. All ingredients were mixed in the blender at low speed for about 30 seconds taking caution not to over mix. The foam was allowed to settle. To check proper recipe level, the liquid was poured into a 2000 ml flask and more sterile water was added if necessary to bring up to the correct 1000 ml level. The formula provided about 1000 Kcal. The formula was transferred into a brown bottle and refrigerated. After 24 hours any remaining formula is discarded. To prepare

an enteral composition of the invention which decreases the risk of diarrhea, an amount of Vitamin A is added to the composition as described above.

CALCULATION FORMULA FOR 1000 ml

Kcal needs	= 1000
Protein needs (20% of Kcal)	= 200 Kcal or 50 g protein
Arginine needs (2% of Kcal)	= 20 Kcal or 5 g arginine
Histidine needs (0.5% of Kcal)	= 5 Kcal or 1 g
Cysteine needs (0.5% of Kcal)	= 5 Kcal or 1 g
1000 Kcal	
- 230 Kcal (arginine + histidine + cysteine + Promix)	
770 Kcal from nonprotein sources	
Total fat = 15% of nonprotein calories	
= .15 x 770 = 115 Kcal or 13 g fat	
15 Fat from MaxEPA = 7% of nonprotein calories	
= .07 x 770 = 54 Kcal or 6 g MaxEPA	
= 6 ml	
Fat from Microlipid = 8% of nonprotein calories	
= 13 - (2.6 + 6)	
= 4.4 g of Microlipid	
= 9 ml	
20 Carbohydrate = 85% of nonprotein calories	
= .85 x 770 = 655 Kcal or 163 g carbohydrates	
230 Kcal (protein) + 115 Kcal (fat) + 655 Kcal (carbohydrate)	= 1000 Kcal

The composition may further include about 220 mg/day zinc sulfate where the occurrence of a suboptimal serum level is encountered in a traumatically injured patient. The composition may further include about 1 gm of vitamin C per day.

Diarrhea is a frequent problem in the use of enterally administered enteral compositions. In an effort to determine the cause, a study was conducted. Diarrhea was defined as greater than 4 liquid bowel movements per day or a large (greater than 200 g) liquid stool. Of the 20 patients studied, 6 (30%) developed diarrhea. Stool cultures were negative for pathogenic organisms. The mean total body surface area burn of those who developed diarrhea was 55 percent (range 12-89%) whereas those without diarrhea had a mean burn size of 43 percent (range 28-71%) (not significant). Results demonstrated a significant relationship between dietary lipid content and diarrhea. Implementation of tube feeding within 48 hours postburn was associated with a decreased incidence of diarrhea. The risk of diarrhea was most closely associated with inadequate Vitamin A intake. Surprisingly, tube feeding osmolality, systemic antibiotics, or hypoalbuminemia did not have an adverse effect on intestinal absorption. Various enteral feeding products were compared. This study demonstrated a highly significant effect of the lowfat enteral composition of the invention augmented with vitamin A, as set forth above, in decreasing the risk/incidence of diarrhea associated with enteral feeding.

Numerous methods and formulas exist for determining the daily caloric needs of traumatically injured patients. Formulas such as the Curreri formula has been found workable in initially projecting energy needs in burn patients: $(25 \text{ kcal} \times \text{kg body weight}) + (40 \text{ kcal} \times \text{percent burn})$. While helpful in estimating peak energy needs, the Curreri formula leads to overfeeding as the patient progresses. The failure of the Curreri formula and other conventional formulas, is that they do not account for many effectors of energy balance over time. The object of any formula must be to provide adequate calories for positive nitrogen balance and satisfactory maintenance of body weight without overfeeding. To attain this object, energy expenditure is ascertained by

13

measuring oxygen consumption of the patient by means known in the art. However, other energy requiring activities such as physical therapy, hydrotherapy and dressing changes can elevate energy needs and must be considered. Therefore, providing nutritional intake equivalent to 1.3 times the measured energy expenditure at rest is associated with conditions of positive nitrogen balance and satisfactory maintenance of body weight in the majority of burn patients.

The composition may be prepared in a dry form, with the lipid in an accompanying vial, for subsequent reconstitution by the addition of water and lipid. Such methods are well known in the art. Also, the composition may be prepared as needed or prepared as a ready-to-use composition by methods well known in the art.

The present disclosure includes that contained in the appended claims as well as that of the foregoing description. Although this invention has been described in its preferred form with a certain degree of particularity, it is understood that the present disclosure of the preferred form has been made only by way of example and that numerous changes in the details of construction and the combination and arrangement of parts may be resorted to without departing from the spirit and scope of the invention.

What is claimed:

1. A method of treating a traumatic injury which manifests a resting hypermetabolic state by administering to one suffering from such an injury, a composition comprising an amount of omega-3 fatty acids of fish oil sufficient to reduce the resting hypermetabolic state associated with the traumatic injury.

2. A method of treating a traumatic injury which manifests a resting hypermetabolic state by administering to one suffering from such an injury, a composition comprising

an amount of omega-3 fatty acids of fish oil sufficient to reduce the resting hypermetabolic state associated with the traumatic injury; and

an amount of linoleic acid limited to only the amount necessary to meet the essential fatty acid requirement of linoleic acid thereby reducing the amount of arachidonic acid pathway metabolites associated with the metabolism of linoleic acid.

3. A method of treating a traumatic injury by reducing a hypermetabolic resting metabolic state associated with the traumatic injury by enterally administering to one in need of such treatment an effective amount of a composition comprising:

an intact protein, in an amount of about 20 to 30 percent of the total energy intake;

14

carbohydrate, in an amount of about 65 to 70 percent of the total energy intake;

lipids, in an amount of about 7 to 15 percent of the total energy intake, comprising an amount of linoleic acid sufficient only to prevent an essential fatty acid deficiency thereof thereby reducing the amount of arachidonic acid pathway metabolites in the traumatically injured patient, and omega-3 fatty acids of fish oil including eicosapentaenoic acid in amount sufficient to reduce a hypermetabolic resting metabolic state associated with one suffering from a traumatic injury.

4. The method of claim 1 wherein the method further includes continuous enteral administration of the composition to one in need of such treatment.

5. The method of claim 3 wherein the traumatic injury is a substantial thermal burn injury to the skin.

6. The method of claim 4 further administering the composition as soon as possible within 24 hours after the infliction of the traumatic injury.

7. The method of claim 3 wherein the composition includes arginine in an amount sufficient to enhance healing of a wound or break in the continuity of soft parts of body structure caused by the traumatic injury.

8. The method of claim 3 wherein the omega-3 fatty acids are provided by fish oil.

9. A method of treating a traumatic injury by reducing a hypermetabolic resting metabolic state associated with the traumatic injury by enterally administering to one suffering from a traumatic injury an effective amount of a composition comprising:

whey protein, in an amount of about 20 to 25 percent of the total energy intake;

arginine in an amount sufficient to enhance healing of a wound or break in the continuity of soft parts of body structure caused by the traumatic injury;

carbohydrate, in an amount of about 65 to 70 percent of the total energy intake where the carbohydrate is complex glucose polymers;

lipids, where the lipid supplies about 12 percent of the total energy intake and is provided by a mixture of substantially equal amounts of nonprotein calories provided by fish oil which comprises omega-3 fatty acids and by vegetable oil with a sufficient amount of linoleic acid to prevent an essential fatty acid deficiency thereof, thereby reducing the amount of arachidonic acid pathway metabolites formed in the traumatically injured patient and reducing a hypermetabolic resting metabolic state associated with one suffering from a traumatic injury.

10. The method of claim 9 wherein the traumatic injury is a substantial thermal burn injury to the skin.

* * * * *

D₂⁷⁴
24



US005384308A

United States Patent [19]
Henkin

[11] **Patent Number:** **5,384,308**
[45] **Date of Patent:** **Jan. 24, 1995**

[54] **COMPOSITION AND METHOD FOR
ENHANCING WOUND HEALING**

[76] **Inventor:** **R. I. Henkin, 6601 Broxburn Dr.,
Bethesda, Md. 20817**

[21] **Appl. No.:** **76,058**

[22] **Filed:** **Jun. 14, 1993**

[51] **Int. Cl.⁶** **A61K 37/16; A61K 35/37**

[52] **U.S. Cl.** **514/8; 514/7;
514/969; 424/550; 530/843**

[58] **Field of Search** **514/2, 938, 969, 7,
514/8; 424/85.8, 550; 530/843**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,066,405 1/1978 Henkin 436/86

OTHER PUBLICATIONS

Li et al Br. J. Surg. 68:783-743, 1981.

Primary Examiner—Christine M. Nucker

Assistant Examiner—Julie Krsek-Staples

Attorney, Agent, or Firm—Lowe, Price, LeBlanc &
Becker

[57] **ABSTRACT**

There is described herein a wound healing enhancing medicinal composition formulated from the salivary protein Lumicarmin. Lumicarmin is a phosphoglycoprotein with a molecular weight of 34.5 kD. About 80% of the total amino acid residues are proline glycine and glutamic acid and another 10% are lysine and arginine. Lumicarmin stains pink violet after gel electrophoresis and staining with Coomassie Brilliant Blue R-250 dye.

5 Claims, 10 Drawing Sheets

effect of vitamin E cream or its constituents on wound healing.

The four phase pattern of healing exhibited during daily changes in healing of wild type lesions corresponds numerically with the four general steps of healing described as the mechanism underlying healing in any wound. While phase and step numbers are numerically similar it is unclear if there is any physiological connection between phases of healing and actual physical change in wound characteristics. However, this four phase pattern of healing was observed in emollient treated but not in Lumicarmine treated rats in which only a two phase process was apparent.

Lumicarmine has been shown to accelerate wound healing within 24 hours of application. This rapid acceleration implies that this protein is active in the initial phase of wound healing and supports the concept that this protein provides the matrix upon which wound healing depends. This also supports the concept that this protein is active in the absence of any specific receptor and this quality is important for its successful utilization in the accelerated healing of chronic wounds.

The foregoing also establishes inhibition of the secretion of Lumicarmine by antibodies directed at endogenous secretion of Lumicarmine by human parotid cells in continuous culture. This demonstrates that human parotid cells not only can be grown in continuous culture but also that they still demonstrate normal cellular function. With this technique, it is now possible to bio-engineer production of Lumicarmine in amounts which can be useful for commercial applications.

The use of Lumicarmine to accelerate wound healing has many applications in present medical practice. It can be used topically to speed healing of cuts and lacerations. It can also be used to speed healing in burns, venous stasis ulcers, pressure sores, decubital ulcers and skin ulcers since it provides the physiological matrix upon which healing is initiated. It also may be useful in corneal lesions and in bone repair, again, since it can supply the physiological matrix upon which the regenerative process depends for the normal progression of healing. The absence of this matrix in burns, stasis ulcers and pressure sores is one reason why these lesions heal so poorly. Application of artificial gels or manufactured matrices to these wounds have not provided a physiological base upon which the normal healing process may proceed. Lumicarmine then has been shown to be the physiological substance which can be used by animals to heal these wounds by providing the physiological foundation matrix which may be missing or inhibited in chronic, non-healing or poorly healing lesions.

There is also described herein an antifibrosis agent which, when applied to a lesion in which fibrosis is expected, will inhibit scarring or fibrotic activity. In addition, use of Antilumicarmine as an antitumor promotor depends upon its activities in several systems. Antilumicarmine may inhibit angiogenesis. This inhibition is important since the generation of new capillary blood vessels is necessary if a tumor is to expand. The degree of angiogenesis, assessed by microvessels at the margin of a primary tumor, has been shown to be pre-

dictive of metastatic disease in breast carcinoma. Antilumicarmine may inhibit cell/matrix interactions through interaction with specific cell-surface or cell-adhesion molecules. Substances such as E-cadherin are known to inhibit invasion into collagen gels and loss of this activity may allow this action to occur more readily. Antilumicarmine may interact with E-cadherin and thereby regulate tumor invasive behavior, and tumor progression.

Antilumicarmine may also inhibit endothelium/tumor cell adhesion interactions. By inhibition of the attachment of circulatory leukocytes through inhibition of the action of calcium-dependent lectins [LEC-CAMs or selectins], endothelial cell leukocyte adhesion molecules (ELAM 1) or other similar molecules may inhibit tumor capacity to metastasize. Antilumicarmine may also regulate tumor invasion by inhibiting cell movement into or out of the tumor matrix. Since several growth factors stimulate cell movement Antilumicarmine may inhibit motility of epithelial cells such as autocrine motility factor, migration stimulating factor or scatter factor thereby inhibiting tumor invasion. By inhibiting cell attachment and motility, Antilumicarmine may play a significant role in modulating and regulating cancer spread and provide a new therapeutic modality as an antitumor promotor.

It will be readily seen by one of ordinary skill in the art that the present invention fulfills all of the objects set forth above. After reading the foregoing specification, one of ordinary skill will be able to effect various changes, substitutions of equivalents and various other aspects of the invention as broadly disclosed herein. It is therefore intended that the protection granted hereon be limited only by the definition contained in the appended claims and equivalents thereof.

I claim:

1. A medicinal composition for enhancing the wound process in humans consisting essentially of a therapeutic wound healing enhancing effective amount of the protein Lumicarmine having the following characteristics: about 80% of the total amino acid residues being proline, glycine, and glutamic acid, about 10% of the total amino acid residues being lysine and arginine, and a pink violet color after gel electrophoresis and staining with Coomassie Brilliant Blue R-250 in a pharmaceutically acceptable vehicle for topical application.

2. The composition of claim 1 wherein the pharmaceutically acceptable vehicle is an oil-based emulsion containing vitamin E.

3. The composition of claim 1 wherein the concentration of Lumicarmine is about 45 mg per gram of vehicle.

4. Method of enhancing the healing of lesions in humans consisting essentially of topical application to the lesion of a therapeutically lesion healing effective amount of the composition of claim 1.

5. The method of claim 4 wherein the pharmaceutically acceptable vehicle is an oil-based emulsion.

* * * * *



76
D3
76

⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 102 21 403 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
A 23 L 1/30
A 23 L 1/305
A 23 L 1/302
A 23 L 1/304
A 61 K 31/198

⑰ Aktenzeichen: 102 21 403.4
⑳ Anmeldetag: 14. 5. 2002
㉑ Offenlegungstag: 4. 12. 2003

DE 102 21 403 A 1

⑦① Anmelder:
Kyberg Pharma Vertriebs-GmbH & Co. KG, 82041
Oberhaching, DE

⑦④ Vertreter:
Beetz & Partner, 80538 München

⑦② Erfinder:
Steiner, Xaver, 86161 Augsburg, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
US 60 17 550 A
US 59 98 363 A
EP 07 56 827 A2
EP 07 99 578 B1
WO 01/78 532 A1
WO 00/07 607 A1

Diätverband (Hrsg.): Grüne Liste 1995, Aulendorf:
Editio-Cantor-Verlag, S. 28-32;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Diätetische und pharmazeutische Zusammensetzungen, ihre Herstellung und ihre Verwendung

⑤⑦ Die Erfindung betrifft Zusammensetzungen auf der Basis von
(A) freien Aminosäuren,
(B) Vitaminen und
(C) Mineralstoffen und gegebenenfalls
(D) weiteren Wirkstoffen,
die sich durch spezielle Profile der Bestandteile (A), (B)
und (C) auszeichnen, sowie ihre Herstellung und ihre Ver-
wendung in der Diätetik und zur Herstellung von Arznei-
mitteln.
Die Zusammensetzungen besitzen immunstimulierende
Wirkung.

DE 102 21 403 A 1