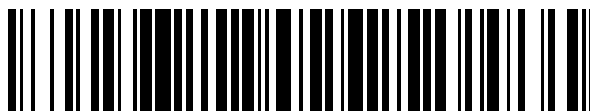


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 164**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08785226 .5**

96 Fecha de presentación: **30.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2170103**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **Complemento para la prevención de caquexia**

30 Prioridad:
31.07.2007 EP 07015027

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2012

73 Titular/es:
**FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH
ELSE-KRÖNER-STRASSE 1
61352 BAD HOMBURG V.D.H., DE**

72 Inventor/es:
SCHNEID, Christina

74 Agente/Representante:
Zuazo Araluze, Alexander

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 2 380 164 T3

DESCRIPCIÓN

Complemento para la prevención de caquexia

- 5 La presente invención se refiere a una composición nutricional, preferiblemente un complemento nutricional, para la prevención y/o el tratamiento de caquexia y/o anorexia. La composición según la presente invención contiene como constituyentes ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo y al menos un agente fitoquímico. En una realización preferida, la composición contiene adicionalmente uno o más aminoácidos de cadena ramificada y/o glutamina, ambos en forma de sal o neutra o un precursor o derivado de los mismos. En una realización particularmente preferida, la composición comprende adicionalmente uno o más antioxidantes adicionales tales como carotenoides mixtos, vitamina E, vitamina C, zinc, magnesio y selenio.

Técnica anterior

- 15 La caquexia representa la emaciación progresiva de tejido muscular y adiposo y se asocia con un aumento de la morbilidad. El término se deriva del griego *kakos*, que significa "malo", y de *hexis* que significa "estado", y se entiende generalmente que se refiere a un estado de mala salud y desnutrición. A menudo se asocia con y está inducida por una enfermedad subyacente, por ejemplo, cáncer maligno, y su síndrome clínico se caracteriza por pérdida de apetito (particularmente, anorexia), pérdida de peso corporal acompañada por una disminución en la masa muscular y el tejido adiposo, emaciación tisular, fatiga y un mal estado funcional que a menudo precede a la muerte.

- 25 Parecen estar implicados múltiples mecanismos en el desarrollo de caquexia, incluyendo anorexia, disminución de la actividad física, disminución de la secreción de hormonas anabólicas del huésped y alteración de la respuesta metabólica del huésped con anomalías en el metabolismo de proteínas, lípidos e hidratos de carbono.

- 30 Aunque la anorexia, una de las principales características del síndrome de caquexia acompaña habitualmente a la caquexia, la caquexia rara vez responde a un aumento de la ingesta de alimentos sólo. La patogénesis de la anorexia es, con la mayor certeza, multifactorial pero no se entiende bien aún. Parece poderse atribuir en parte a metabolitos intermedios como lactato, cetonas y oligonucleótidos o a otras sustancias liberadas tales como proteínas de respuesta de fase aguda.

- 35 Un aumento del gasto energético en reposo puede contribuir a la pérdida de peso corporal en pacientes caquéticos y puede explicar el aumento de la oxidación de tejido adiposo. Ciclos que consumen energía inútilmente, tales como el ciclo de Cori, también pueden desempeñar un papel en el aumento de la demanda de energía.

- 40 La pérdida de peso corporal en pacientes caquéticos surge igualmente de la pérdida de músculo y grasa, caracterizada por un aumento del catabolismo de músculo esquelético y una disminución de la síntesis de proteínas. Parecen secretarse factores catabólicos que pueden producir la descomposición directa del tejido muscular y adiposo en la caquexia y pueden desempeñar un papel activo en la degeneración tisular.

- 45 Caquexia se refiere a enfermedades subyacentes, como por ejemplo cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca crónica, VIH/SIDA, enfermedad renal crónica, enfermedad neurológica y enfermedad reumática. Podría estimarse la frecuencia de caquexia en la enfermedad subyacente con, por ejemplo, el 50% de todos los pacientes con cáncer, el 30% de todos los pacientes con EPOC y el 10% de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

- 50 El conocimiento actual de los mecanismos subyacentes responsables de la caquexia sigue siendo incompleto. Sin embargo, la mayoría de los estados de caquexia se asocian con procesos inflamatorios subyacentes. Se considera que los mecanismos de reducción de proteínas musculares son tal como sigue. Durante los fenómenos de caquexia, se produce una reducción progresiva de la masa de músculo esquelético, aunque se conservan las reservas de proteínas viscerales y de hecho puede aumentar la masa del hígado. Aumenta el recambio de proteínas en todo el cuerpo, debido a un aumento en el catabolismo de proteínas musculares y una disminución global en la síntesis de proteínas, a pesar del aumento en la síntesis hepática de proteínas de fase aguda.

- 55 Hay tres rutas proteolíticas principales responsables del catabolismo de proteínas en el músculo esquelético. Éstas son el sistema lisosómico, que participa en la proteólisis de proteínas extracelulares y receptores de superficie celular, las calpaínas reguladas por calcio citosólico, que participan en la lesión, necrosis y autólisis tisular, y la ruta proteolítica dependiente de ATP-ubiquitina. De éstas, se considera que la proteólisis dependiente de ubiquitina es la más importante para la degradación de proteínas en la caquexia (cáncer).

- 60 Se entiende que los mecanismos de reducción de tejido adiposo son tal como sigue. La caquexia también se caracteriza por una reducción marcada del tejido adiposo, que se debe a un aumento en la lipólisis más que a una disminución en la lipogénesis. Además, se desregula el metabolismo energético durante el estado caquético.

La activación de los mecanismos patógenos de la caquexia es un fenómeno temprano, y debe sospecharse de

caquexia incluso en ausencia de pérdida de peso, particularmente en aquellos pacientes que se sabe que su pronóstico de la enfermedad influye negativamente en el estado nutricional. En la fase temprana de estos procesos de desarrollo de desequilibrio metabólico/nutricional ya podría estar activa antes de que resulten clínicamente evidentes signos de pérdida de tejido.

La aparición de anorexia-caquexia influye significativamente en el transcurso clínico de la enfermedad, y la mayoría de terapias realmente agravan la anorexia y empeoran la pérdida de peso corporal. Como consecuencia, la prevalencia más alta y la mayor gravedad del síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con cáncer avanzado se deben en su mayor parte a una causa iatrogénica. La presencia de una saciedad temprana en cualquier estadio de la enfermedad puede aumentar significativamente el riesgo de muerte en un 30%.

Un aspecto interesante del impacto clínico del síndrome de anorexia-caquexia que ha surgido recientemente es su influencia sobre la calidad de vida. Respalando este punto de vista, se documentó recientemente que las puntuaciones de la función cualidad de vida están determinadas en gran medida por la ingesta de nutrientes y la pérdida de peso, representando el 20% y el 30% de la puntuación total, respectivamente.

Tal como se señaló anteriormente, los requisitos más comunes para la caquexia son la presencia de una enfermedad subyacente tal como un proceso inflamatorio o la presencia de tejido canceroso maligno. Se han notificado numerosos factores circulantes etiológicos en pacientes con síndrome de caquexia. Las pruebas de estudios tanto con animales como con seres humanos sugieren que varias citocinas proinflamatorias desempeñan papeles etiológicos en el desarrollo de caquexia. La interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-1 (IL-1) y el interferón- γ (IFN- γ) son las citocinas implicadas en la mayoría de estudios, especialmente la caquexia asociada con cáncer y enfermedad crítica. Además, también están implicados en la caquexia compuestos derivados de tumores, tales como el factor movilizador de lípidos, sustratos inductores de anemia y factores inductores de proteólisis. En general, la caquexia resulta de la interacción entre múltiples citocinas, neuropéptidos, hormonas y compuestos relacionados con patógenos o tumores que interaccionan de tal manera que alteran el metabolismo celular y dan como resultado pérdida de tejido.

En resumen, las causas de caquexia son múltiples y difieren, al menos en parte en diferentes enfermedades, pero algunas de ellas son comunes y constituyen los principales antecedentes en los que se basan los síntomas de caquexia. Entre las causas comunes de caquexia, las más reconocidas son:

- Citocinas proinflamatorias con síntomas relacionados
- Hipermetabolismo
- Neurotransmisor
- Cambios hormonales
- Anorexia.

El tratamiento de la caquexia hasta ahora era ineficaz, utilizando por ejemplo lípidos estructurados con aplicación enteral o parenteral. Además, el uso de cápsulas de aceite de pescado es cuestionable y han experimentado graves inconvenientes incluyendo tragado, eructos y mal sabor.

El documento EP 0 914 111 describe composiciones para tratar caquexia y anorexia que comprenden una combinación de aceites que contiene ácidos grasos ω -6 y ácidos grasos ω -3, junto con una fuente de aminoácidos de cadena ramificada que comprenden nitrógeno de amino y componentes antioxidantes adicionales. El documento EP 0 914 111 no menciona nada sobre ningún agente fitoquímico.

El documento WO 2004/026294 se refiere una composición nutricional enriquecida con leucina, que puede contener ácidos grasos poliinsaturados ω -3. La composición se usa para fomentar la síntesis de proteínas musculares o controlar la pérdida de peso inducida por tumores. Sin embargo, el documento WO 2004/026294 no menciona nada sobre la presencia de agentes fitoquímicos.

El documento WO 00/07607 se refiere a una composición nutritiva y terapéutica para el tratamiento del cáncer que puede contener una amplia variedad de componentes en amplios intervalos. Además, se describen varias enfermedades y estados en relación con el cáncer aparte de caquexia.

Tampoco fue eficaz la nutrición enteral con relativamente poca cantidad de ω -6: ω -3 (2:1-3:1), en la mayoría de los casos no se incluyeron concentraciones de ácido eicosapentaenoico (EPA) o se incluyeron concentraciones muy bajas en el tratamiento. Además, la combinación de EPA con complementos nutricionales orales de alto contenido en nutrientes es sólo parcialmente eficaz debido a una falta de acción sinérgica entre aminoácidos y antioxidantes. Además, los productos y enfoques terapéuticos de hoy en día sólo tratan de resolver la fase terminal de la de

caquexia y no la fase previa a la caquexia. Por tanto, hasta ahora la prevención y el tratamiento de la caquexia siguen siendo difíciles. Estudios tanto con animales como con seres humanos sugieren que el apoyo nutricional es enormemente ineficaz mediante los medios disponibles hoy en día. Especialmente es muy difícil restaurar las reservas corporales, ya que es masa corporal magra, cuando el estado caquéctico está avanzado. Dados estos hechos, la caquexia debe tratarse en su estadio preclínico, cuando la probabilidad de una prevención eficaz de la emaciación muscular y tisular es mayor que durante el estadio avanzado de la enfermedad. Las intervenciones en esta fase temprana, precaquéctica dirigiéndose tanto a la caquexia como a la anorexia parecen ser un concepto terapéutico importante y prometedor. Una vez que la pérdida de tejido es evidente, los enfoques intervencionales para recuperar masa muscular y adiposa han demostrado ser difíciles y con un éxito limitado.

En vista de la descripción previa de la técnica anterior, existe todavía una gran demanda para proporcionar composiciones que traten la caquexia y/o anorexia en un estadio muy temprano y preclínico, cuando la probabilidad de una prevención eficaz de la emaciación muscular y tisular es mayor que durante el estadio avanzado de la enfermedad.

Por tanto, el objeto subyacente a la presente invención es la provisión de una composición nutricional para la prevención y el tratamiento de caquexia y/o anorexia que es ya eficaz en el estadio preclínico. En particular, es un objeto proporcionar una composición que previene no sólo la aparición de caquexia y/o anorexia, sino también la evolución de la caquexia/anorexia. Además, es un objeto proporcionar una composición de este tipo que es eficaz también en el tratamiento de caquexia/ anorexia existente.

Sumario de la invención

Para tratar con los objetos mencionados anteriormente, la presente invención proporciona una composición nutricional que comprende desde 0,1 hasta 10 g de ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo basado en 100 kcal de la composición total, desde 0,1 hasta 10 g de un agente fitoquímico o una mezcla del mismo basado en 100 kcal de la composición total, desde 0,1 hasta 50 g, más preferiblemente desde 1 hasta 25 g basado en 100 kcal de la composición total de uno o más aminoácidos de cadena ramificada (AACR) seleccionados del grupo que consiste en leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val), en forma de sal o neutra o un precursor o derivado de las mismas, desde 0,25 hasta 50 g de glutamina en forma de sal o neutra o un precursor o derivado de la misma basado en 100 kcal de la composición total, y en una realización preferida, la composición nutricional comprende además uno o más antioxidantes seleccionados del grupo que consiste en carotenoides mixtos, vitamina E, vitamina C, zinc, magnesio y selenio.

Las composiciones según la presente invención son para su uso como medicamento, preferiblemente como complemento nutricional, que va a emplearse en la prevención y/o el tratamiento de caquexia y/o anorexia incluso en un estadio preclínico de las enfermedades, lo que significa ya para prevenir la aparición de dichas enfermedades pero también la evolución de las mismas. Además, también son adecuadas para emplearse en el tratamiento de caquexia/ anorexia existente.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición nutricional para la prevención y/o el tratamiento de caquexia y/o anorexia. Según la invención, la composición pretende comprender composiciones de complemento nutricional (complementos nutricionales) y composiciones alimenticias completas. En una realización preferida, las composiciones según la invención son un complemento nutricional, que se administra al paciente dos veces al día. Sin embargo, aunque se prefiere la administración dos veces al día, la composición también puede administrarse sólo una vez al día o por ejemplo hasta cinco veces al día.

En el caso de una composición de complemento nutricional que va a emplearse en la prevención de caquexia y/o anorexia, se prefiere particularmente limitar el valor calórico de la composición a un valor específico para minimizar el impacto del complemento sobre la dieta total del paciente. En otras palabras, como la composición según la presente invención pretende proporcionar un efecto preventivo sobre la caquexia y/o anorexia y, por tanto, se administra a personas que no muestran ningún síntoma de deficiencia nutricional, el valor calórico se mantiene tan bajo como sea posible y no debe superar las 400 kcal por dosis diaria, preferiblemente no ser mayor que 300 kcal por dosis diaria, y más preferiblemente no ser mayor que 200 kcal por dosis diaria. Lo mismo es cierto en el caso de que la composición según la invención se use como complemento nutricional en el tratamiento de caquexia y/o anorexia, cuando se complementa en otras composiciones nutricionales enterales o parenterales. Generalmente, es importante observar que según la invención las cantidades de los constituyentes (tales como EPA, el agente fitoquímico, y, si está presente, AACR, glutamina, etc.) de la composición son notablemente altas teniendo en cuenta el bajo valor calórico total deseado de las composiciones tal como se mencionó anteriormente. Preferiblemente, el valor calórico se proporciona básicamente por EPA, AACR y glutamina.

Por tanto, las cantidades de los componentes de la composición se indican a continuación en el presente documento en la unidad "g/ kcal". Alternativamente, las cantidades de los constituyentes se indican a continuación en el presente documento como "g/dosis diaria". Estos valores pueden recalcularse fácilmente en "% en peso" basándose

en el hecho de que una composición particularmente preferida según la presente invención proporciona un valor calórico de aproximadamente 100 kcal (ejemplo 1). La descripción general a continuación en el presente documento pretende aplicarse para todas las composiciones de la invención independientemente de la unidad indicada.

- 5 A continuación, se describirán los componentes de la composición nutricional según la presente invención en más detalle.

Como primer componente esencial, la composición según la presente invención comprende ácido eicosapentaenoico (EPA) que pertenece al grupo de ácidos poliinsaturados ω -3. Sin querer limitarse a ninguna teoría, se sugiere el uso de EPA para el tratamiento o la prevención de caquexia inhibiendo procesos inflamatorios, actividades lipolíticas y la inhibición de la ruta de ATP-ubiquitina. EPA ha demostrado que suprime la producción de citocinas proinflamatorias y mediadores araquidónicos. Estos efectos *in vitro* se han aprovechado en el tratamiento de pacientes con cáncer, y se ha mostrado que un aporte complementario de EPA adecuado y prolongado conduce a un aumento del peso corporal y a la ganancia de masa corporal magra en pacientes caquéticos con cáncer, probablemente debido a la supresión de la producción de o bien citocinas o bien mediadores proinflamatorios. Además, el uso de un complemento oral enriquecido en EPA, de alto contenido en energía aumenta la actividad física, lo que puede reflejarse en una mejora de la calidad de vida.

Según la presente invención, se ha encontrado que EPA es particularmente eficaz como un factor denominado "antiemaciación". Un factor "antiemaciación" debe entenderse en el presente documento que es un compuesto o grupo de compuestos que es eficaz en la prevención o el tratamiento de emaciación tisular y/o muscular que conduce a un aumento de la pérdida de peso corporal. Se ha descubierto sorprendentemente que el efecto antiemaciación de EPA es claramente superior en comparación con otros ácidos grasos ω -3 tales como ácido docosahexaenoico (DHA). Por tanto, la composición según la presente invención comprende preferiblemente una fuente de EPA que comprende no más del 20 % en peso, preferiblemente no más del 10% en peso y más preferiblemente no más del 5% en peso de otros componentes tales como otros ácidos grasos o derivados de los mismos. En una realización particularmente preferida, se emplea EPA como una fuente de EPA puro que contiene aproximadamente el 100% de EPA. Según la presente invención, el EPA puede estar contenido en la composición o bien como los ácidos libres o bien como un derivado, tal como sus ésteres. Aunque se prefiere que se emplee la fuente de EPA puro en las composiciones de la presente invención, no se excluye la presencia de otros ácidos grasos o derivados de los mismos, siempre que no se vea afectado el efecto antiemaciación mejorado de EPA. Estos ácidos grasos pueden comprender otros ácidos grasos poliinsaturados ω -3 tales como DHA, o ácidos grasos ω -6. Están disponibles comercialmente combinaciones de aceites adecuadas y las conoce el experto.

Para proporcionar un efecto antiemaciación mejorado, la composición según la presente invención comprende de 0,1 a 10 g de EPA o un derivado del mismo basado en 100 kcal. Tal como se mencionó anteriormente, una cantidad de este tipo es notablemente alta basada en el bajo valor calórico de la composición de la invención. Preferiblemente la composición comprende de 0,25 a 5 g, y lo más preferiblemente de 0,25 a 2 g de EPA o un derivado del mismo basado en 100 kcal de la composición total. Si la cantidad de EPA es inferior a los valores anteriores, el efecto antiemaciación de la composición es insuficiente. Si la cantidad de EPA es superior a dichos valores, el efecto antiemaciación disminuye de nuevo debido a un desequilibrio entre los componentes de la composición. Para proporcionar el máximo efecto antiemaciación y efecto de tratamiento de caquexia/ anorexia, se administran EPA o sus derivados a un paciente en una cantidad de desde 0,2 hasta 20 g al día, preferiblemente desde 0,5 hasta 10 g y más preferiblemente desde 0,5 hasta 4 g al día. En una realización particularmente preferida, se administran de 2 a 3 g de EPA al día, preferiblemente como fuente de EPA puro. Además, si la cantidad de EPA es superior a dichos valores, el valor calórico de la composición total aumenta hasta un nivel que hace que la composición sea poco adecuada como complemento nutricional que no debe tener ninguna o casi ninguna influencia sobre la dieta total del paciente. En otras palabras, si la cantidad de EPA supera los valores máximos mencionados anteriormente, la composición total tiende a proporcionar un valor calórico mayor que 200 kcal, particularmente mayor que 150 kcal, lo que no se prefiere.

Como segundo componente esencial, la composición según la presente invención comprende al menos un agente fitoquímico. El término "agente fitoquímico" según la presente invención debe entenderse que comprende cualquier compuesto que se halla en plantas que tiene un efecto beneficioso sobre la salud o un papel activo en la mejora de una enfermedad, pero que no se requiere para un funcionamiento normal del organismo. Los agentes fitoquímicos también se denominan a veces fitonutrientes. Sin embargo, según la presente invención el término "agente fitoquímico" o "fitonutriente" debe entenderse que no engloba los terpenoides, tales como carotenoides (incluyendo β -carotenos, etc.), y vitamina E, vitamina C, o sus derivados, ya que se define que estos compuestos según la presente invención se encuentran en el grupo de antioxidantes adicionales descritos en más detalle a continuación en el presente documento. Además, los compuestos de zinc, magnesio y selenio se encontrarán en la definición de antioxidantes en vez de en la de agentes fitoquímicos.

El experto conoce agentes fitoquímicos adecuados. Según la presente invención, comprenden preferiblemente el grupo de los compuestos polifenólicos, glucosinolatos, tiosulfonatos, fitosteroles, antraquinonas, capsaicina y piperina. Los compuestos polifenólicos incluyen flavonoides (antocianinas, catequinas, isoflavonas, hesperetina,

naringina, rutina, quercetina, silimarina, tangeretina, taninos y punicalagina, etc.) y ácidos fenólicos (ácido elágico, ácido clorogénico, ácido cumárico, ácido fítico, ácido ferúlico, vainillina, ácido cinámico y ácidos hidroxicinámicos, etc.). Además, están comprendidos otros compuestos polifenólicos no flavonoides tales como curcumina, resveratrol y lignanos.

Sin querer limitarse a ninguna teoría, se supone lo siguiente. La activación de NFkB (factor nuclear kappa B que es un complejo proteico que es un factor de transcripción) es importante para la inducción de actividad proteosómica y degradación de proteínas inducida por TNF (factor de necrosis tumoral) y PIF (factor inductor de proteólisis). Por tanto, se han evaluado agentes que pueden inhibir la inducción de NFkB en modelos de caquexia. Por ejemplo, el polifenol resveratrol, que impide la activación de NFkB en músculo esquelético, era eficaz en el tratamiento de caquexia en un sistema de modelo tumoral experimental. Resveratrol, por ejemplo, también inhibió la pérdida de músculo inducida por PIF y se cree, por tanto, que interacciona junto a EPA, glutamina y AACR frente a la activación del sistema activado de ATP-ubiquitina-proteosoma.

Los agentes fitoquímicos pueden sintetizarse o extraerse a partir de fuentes naturales mediante cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica, particularmente usando disolventes de calidad para alimentación. Son adecuados extractos líquidos y sólidos (por ejemplo, forma de polvo o granulado). Preferiblemente, los agentes fitoquímicos se emplean según la presente invención tal como se producen en la fuente natural respectiva.

Como regla general, el agente fitoquímico adecuado según la presente invención puede derivarse de cualquier planta, alga u hongo. Preferiblemente, se deriva de manzanilla, aceituna, vino tinto, té verde y/o manzana. En una realización particularmente preferida, está contenido tal como se produce en su fuente natural.

Los agentes fitoquímicos que comprenden las composiciones según la presente invención satisfacen preferiblemente un valor ORAC de 5.000 a 20.000 $\mu\text{mol/g}$ de extracto. La determinación del valor ORAC se describe en detalle en "Clinical Chemistry, 1995, Vol. 41, n.º 12" y proporciona una prueba para medir la capacidad antioxidativa total de una sustancia o un nutriente. En una realización particularmente preferida, el valor ORAC está dentro de un intervalo de desde 7.000 hasta 15.000 $\mu\text{mol/g}$ de extracto y más preferiblemente dentro de un intervalo de desde 10.000 hasta 15.000 $\mu\text{mol/g}$ de extracto.

El agente fitoquímico está contenido en la composición según la presente invención en una cantidad de desde 0,1 hasta 10 g basado en 100 kcal de la composición total, preferiblemente desde 0,2 hasta 8 g, y más preferiblemente desde 0,5 hasta 3 g basado en 100 kcal de la composición total. La composición según la invención también puede contener una mezcla de agentes fitoquímicos. Sin embargo, en tal caso es importante no superar la cantidad total de 10 g de mezcla fitoquímica basado en 100 kcal de la composición total para evitar un desequilibrio entre los constituyentes de la composición nutricional según la invención, desequilibrio que conduciría a una disminución del efecto antiaquético de la composición. Además, en el caso de que la cantidad de agente fitoquímico sea inferior a los valores mínimos mencionados anteriormente, disminuye drásticamente el efecto antiaquético de la composición.

El agente fitoquímico o la mezcla de agentes fitoquímicos se administra al paciente en una cantidad de desde 0,2 hasta 20 g al día, preferiblemente desde 0,4 hasta 16 g, y más preferiblemente desde 1 hasta 6 g al día. En el caso de que la dosis diaria de agentes fitoquímicos esté fuera de los intervalos anteriores, la composición según la invención no puede proporcionar un efecto antiaquético suficiente.

Las composiciones nutricionales según la presente invención comprenden como tercer componente uno o más aminoácidos de cadena ramificada (AACR). Los aminoácidos de cadena ramificada según la invención pretenden comprender aminoácidos que tienen una ramificación en la cadena lateral e incluirán aquéllos que tienen una ramificación carbono-carbono, es decir valina (Val), leucina (Leu) e isoleucina (Ile). Aunque se prefieren la valina, leucina e isoleucina y se prefiere particularmente la leucina, también están comprendidos otros tipos de aminoácidos que contienen ramificaciones según la invención. Los aminoácidos de cadena ramificada pueden estar comprendidos en forma de sal o neutra o en forma de un precursor o un derivado de los mismos.

Sin querer limitarse a ninguna teoría, se supone que el efecto antiaquético obtenido mediante los aminoácidos de cadena ramificada se basa en su acción como agentes antiserotoninérgicos. De hecho, la anorexia y la caquexia pueden tratarse terapéuticamente interfiriendo en los acontecimientos neuroquímicos aguas debajo de la activación de citocinas. La neurotransmisión hipotalámica serotoninérgica puede representar un ejemplo adecuado. La síntesis de serotonina en el hipotálamo depende de la disponibilidad de su precursor, el aminoácido triptófano.

Tal disponibilidad se reduce por la administración de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) porque compiten con el triptófano por el mismo sistema de transporte ubicado en la barrera hematoencefálica.

En un estudio, el aporte complementario oral de AACR mejoró la anorexia y el consumo de energía en pacientes anoréxicos con cáncer. Aunque no se sometió a prueba en ensayos clínicos mayores en los que participaban pacientes con cáncer, los efectos profágicos del aporte complementario de AACR se han confirmado en pacientes con uremia y cirrosis hepática.

Otro mecanismo de acción de AACR podría ser que actúan de manera central para influir en el apetito y el consumo de energía, a la vez que inhiben simultáneamente la emaciación muscular periférica. Se postula que los receptores de melanocortina se activan menos como resultado de la reducción de la actividad serotoninérgica cerebral mediante AACR, que conduce a una reducción de la emaciación muscular periférica.

Además, datos experimentales recientes muestran que la leucina, uno de los tres AACR, tiene efectos inhibidores sobre la actividad de ubiquitina dependiente de ATP.

Los aminoácidos de cadena ramificada son eficaces además sobre la síntesis de proteínas musculares, mientras que se ha demostrado también que la leucina inhibe la expresión de genes de la ruta del proteosoma en ratas caquécticas pero no en aquéllas con inanición. Además, los aminoácidos de cadena ramificada pueden inhibir directamente la actividad de la línea de la proteasa "quimiotripsina".

La composición según la invención comprende preferiblemente de 0,1 a 50 g, preferiblemente de 1 a 25 g, y más preferiblemente de 4 a 16 g, basado en 100 kcal de la composición total, de aminoácidos de cadena ramificada. En una realización particularmente preferida, la composición comprende valina, leucina e isoleucina, preferiblemente en las cantidades de desde 0,25 hasta 10 g de leucina, de 0,1 a 5 g de isoleucina, y de 0,1 a 5 g de valina, basado en 100 kcal de la composición total, y más preferiblemente en las cantidades de desde 1 hasta 10 g de leucina, de 1 a 5 g de isoleucina, y de 1 a 5 g de valina, basado en 100 kcal de la composición total, respectivamente. Además, los aminoácidos de cadena ramificada están comprendidos preferiblemente en una razón de Leu : Ile : Val del 25% al 75% : del 15% al 35% : del 15% al 35%. Los aminoácidos de cadena ramificada se administran preferiblemente a un paciente en una cantidad total de desde 0,2 hasta 100 g al día, preferiblemente desde 2 hasta 50 g, y más preferiblemente desde 8 hasta 32 g al día. Cuando los aminoácidos de cadena ramificada están contenidos en la composición nutricional de la invención en los intervalos mencionados anteriormente, el efecto anticaquéctico de la composición puede mejorarse adicionalmente. De manera particularmente preferida, se administra leucina dentro de un intervalo de desde 6 hasta 50 g al día, se administra isoleucina desde 3 hasta 25 g al día, y se administra valina desde 3 hasta 25 g al día. De la manera más preferida, las dosificaciones diarias son de desde 8 hasta 20 g de Leu, de 4 a 15 g de Ile y de 4 a 15 g de Val.

Como componente adicional, la composición de la invención comprende glutamina. La glutamina puede estar comprendida en forma de sal o neutra o en forma de un precursor o un derivado de la misma. Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que la glutamina está implicada en la regulación de la síntesis y degradación de proteínas musculares. En ratas con septicemia, el aporte complementario de glutamina mejora el metabolismo de proteínas disminuyendo la descomposición de proteínas y aumentando la síntesis de proteínas en músculo esquelético y mucosa intestinal. El aporte complementario de glutamina también aumenta la síntesis de proteínas y disminuye la descomposición de proteínas en músculo esquelético de ratas inoculadas con células de hepatoma AH109A. En estos estudios, la glutamina también disminuye la pérdida de peso corporal.

El uso de glutamina en el tratamiento y la prevención de la caquexia es eficaz con respecto a la mejora del anabolismo muscular, la ralentización de la descomposición y la inhibición del sistema de ATP-ubiquitina-proteosoma. La glutamina también es un sustrato muy importante para los macrófagos, soportando el sistema inmunitario, y favoreciendo las citocinas antiinflamatorias, que podrían contrarrestar el estado inflamatorio.

La composición de la invención comprende preferiblemente desde 0,25 hasta 50 g, más preferiblemente desde 0,25 hasta 10 g, y lo más preferiblemente desde 1 hasta 10 g de glutamina, basado en 100 kcal de la composición total. Cuando la cantidad de glutamina en la composición está dentro de los intervalos mencionados anteriormente, el efecto anticaquéctico de la composición puede mejorarse adicionalmente. Expresado en dosis diaria, debe administrarse glutamina en un intervalo de desde 0,5 hasta 100 g, preferiblemente desde 0,5 hasta 50 g, más preferiblemente desde 8 hasta 50 g, y lo más preferiblemente desde 2 hasta 20 g al día. Cuando se administra dentro de estos intervalos, puede obtenerse un efecto anticaquéctico máximo, sin tener un impacto sobre la dieta total del paciente proporcionando energía adicional a través del complemento nutricional según la invención.

Adicionalmente, la composición según la invención puede contener opcionalmente antioxidantes adicionales usados comúnmente en composiciones nutricionales y en particular en complementos nutricionales. Preferiblemente, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en terpenoides, vitamina E (que comprende tocoferoles y tocotrienoles, ambos en las formas α , β , γ y/o δ), vitamina C, y compuestos de selenio, zinc y magnesio así como mezclas de los mismos. Los terpenoides comprenden terpenoides carotenoides y terpenoides no carotenoides, mientras que los terpenoides carotenoides (carotenoides mixtos) que comprenden α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, luteína, licopeno y/o zeaxantina se prefieren particularmente. Terpenoides no carotenoides típicos son las saponinas, terpenoel y limonoides terpénicos. Los compuestos mencionados anteriormente pueden estar incluidos en las composiciones nutricionales de la invención generalmente para combatir el estrés oxidativo y el daño genético resultante y ralentizar el deterioro de tejidos de colágeno. En general, se cree que los antioxidantes protegen las células frente al daño celular (particularmente por radicales libres) que conduce a la generación de células cancerosas. Además, los antioxidantes protegen generalmente el tejido, en particular tejido vascular y capilar, frente al deterioro, lo que se cree que inhibe las metástasis y la recidiva de cáncer. Además, en el síndrome de caquexia se cree que existe un alto nivel de estrés oxidativo.

Varios mecanismos pueden conducir al estrés oxidativo en el síndrome de caquexia: sin querer limitarse a ninguna teoría se cree que los sistemas redox del organismo, que incluyen enzimas antioxidantes y antioxidantes de bajo peso molecular, pueden no estar regulados en pacientes caquéticos, y que este desequilibrio podría potenciar la evolución de la enfermedad. Se han proporcionado varias pruebas sobre los mecanismos que relacionan el estrés oxidativo y la caquexia del cáncer, y tiene lugar un estrés oxidativo clínicamente significativo en pacientes con cáncer avanzado, por ejemplo. Tanto el síndrome de caquexia como el estrés oxidativo solos o en combinación son sumamente predictivos del desenlace clínico y la supervivencia. Por tanto, se considera razonable un aporte complementario para evitar el estrés oxidativo en estos pacientes, que a su vez podría conducir a una mayor emaciación tisular inductora de estado inflamatorio, según una realización preferida de la presente invención.

En una realización particularmente preferida, la composición comprende de 0,25 a 10 mg y preferiblemente de 1 a 10 mg de carotenoides mixtos basado en 100 kcal de la composición total. Más particular, la composición comprende preferiblemente de 0,1 a 10 mg y más preferiblemente de 0,5 a 5 mg de β -caroteno. Generalmente, en 5 mg de carotenoides mixtos (véase la tabla 1 a continuación) están contenidos aproximadamente 2 mg de β -caroteno, 1,35 mg de α -caroteno, 0,65 mg de luteína, 1 mg de licopeno y 0,1 mg de zeaxantina y γ -caroteno. En una realización preferida adicional, la composición comprende adicionalmente de 3 a 300 mg, preferiblemente de 10 a 150 mg de vitamina E; de 10 a 500 mg, preferiblemente de 15 a 500 mg de vitamina C; y de 3 a 300 μ g, preferiblemente de 15 a 150 μ g de selenio, basado en 100 kcal de la composición total, respectivamente. Expresado en dosis diaria, se administran preferiblemente de 0,5 a 40 mg, preferiblemente de 10 a 40 mg, y más preferiblemente de 2 a 20 mg de carotenoides mixtos; de 6 a 600 mg, preferiblemente de 20 a 300 mg de vitamina E; de 20 a 2000 mg, preferiblemente de 200 a 1000 mg de vitamina C; y de 6 a 750 μ g, preferiblemente de 50 a 300 μ g de selenio a un paciente para mejorar adicionalmente la actividad anticaquética de la composición nutricional de la invención.

Como componentes opcionales adicionales, la composición nutricional puede comprender compuestos nutricionales empleados comúnmente, tales como estabilizantes, colorantes, aromas, agentes de ajuste del pH, vitaminas adicionales (tales como vitaminas A, D, K, ácido fólico, tiamina, riboflavina, vitamina B₆, vitamina B₁₂, niacina, etc.), minerales, edulcorantes, agentes antiespumantes y cargas. Las composiciones también pueden comprender adicionalmente macronutrientes, tales como grasas, hidratos de carbono, proteínas y componentes de fibra. Sin embargo, estos componentes adicionales están contenidos preferiblemente en un grado tal que no superen un valor calórico de 400 kcal de la composición basado en una dosis diaria que va a administrarse, preferiblemente de 300 kcal y más preferiblemente de 200 kcal. Tal como se mencionó anteriormente, en realizaciones preferidas de la presente invención, el valor calórico total de las composiciones se proporciona básicamente por EPA, AACR y glutamina. En particular, la cantidad de hidratos de carbono debe ser lo más baja posible, es decir inferior al 10% en peso, preferiblemente inferior al 5% en peso, y más preferiblemente del 0% en peso. Por tanto, los hidratos de carbono no deben ser (o casi no ser) portadores calóricos según la presente invención.

La composición nutricional según la invención es para su uso como medicamento, preferiblemente como complemento nutricional, para el tratamiento y/o la prevención de caquexia y/o anorexia. Es particularmente útil en la prevención de caquexia en un estadio preclínico muy temprano. Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que existe un efecto sinérgico entre los componentes de la composición y en particular entre el ácido eicosapentaenoico (EPA) y los agentes fitoquímicos. Además, la presencia adicional de aminoácidos de cadena ramificada (AACR), en particular de leucina, isoleucina y valina, así como la presencia de glutamina mejora adicionalmente los efectos anticaquético/antianoréxico y los efectos antiemaciación (emaciación muscular y tisular) y conduce a un aumento de estos efectos que están claramente por encima del nivel que ha de esperarse a partir de la suma de los efectos logrados por los componentes individuales respectivos solos. La presente invención se ha obtenido basándose en tal hallazgo inesperado. En vista del mismo, ha resultado posible por primera vez, según la presente invención, combinar un tratamiento adaptado a la fisiopatología subyacente del síndrome de caquexia para prevenir la aparición de caquexia por sí misma. Los componentes de la composición actúan en los diferentes sitios de aparición de caquexia como tejido muscular y adiposo, cerebro (hipotálamo) para la regulación del apetito y el sistema hormonal.

Por tanto, el uso de los farmaconutrientes de acción sinérgica según la invención hace posible contrarrestar los cambios metabólicos inducidos por la caquexia. Sin querer limitarse a ninguna teoría, se supone que este efecto sinérgico se basa en la acción e influencia positiva de los compuestos de la composición de la invención en diferentes sitios de la ruta proteolítica dependiente de ATP-ubiquitina.

La composición nutricional habitualmente está presente en una forma seca como polvo o gránulos. Antes de la administración, se disuelve en una cantidad de agua adecuada. Para la administración, los componentes respectivos están presentes o bien en una única composición o bien en vehículos separados. La composición se administra preferiblemente por vía oral. Sin embargo, también es posible la administración enteral e intravenosa. El volumen de la disolución acuosa de la composición que va a administrarse puede fijarse fácilmente en un valor razonable y habitualmente está dentro de un intervalo de desde 100 hasta 150 ml por ración. Es particularmente adecuado administrar la composición varias veces al día, lo más preferiblemente dos veces al día.

La composición nutricional puede prepararse usando métodos conocidos por el experto. En una realización preferida, simplemente se mezclan juntos los componentes respectivos en cualquier orden. Sin embargo, también es posible encapsular las sustancias individuales mediante procesos de encapsulación conocidos y usados comúnmente antes de mezclarlos. La encapsulación se realiza habitualmente para mejorar la estabilidad en almacenamiento de las composiciones en forma seca.

La invención se explicará ahora en más detalle haciendo referencia al siguiente ejemplo.

Ejemplo 1

Se prepara una composición nutricional según la invención mezclando los siguientes componentes en las cantidades respectivas indicadas en la tabla 1. No se lleva a cabo encapsulación antes del mezclado. La composición indicada en la tabla 1 proporciona un valor calórico de aproximadamente 100 kcal. Las cantidades de los componentes respectivos corresponden al 50% de la dosis diaria recomendada de modo que la composición indicada debe administrarse dos veces al día. Puede determinarse el valor calórico mediante un método adecuado conocido en la técnica.

Tabla 1

Componente	Cantidad
Ácido eicosapentaenoico (EPA)	1 g
Extracto de vino tinto	1,5 g
Valina	2,5 g
Leucina	5 g
Isoleucina	2,5 g
Glutamina	5 g
Carotenoides mixtos	5 mg
Vitamina E	50 mg
Vitamina C	250 mg
Selenio	50 µg

Se envasa la composición mencionada anteriormente en sobres que proporcionan un valor calórico de aproximadamente 100 kcal.

REIVINDICACIONES

1. Composición nutricional que comprende:

- 5 (a) desde 0,1 hasta 10 g de ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo basado en 100 kcal de la composición total;
- (b) desde 0,1 hasta 10 g de un agente fitoquímico o una mezcla del mismo, distinto de los terpenoides, vitamina E y vitamina C, o sus derivados, basado en 100 kcal de la composición total;
- 10 (c) desde 0,1 hasta 50 g basado en 100 kcal de la composición total de uno o más aminoácidos de cadena ramificada seleccionados del grupo que consiste en leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val), en forma de sal o neutra o un precursor o derivado de las mismas; y
- 15 (d) desde 0,25 hasta 50 g de glutamina en forma de sal o neutra o un precursor o derivado de la misma basado en 100 kcal de la composición total.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que los aminoácidos de cadena ramificada están comprendidos en una razón de Leu : Ile : Val del 25% al 75% : del 15% al 35% : del 15% al 35%.

3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y/o 2, que comprende además:

(e) uno o más antioxidantes seleccionados del grupo que consiste en carotenoides mixtos, vitamina E, vitamina C, zinc, magnesio y selenio.

4. Composición según la reivindicación 3, que comprende de 0,25 a 10 mg, preferiblemente de 1 a 10 mg de carotenoides mixtos; de 3 a 300 mg, preferiblemente de 10 a 150 mg de vitamina E; de 10 a 500 mg, preferiblemente de 15 a 500 mg de vitamina C; y de 3 a 300 µg, preferiblemente de 15 a 150 µg de selenio, basado en 100 kcal de la composición total.

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que el agente fitoquímico satisface un valor ORAC de desde 5.000 hasta 20.000 µmol/g de extracto, preferiblemente desde 10.000 hasta 15.000 µmol/g de extracto.

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que el agente fitoquímico se deriva de manzanilla, aceituna, vino tinto, té verde y/o manzana, y está contenido preferiblemente tal como se produce en su fuente natural.

7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, que comprende:

(a) desde 0,1 hasta 10 g de ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo basado en 100 kcal de la composición total;

(b) desde 0,1 hasta 10 g de un agente fitoquímico o una mezcla del mismo, distinto de los terpenoides, vitamina E y vitamina C, o sus derivados, basado en 100 kcal de la composición total;

(c) desde 0,25 hasta 10 g de leucina (Leu), desde 0,1 hasta 5 g de isoleucina (Ile), y desde 0,1 hasta 5 g de valina (Val), en forma de sal o neutra o un precursor o derivado de las mismas basado en 100 kcal de la composición total, respectivamente;

(d) desde 0,25 hasta 10 g de glutamina en forma de sal o neutra o un precursor o derivado de la misma basado en 100 kcal de la composición total; y

(e) de 0,25 a 10 mg de carotenoides mixtos, de 3 a 300 mg de vitamina E, de 10 a 500 mg de vitamina C, y de 3 a 300 µg de selenio basado en 100 kcal de la composición total.

8. Composición nutricional que comprende:

(a) desde 0,2 hasta 20 g de ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo por dosis diaria;

(b) desde 0,2 hasta 20 g de un agente fitoquímico o una mezcla del mismo, distinto de los terpenoides, vitamina E y vitamina C, o sus derivados, por dosis diaria;

(c) desde 0,2 hasta 100 g de uno o más aminoácidos de cadena ramificada seleccionados del grupo que consiste en leucina (Leu), isoleucina (Ile), y valina (Val), en forma de sal o neutra o un precursor o derivado de las mismas por dosis diaria;

- (d) desde 0,5 hasta 100 g de glutamina en forma de sal o neutra o un precursor o derivado de la misma por dosis diaria; y
- (e) opcionalmente, de 10 a 40 mg de carotenoides mixtos, de 40 a 600 mg de vitamina E, de 200 a 2000 mg de vitamina C, y de 50 a 750 µg de selenio por dosis diaria.
- 5
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, para su uso como medicamento, preferiblemente como complemento nutricional.
- 10
10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de caquexia y/o anorexia.
11. Composición nutricional que comprende:
- 15
- (a) ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo;
- (b) al menos un agente fitoquímico, distinto de los terpenoides, vitamina E y vitamina C, o sus derivados;
- (c) uno o más aminoácidos de cadena ramificada seleccionados del grupo que consiste en leucina (Leu), isoleucina (Ile), y valina (Val), en forma de sal o neutra o un precursor o derivado de las mismas;
- 20
- (d) glutamina en forma de sal o neutra o un precursor o derivado de la misma; y
- (e) opcionalmente, carotenoides mixtos, vitamina E, vitamina C y selenio,
- 25
- para su uso en el tratamiento y/o la prevención de caquexia y/o anorexia,
- en la que las dosificaciones que van a administrarse son de desde 0,2 hasta 20 g/día de ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo; desde 0,2 hasta 20 g/día de agentes fitoquímicos; desde 6 hasta 50 g/día de leucina; desde 3 hasta 25 g/día de isoleucina; desde 3 hasta 25 g/día de valina; desde 8 hasta 50 g/día de glutamina; y, si están presentes en la composición, de 10 a 40 mg/día de carotenoides mixtos, de 40 a 600 mg/día de vitamina E, de 200 a 2000 mg/día de vitamina C y de 50 a 750 µg /día de selenio.
- 30
12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 y/u 11, en la que el valor calórico total suministrado por la composición al paciente al día no es mayor que 400 kcal, preferiblemente no mayor que 300 kcal, y más preferiblemente no mayor que 200 kcal.
- 35
13. Medicamento, preferiblemente un complemento nutricional, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de caquexia y/o anorexia que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40
14. Sobre que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, que proporciona un valor calórico de no mayor que 200 kcal, preferiblemente no mayor que 150 kcal.