(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 392 940**

(51) Int. CI.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/702 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **10165389 .7**
(96) Fecha de presentación: **19.04.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2241196**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2010**

(54) Título: **Suplemento nutricional comprendiendo oligosacáridos y cisteína para tratar el VIH**

(30) Prioridad:

21.05.2005 US 673341 P
21.04.2005 EP 05103257

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

17.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

17.12.2012

(73) Titular/es:

N.V. NUTRICIA (100.0%)
EERSTE STATIONSSTRAAT 186
2712 HM ZOETERMEER, NL

(72) Inventor/es:

GARSSEN, JOHAN;
VAN TOL, ERIC ALEXANDER FRANCISCUS;
SIJBEN, JOHANNES WILHELMUS CHRISTINA y
VERLAAN, GEORGE

(74) Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Suplemento nutricional comprendiendo oligosacáridos y cisteína para tratar el VIH

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a un producto nutritivo para pacientes con VIH. Más específicamente la invención se refiere a una composición nutricional que proporciona ingredientes nutritivos cuidadosamente seleccionados y específicamente para pacientes afectados por VIH con síntomas relacionados con la nutrición. Esta invención también se refiere a la producción de un suplemento nutricional para uso en pacientes con VIH.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Las infecciones con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) han tenido un impacto significante en la salud a niveles nacionales y mundiales, y en consecuencias sociales, políticas y económicas. Al nivel mundial, el número de personas infectadas por el VIH-1 excede los 40 millones, de los cuales la mayoría vive en Asia, en África Subsahariana y en América del Sur. A pesar de todos los avances terapéuticos conseguidos en la última década, incluyendo el desarrollo de la terapia antirretrovírica altamente activa ("HAART"), una vez que un individuo está infectado, la erradicación del virus sigue siendo imposible.

[0003] Hoy en día, se da una gran importancia al apoyo nutritivo de personas infectadas con el VIH. Los pacientes infectados pueden necesitar un aumento de energía basal, de proteínas y de micronutrientes debido al estrés metabólico que experimentan. Esta tensión, junto con la anorexia y la mala absorción asociada a la enfermedad, lleva a la desnutrición. La desnutrición en general afecta por ejemplo la inmunocompetencia, el rendimiento (trabajo) y la cognición. El aporte nutritivo extra ayuda a estos pacientes a mejorar su estado nutricional general.

[0004] Existen actualmente en el mercado diferentes productos para el soporte nutritivo de pacientes con VIH. Diferentes proveedores comerciales tienen varios productos de nutrición clínica en el mercado, que se citan a continuación.

1. Advera, Ross Abbott

[0005]

Distribución calórica:

Proteínas: 18,7% (Hidrolizado de proteínas de soja y Caseinato de Sodio)
Carbohidratos: 65,5% (Maltodextrina, Sacarosa y Fibra de soja)
Grasas: 15,8% (Canola, MCT, Aceite refinado de sardina desodorizado 1,5%)
Densidad calórica: 1,28 Kcal./mL

2. Resource, Novartis

[0006]

Distribución calórica:

Proteínas: 14% (Caseinatos de Sodio y Calcio, Aislado de proteínas de soja)
Carbohidratos: 64% (Jarabe de maíz, Azúcar)
Grasas: 22% (Aceite de girasol con alto contenido oleico y Aceite de maíz)
Densidad calórica: 1,06 Kcal./mL

3. Benecalorie, Novartis

[0007]

Distribución calórica:

Proteínas: 9% (Caseinato de calcio)
Carbohidratos: 0%
Grasas: 91 % (Aceite de girasol con alto contenido oleico, Mono y Diglicéridos)
Densidad calórica: 7 Kcal./m

4. Productos de Boost, Mead Johnson actualmente vendidos por Novartis

[0008]

Distribución calórica:

Proteínas: 24% (Concentrado de proteína de leche, caseinatos Ca y Na)
Carbohidratos: 55% (Sólidos de jarabe de maíz, azúcar)
Grasas: 21 % (canola, aceite de girasol con alto contenido oleico y aceites de maíz)
Densidad calórica: 1,01 Kcal./mL

[0009] No obstante, a pesar de la disponibilidad de productos que cumplen con los requisitos nutritivos generales de pacientes infectados por VIH, no hay productos nutritivos disponibles para, no sólo mejorar el estado nutritivo sino para reducir o prevenir también significativamente síntomas específicos relacionados con la infección por VIH, como la disfunción inmunológica, la disfunción intestinal y/o el estado del glutatión en los sujetos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0010] Los tratamientos nutritivos actuales de pacientes con VIH tienen la desventaja de no ofrecer una solución global a todos los problemas médicos relacionados con la nutrición de los pacientes con VIH, en particular la disfunción inmunológica debida a una infección, la disfunción intestinal y/o el estado del glutatión. En una forma de realización la presente invención se refiere al uso de oligosacáridos y cisteína y/o de una fuente de cisteína en la producción de una composición utilizada en un método para el tratamiento y/o la prevención del VIH o SIDA, dicho método comprendiendo la administración a un mamífero de una composición que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de oligosacáridos y de cisteína y/o de una fuente de cisteína. En otra forma de realización, las composiciones comprenden además uno o más ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) y/o uno o más compuestos biológicamente activos, en particular compuestos derivados de la leche.

[0011] La presente invención proporciona suplementos nutricionales completos adecuados para el tratamiento nutricional de pacientes con VIH. Los suplementos nutricionales de la presente invención comprenden al menos 2, preferiblemente al menos 3 componentes que ayudan a la función intestinal del sujeto, al estado del glutatión (GSH) y/o a la función inmunológica. Sorprendentemente se ha comprobado que, la selección cuidadosa de combinaciones de ingredientes nutricionales, varios efectos secundarios relacionados con la nutrición de la infección por VIH (es decir, síntomas relacionados con la infección) se pueden evitar y/o reducir significativamente. Se comprobó que el efecto era mucho mejor cuando los diferentes síntomas relacionados con la enfermedad se trataban al mismo tiempo que cuando se le daba al paciente sólo uno de los ingredientes individuales tal y como se ha hecho hasta el momento.

[0012] Un intestino y flora intestinal saludables se asocian estrechamente con una función inmunológica saludable. Los efectos potenciales inmunomoduladores por fibras/oligosacáridos específicos pueden ser el resultado indirecto de la influencia sobre la composición de flora intestinal (se han estudiado los efectos inmunológicos de bifidobacterias y de tipos de lactobacilos) y/o en la función (la fermentación de fibras produce compuestos como ácidos grasos de cadena corta que influyen la función de manera general e inmunológica de las células del intestino). Sorprendentemente los inventores descubrieron que la molécula DC-SIGN de células dendríticas puede estar bloqueada por ciertos oligosacáridos. Como el bloqueo de esta molécula puede prevenir potencialmente la transmisión del VIH, el uso de estos oligosacáridos para el bloqueo del receptor de DC-SIGN y para la producción de composiciones para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por DC-SIGN (en particular el VIH y el SIDA) se provee en una forma de realización de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones generales

[0013] "Oligosacáridos" se refiere a cadenas de carbohidrato de unidades de monosacárido con una longitud de cadena entre 1 y 5000, más preferiblemente entre 2 y 250, más preferiblemente entre 2 y 50, mucho más preferiblemente entre 2 y 10.

[0014] "Grado de polimerización" o "GP" se refiere al número total de unidades sacáridas en una cadena de oligosacáridos. El "GP medio" se refiere al GP medio de las cadenas de oligosacáridos en una composición, sin tener en cuenta los eventuales mono- o disacáridos (que se eliminan preferiblemente si están presentes). El GP medio de una composición se utiliza para distinguir entre composiciones. Preferiblemente el grado de polimerización medio de mezclas de oligosacáridos está entre 2 y 100, más preferiblemente entre 3 y 250, por ejemplo entre 3 y 50.

[0015] La "coadministración" de dos o más sustancias se refiere a la administración de estas sustancias a un individuo, o en una composición o en composiciones separadas (conjunto de partes; como una composición combinada), que se administran al mismo tiempo (simultáneamente) o en un periodo de tiempo corto (uso separado o secuencial, por ejemplo en minutos u horas).

[0016] El término "comprendiendo" debe ser interpretado como especificación de la presencia de partes, etapas o componentes establecidos, pero no excluye la presencia de una o más partes, etapas o componentes adicionales.

[0017] El "porcentaje" o “promedio” se refieren generalmente a porcentajes de promedios en peso, a menos que se especifique lo contrario o que aparezca de manera evidente que se indica otra base.

[0018] "GOS" o "galactooligosacáridos", o "trans-galactooligosacáridos" o "TOS" se refieren a oligosacáridos compuestos de unidades de galactosa.

[0019] "El tratamiento y/o prevención del VIH" se refiere a la reducción o prevención significante de uno o más síntomas/disfunciones relacionados con la infección por VIH seleccionados en disfunción inmunológica, disfunción intestinal y/o el estado de glutatión reducido. Un tratamiento o prevención del VIH de una forma de realización se refiere a una reducción significativa (o a una prevención completa) de la propagación del VIH debido al bloqueo del receptor DC-SIGN, como se demostrará en el contexto.

[0020] Una "reducción o prevención significativa" se refiere a una reducción del síntoma (o propagación del VIH) de al menos el 5%, 10%, 15%, 30%, 50% o incluso del 100% en comparación con los sujetos controlados, a los que no se administra las composiciones según la invención. Los síntomas se pueden medir como es habitual en la técnica, por ejemplo la disfunción inmunológica se puede evaluar por medición de recuentos de células $CD4^+$. El bloqueo del receptor DC-SIGN se puede determinar como indicado en el ejemplo 1.

[0021] El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar composiciones nutritivas adecuadas para tratar a pacientes con VIH y mejorar su estado nutritivo y al menos dos, preferiblemente tres síntomas relacionados con el VIH. Las composiciones según la invención son particularmente útiles para pacientes con un recuento de células T $CD4^+$ inferior al nivel crítico de aproximadamente 700 células/µl de sangre, generalmente la terapia HAART aún no se necesita, pero cuando los pacientes ya han desarrollado o experimentado una o más de las disfunciones relacionadas con las funciones inmunitaria, intestinal y/o con el glutatión.

[0022] De este modo, las presentes composiciones son adecuadas para la prevención y/o el tratamiento de una o más disfunciones relacionadas con la infección por VIH, en particular:

1. Disfunción inmunológica, es decir, una reducción del recuento de células T $CD4^+$ que produce un empeoramiento de la función inmunológica;

2. Disfunción intestinal, es decir, problemas intestinales, específicamente mala absorción inducida por el VIH y diarrea; y/o

3. Estado de glutatión reducido, en concreto niveles de glutatión reducidos en la sangre e intracelularmente en las células T.

[0023] En una forma de realización preferida, las composiciones convienen al tratamiento o a la prevención de al menos la disfunción inmunológica y el estado de glutatión reducido. Estas composiciones comprenden cantidades adecuadas de ambos oligosacáridos y cisteína y/o fuente de cisteína. En otra forma de realización, las composiciones comprenden además cantidades adecuadas de una o más PUFA(s) y/o de uno o más compuestos biológicamente activos y se adecuan al tratamiento o a la prevención de las tres disfunciones anteriores.

[0024] Puesto que los linfocitos T $CD4^+$ se infectan y se destruyen por el VIH, la progresión del VIH puede ser controlada rutinaria y regularmente por medición del recuento de linfocitos T $CD4^+$ en la circulación. El periodo inicial después de la infección con VIH, que puede durar desde tres hasta más de diez años, se caracteriza por un descenso lento pero gradual de los recuentos de células T $CD4^+$ totales, sin síntomas aparentes de disminución de la resistencia a infecciones. Los primeros signos de complicaciones infecciosas ocurren normalmente cuando los recuentos celulares $CD4^+$ T son inferiores a 700 células /µl de sangre. En este punto, el individuo seropositivo con VIH puede experimentar síntomas respiratorios (tos, resfriados, gripe) y/o gastrointestinales (incomodidad intestinal, diarrea). Estos síntomas son relativamente moderados y pueden considerarse subclínicos; y aunque sean molestos para el individuo, normalmente no son lo suficientemente severos para implicar la hospitalización o el inicio del tratamiento antirretrovírico altamente activo (HAART).

[0025] Uno de los tipos de células encontrado en primer lugar por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) después de la transmisión sexual es el de las células dendríticas (DC). Las DC capturan el VIH-1 a través de receptores de lectina tipo C, cuyo ejemplo es el mejor estudiado

es DC-SIGN, que media la internalización del VIH-1. Las DC pueden tener el virus infeccioso durante varios días y ser capaces de transmitir el VIH-1 a células CD4(+) T. Como se describe en el ejemplo 1, los presentes inventores ha descubierto sorprendentemente que los oligosacáridos se pueden unir al DC-SIGN.

Composiciones y usos según la invención

[0026] Las composiciones según la invención son apropiadas para el tratamiento y/o la prevención del VIH y/o SIDA en un mamífero. Los individuos son preferiblemente humanos infectados por VIH y comprendiendo un recuento de células $CD4^+$ de aproximadamente 700 células por µl de sangre o menos, más preferiblemente entre aproximadamente 200 y 700 células por µl, por ejemplo entre aproximadamente 200 y 500 células o entre aproximadamente 200 y 600 o 500 y 700 células por µl de sangre. En una forma de realización los sujetos presentan un recuento de células $CD4^+$ de 700 o menos pero no están sometidos a una terapia antirretrovírica altamente activa (HAART).

[0027] En una forma de realización las composiciones nutritivas son suplementos preferiblemente alimenticios y que comprenden oligosacáridos y cisteína y/o una fuente de cisteína.

Oligosacáridos

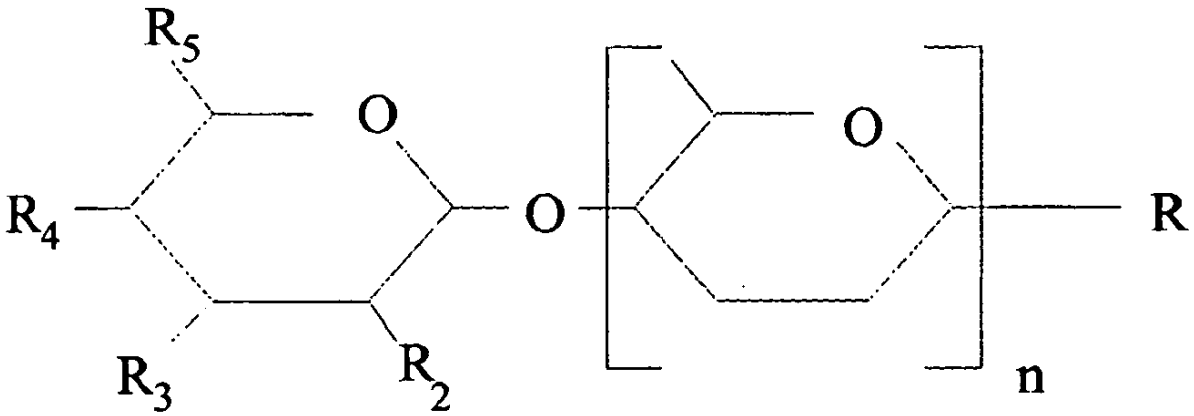
[0028] Las composiciones según la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de oligosacáridos, preferiblemente oligosacáridos ácidos y/o oligosacáridos neutros tal como se describe más abajo.

[0029] Los oligosacáridos ácidos comprenden al menos un grupo acídico mientras que los oligosacáridos neutros no poseen tal grupo acídico. Las fibras dietéticas se han investigado extensamente por sus efectos saludables. Algunas fibras son insolubles y no fermentables y pasan inalteradas a través del intestino. Otros tipos de fibras pueden servir de prebióticos, es decir, que son utilizados por bacterias intestinales y estimulan su crecimiento. De este modo, unas fibras como la inulina o los oligosacáridos como los galactooligosacáridos (GOS) y fructooligosacáridos (FOS) se han estudiado para estimular el crecimiento de bifidobacterias y bacterias de ácido láctico, que son importantes para una flora intestinal saludable.

Oligosacáridos ácidos

[0030] El término "oligosacárido(s) ácido(s)" se refiere a oligosacáridos que comprenden al menos un grupo acídico seleccionado en el grupo que consiste en ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicoloilneuramínico, ácido libre o ácido carboxílico esterificado, un grupo de ácido sulfúrico y un grupo de ácido fosfórico. En una forma de realización el oligosacárido ácido es preferiblemente una polihexosa. Preferiblemente, al menos uno de los grupos de ácido mencionado anteriormente se sitúa en la unidad de hexosa terminal del oligosacárido ácido. Preferiblemente el oligosacárido ácido tiene la estructura representada en la Fig.1, donde la hexosa terminal (sobrante) comprende preferiblemente un enlace doble. Preferiblemente el oligosacárido ácido tiene un ácido carboxílico en la unidad de hexosa terminal, donde dicho grupo de ácido carboxílico puede ser libre o esterificado. Los métodos para la producción de hidrolizados de pectina esterificada que pueden ser utilizados adecuadamente en usos y composiciones de la presente se han provisto en WO 01/60378 y/o WO 02/42484. Las unidades de hexosa distintas de la/s unidad/es de hexosa terminal preferiblemente son unidades de ácido urónico, incluso más preferiblemente unidades de ácido galacturónico. Los grupos de ácido carboxílico en estas unidades pueden ser libres o (parcialmente) esterificados, y preferiblemente al menos el 10% es metilado (véase abajo).

Fig.1. Oligosacárido ácido polimérico



[0031]

R se selecciona preferiblemente en el grupo que consiste en un grupo hidrógeno, hidroxilo o ácido, preferiblemente hidroxilo; y
al menos un elemento seleccionado en el grupo que consiste en R_2, R_3, R_4 y R_5 representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicoloilneuraminico, ácido carboxílico libre o esterificado, grupo de ácido sulfúrico y grupo de ácido fosfórico, y

donde:
el resto de R_2, R_3, R_4 y R_5 representa hidroxilo y/o hidrógeno. Preferiblemente un elemento seleccionado en el grupo que consiste en R_2, R_3, R_4 y R_5 representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicoloilneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, grupo de ácido sulfúrico o grupo de ácido fosfórico, y el resto representa hidroxilo y/o hidrógeno. Aún más preferiblemente uno seleccionado del grupo que consiste en R_2, R_3, R_4 y R_5 que representa ácido carboxílico libre o esterificado y el resto de R_2, R_3, R_4 y R_5 representa hidroxilo y/o hidrógeno; y n es un número entero y se refiere a un número de unidades de hexosa (véase también Grado de Polimerización, más abajo), que puede ser cualquier unidad de hexosa. Adecuadamente n es un número entero entre 1-5000. Preferiblemente la(s) unidad(es) de hexosa es(son) una unidad de ácido urónico.

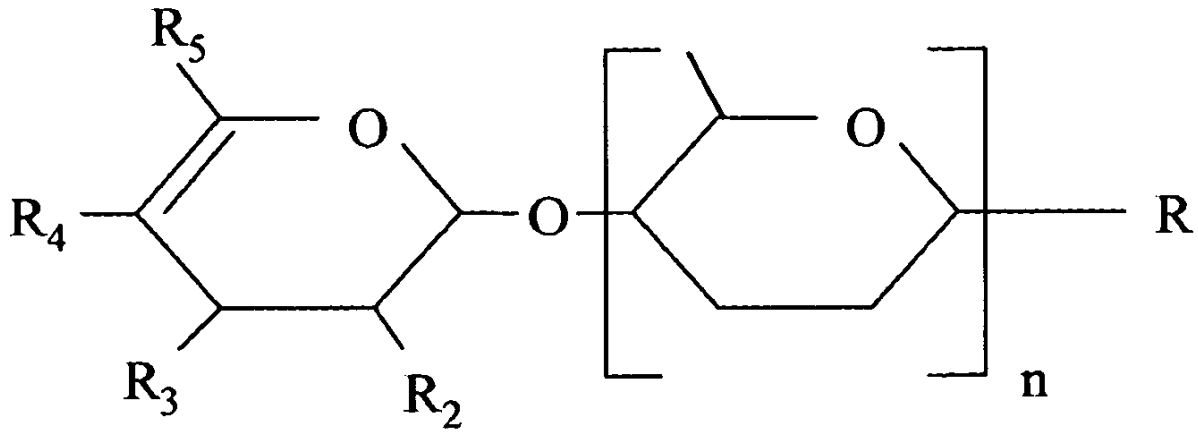
[0032] Aún más preferiblemente, R_1, R_2 y R_3 representan hidroxilo, R_4 representa hidrógeno, R_5 representa ácido carboxílico, n es cualquier número entre 1 y 250, preferiblemente entre 1 y 10 y la unidad de hexosa es ácido galacturónico.

[0033] La detección, medición y el análisis de los oligosacáridos ácidos como se utilizan en el presente método se proveen en la solicitud anterior de patente del solicitante sobre oligosacáridos ácidos, a saber WO 01/60378.

[0034] Preferiblemente, el oligosacárido ácido tiene una unidad, preferiblemente dos unidades de ácido urónico terminal, que puede ser libre o esterificado. Preferiblemente la unidad de ácido urónico terminal se selecciona en el grupo que consiste en ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido gulurónico, ácido idurónico, ácido manurónico, ácido riburónico y ácido alturónico. Estas unidades pueden ser libres o esterificadas. En una forma de realización, la unidad de hexosa terminal posee un enlace doble, que preferiblemente se sitúa entre la posición C_4 y C_5 de la unidad de hexosa terminal. Preferiblemente una de las unidades de hexosa terminal comprende el enlace doble. La hexosa terminal (por ejemplo ácido urónico) tiene preferiblemente una estructura correspondiente a la Fig.2.

Fig. 2: Grupo de ácido de hexosa terminal preferido

[0035]



donde;

R preferiblemente se selecciona en el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo o grupo ácido, preferiblemente hidroxilo (ver más arriba); y
al menos un elemento seleccionado en el grupo que consiste en R_2, R_3, R_4 y R_5 representa ácido acetilneuramínico, ácido N-glicoloilneuraminico, ácido carboxílico libre o esterificado, grupo de ácido sulfúrico y grupo de ácido fosfórico, y el resto de R_2, R_3, R_4 y R_5 representa hidroxilo y/o hidrógeno. Preferiblemente un elemento seleccionado en el grupo que consiste en R_2, R_3, R_4 y R_5 representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicoloilneuramínico, carboxílico ácido libre o esterificado, un grupo de ácido sulfúrico y un grupo de ácido fosfórico, y el resto de R_2, R_3, R_4 y R_5 representa hidroxilo y/o hidrógeno. Aún más preferiblemente, un elemento seleccionado en el grupo que consiste en R_2, R_3, R_4 y R_5 representa ácido carboxílico libre o esterificado y el resto de R_2, R_3, R_4 y R_5 representa

hidroxilo y/o hidrógeno; y n es un número entero y se refiere a un número de unidades de hexosa (véase también Grado de Polimerización, más abajo), que puede ser cualquier unidad de hexosa. Adecuadamente n es un número entero entre 1-5000 y representa el número de unidades de hexosa, dichas unidades de hexosa son preferiblemente unidades de ácido urónico, incluso más preferiblemente unidades de ácido galacturónico. Los grupos de ácido carboxílico en estas unidades pueden ser libre o (parcialmente) esterificados, y son preferiblemente al menos parcialmente metilados.

[0036] Más preferiblemente, R_2 y R_3 representan hidroxilo, R_4 representa hidrógeno y R_5 representa ácido carboxílico libre o esterificado.

[0037] En una forma de realización las composiciones comprenden un único tipo de oligosacárido ácido (con un grado de polimerización constante), mientras que en otra forma de realización las composiciones comprenden una mezcla de oligosacáridos ácidos que con distintos grados de polimerización (GP) y/o comprenden ambas unidades de hexosa terminal saturada e insaturada. Preferiblemente al menos el 5%, más preferiblemente el 10%, con mayor preferencia incluso el 25% de las unidades de hexosa terminal de la unidad de hexosa insaturada de oligosacárido ácido (ver ejemplo de Fig.2). Como cada oligosacárido de ácido individual comprende preferiblemente sólo una unidad de hexosa terminal insaturada, preferiblemente no más del 50% de las unidades de hexosa terminal es una unidad de hexosa insaturada (es decir que comprende un enlace doble).

[0038] Una mezcla de oligosacáridos ácidos contiene preferiblemente entre el 2 y el 50% de unidades de hexosa insaturada basadas en la cantidad total de unidades de hexosa, preferiblemente entre el 10 y el 40%.

[0039] El oligosacárido ácido como se utiliza en el presente método tiene un grado de polimerización (GP) comprendido entre 1 y 5000, preferiblemente entre 1 y 1000, más preferiblemente entre 2 y 250, aún más preferiblemente entre 2 y 50, incluso más preferiblemente entre 2 y 10. Si se usa una mezcla de oligosacáridos ácidos con diferentes grados de polimerización, el GP medio de la mezcla de oligosacárido ácido se sitúa preferiblemente entre 2 y 1000, más preferiblemente entre 3 y 250, aún más preferiblemente entre 3 y 50. Véase también la Fig.1, donde la suma de "n" y de la unidad terminal (es decir, n+1) representa el grado de polimerización. Se ha descubierto que un GP menor de los oligosacáridos mejora la palatabilidad y produce un producto de viscosidad reducida si el oligosacárido ácido se administra de forma líquida. El oligosacárido ácido puede ser un carbohidrato heterogéneo u homogéneo.

[0040] Los oligosacáridos ácidos usados en la invención se preparan preferiblemente a partir de pectina, pectato, alginato, condroitina, ácidos hialurónicos, heparina, heparano, carbohidratos bacterianos, sialoglicanos, fucoidano, fucooligosacáridos o carragenina, preferiblemente con pectina y/o alginato. Los oligosacáridos ácidos se pueden preparar con los métodos descritos en el documento WO 01/60378, por ejemplo por hidrólisis química o enzimática o hidrólisis parcial, véase páginas 8 y 9, que se incorporan en la presente como referencia.

[0041] Los alginatos son polímeros lineales de cadena recta que contienen β-(1→ 4)- ácido manurónico-D enlazado y α-(1→ 4)- residuos de ácido guluronico-L enlazado con un amplio intervalo de peso molecular medio (100 a 100000 residuos). Fuentes adecuadas de alginato incluyen algas y alginatos bacterianos.

[0042] La pectina se divide en dos categorías principales: la pectina altamente metoxilada, que se caracteriza por un grado de metoxilación superior a 50% y la pectina poco metoxilada con un grado de metoxilación inferior a 50%. Como se ha utilizado en la presente, "grado de metoxilación" (también indicado como GE o "grado de esterificación") define la extensión en la que los grupos de ácido carboxílico libres contenidos en la cadena de ácido poligalacturónico fueron esterificados (por ejemplo por metilación). El oligosacárido ácido de la presente se obtiene preferiblemente a partir de pectina altamente metoxilada.

[0043] Los oligosacáridos ácidos se caracterizan preferiblemente por un grado de metoxilación superior al 20%, preferiblemente superior al 50 % y más preferiblemente superior al 70%. De preferencia los oligosacáridos ácidos tienen un grado de metilación superior al 20%, preferiblemente, superior al 50 % y más preferiblemente, superior al 70%.

[0044] El/los ácido/s oligosacárido/s se administra/n preferiblemente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 mg y 100 gramos al día, preferiblemente entre aproximadamente 100 mg y 50 gramos al y más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y 20 gramos al día.

Oligosacáridos Neutros

[0045] Como se ha mencionado anteriormente, las composiciones también pueden comprender uno o más oligosacáridos neutros, sea en vez de o además de uno o más oligosacáridos ácidos. Uno o más oligosacáridos neutros se seleccionan en el grupo que consiste en celobiosa, celodextrinas, ciclodextrinas-B, dextrina indigerible, gentiooligosacáridos, glucooligosacáridos, isomaltooligosacáridos, isomaltosa, isomaltriosa, panosa, leucrosa,

palatinosa, teanderosa, D-agatosa, D-*lixo*-hexulosa, lactosacarosa, α-galactooligosacáridos, β-galactoligosacáridos, transgalactooligosacáridos, lactulosa, 4'-galatosil-lactosa, galactooligosacárido sintético, fructanos - tipo levano, fructanos - tipo inulina, 1 f-β-fructofuranosil nistosa, lacto N-tetraosa, lacto N-neotetraosa, xilooligosacáridos, lafinosa, lactosacarosa y arabinooligosacáridos.

[0046] Preferiblemente el oligosacárido neutro se selecciona en el grupo que consiste en galactooligosacárido, fructooligosacárido, xilooligosacárido de transgalactooligosacárido, lactosacarosa y arabinooligosacáridos. Aún más preferiblemente el oligosacárido neutro se selecciona en el grupo que consiste en galactooligosacárido, fructooligosacárido y transgalactooligosacárido.

[0047] Preferiblemente la composición comprende dos oligosacáridos neutros químicamente diferentes, uno seleccionado en el grupo que consiste en galactosa a base de oligosacárido neutro y uno seleccionado en el grupo de oligosacáridos basado en fructosa y/o en glucosa.

[0048] Más preferiblemente la composición comprende fructooligosacárido y al menos un oligosacárido seleccionado a partir de transgalactooligosacárido y galactooligosacárido.

[0049] Las cantidades diarias y preferidas de oligosacáridos neutros se sitúan entre aproximadamente 10 mg y 100 gramos al día, preferiblemente entre aproximadamente 100 mg y 50 gramos al día, más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y 20 gramos al día.

[0050] Preferiblemente una composición comprendiendo oligosacáridos neutros y ácidos se utiliza donde al menos el 15% de los oligosacáridos totales comprende oligosacáridos ácidos más preferiblemente entre el 10 y el 90% y aún más preferiblemente entre el 25 y 75%. Preferiblemente una composición se utiliza donde al menos el 25% de los oligosacáridos son oligosacáridos ácidos comprendiendo al menos una unidad de ácido urónico terminal.

Cisteína o fuente de cisteína

[0051] Las composiciones provistas comprenden además uno o más oligosacáridos tal y como se describió anteriormente, una cantidad adecuada de cisteína y/o de fuente de cisteína. La expresión "fuente de cisteína" se refiere a todos los compuestos que contienen una cisteína disponible biológicamente, de cualquier forma, y se calcula como la cantidad de aminoácido de cisteína presente en un compuesto, o puede derivar de un compuesto en el cuerpo después la ingestión, en una base molar.

[0052] A continuación "cisteína equivalente" se refiere a una cantidad de cisteína en sí o a una cantidad de cisteína presente en una fuente de cisteína. Por ejemplo 100 mg de NAC (N-acetilcisteína; MW= 163,2) es equivalente a 74 mg de cisteína (MW 121,15). Por lo que 100 mg de NAC son 74 mg de cisteína equivalente. De forma similar esto se puede aplicar a proteínas o péptidos. Cuando un péptido (MW = xDalton) contiene 3 aminoácidos de cisteína (3yDalton), entonces 100 mg de este péptido equivalen a 100x3Y/X mg de cisteína. Así 100 mg de este péptido son 300y/x mg de cisteína equivalente.

[0053] Fuentes adecuadas de cisteína según la invención son, por ejemplo, proteínas en forma desnaturalizada y/o no desnaturalizada tales como las proteínas de leche, por ejemplo proteínas de lactosuero o de caseína. Las proteínas de huevo son ricas en cisteína y por lo tanto también son adecuadas. Las proteínas vegetales como guisantes, patatas, soja y arroz también se pueden usar para proveer cisteína. También se puede utilizar hidrolizados de estas fuentes de proteína o fracciones enriquecidas para proteínas ricas en cisteína o péptidos (por ejemplo tal y como se describe en la patente EP1201137). Además, se puede utilizar equivalentes de cisteína sintética, por ejemplo derivados de cisteína, tales como cisteína, sales de cisteína, N-acetilcisteína y/o diacetilcisteína.

[0054] Los infectados por VIH reciben adecuadamente una dosis diaria de al menos aproximadamente 100 mg de equivalente de cisteína, preferiblemente al menos aproximadamente 200, 400 o 600 mg de equivalente de cisteína al día, más preferiblemente al menos aproximadamente 1000 mg de equivalente de cisteína al día. Se entiende que una dosificación diaria se puede subdividir en 2, 3 o más unidades de dosificación tomadas varias veces al día.

[0055] En otra forma de realización las composiciones según la invención comprenden uno o más compuestos que estimulan los niveles de glutatión, por ejemplo ácido lipoico, piruvato, oxaloacetato, oxaloaspartato, son capaces de estimular los niveles de glutatión. Tales compuestos de estimulación del nivel de glutatión se pueden utilizar además de la cisteína pero también en lugar de la cisteína.

[0056] En otra forma de realización las composiciones comprendiendo uno o más oligosacáridos y cisteína y/o fuente de cisteína comprenden además uno o más PUFAs y/o uno o más compuestos biológicamente activos, tales como compuestos presentes en la leche o en microorganismos probióticos.

Microorganismo probiótico

[0057] Un microorganismo probiótico es un microorganismo que afecta de manera beneficiosa a un paciente de VIH para mejorar su equilibrio microbiano intestinal (Fuller, R. J. Applied Bacteriology, 1989,66:365-378). El microorganismo probiótico se puede seleccionar a partir de uno o más microorganismos adecuados para el consumo humano y éste puede mejorar el equilibrio microbiano en el intestino. Preferiblemente, la presente composición contiene de 10^4 a 10^{12}, más preferiblemente de 10^5 a 10^{11}, mucho más preferiblemente de 10^7 a $5x10^{10}$ unidades formadoras de colonias (cfu) de bacterias probióticas por gramo de oligosacárido de ácido urónico con un GP comprendido entre 2 y 100. La presente composición contiene preferiblemente de 10^2 a 10^{13} unidades formadoras de colonias (cfu) de bacterias probióticas por gramo en peso seco de la presente composición, preferiblemente de 10^4 a 10^{12}, más preferiblemente de 10^5 a 10^{10}, mucho más preferiblemente de 10^5 a $1x10^9$ cfu. La dosificación de bacterias probióticas según la presente invención se sitúa preferiblemente entre 10^2 y 10^{13}, más preferiblemente de 10^5 a 10^{11}, mucho más preferiblemente de 10^8 a $5x10^{10}$ unidades formadoras de colonias (cfu) al día. Preferiblemente se utilizan bacterias vivas o viables, pero también se puede utilizar bacterias muertas o fragmentos bacterianos.

[0058] Preferiblemente la presente composición comprende bacterias del género Lactobacillus y/o Bifidobacteria. Preferiblemente la composición comprende una Bifidobacteria seleccionada en el grupo que consiste en *B. longum, B. breve y B. bifidum* y/o un Lactobacillus seleccionado en el grupo que consiste en *L. casei, L paracasei, L. rhamnosus, L. acidophilus* y *L. plantarum*. Más preferiblemente, la presente composición comprende *Bifidobacterium breve* y/o *Lactobacilos paracasei*.

[0059] La bacteria *Bifidobacterium breve* es una bacteria gram-positiva, anaeróbica y en forma de barra. La bacteria *B. breve* de la presente tiene preferiblemente al menos el 95 % de identidad de secuencia de ácido nucleico de la secuencia de ARNr 16 S cuando se compara con la cepa de tipo de *B. breve* ATCC 15700, más preferiblemente al menos el 97%, 98%, 99% o más identidad de secuencia tal y como se define en Stackebrandt & Goebel, 1994, Int. J. Syst. Bacteriol. 44:846-849. La identidad de secuencia de ácido nucleico se calcula para dos secuencias de nucleótidos, cuando están alineadas óptimamente, usando los programas GAP o BESTFIT mediante el uso de los parámetros por defecto. Los parámetros por defecto de GAP se utilizan, con una penalización creación de espacio = 50 (nucleótidos) / 8 (proteínas) y penalización de creación de espacio = 3 (nucleótidos) / 2 (proteínas). Para los nucleótidos, la matriz de puntuación por defecto utilizada es nwsgapdna (Henikoff & Henikoff, 1992, PNAS 89,915-919). Está claro que las secuencias de ARN deben ser esencialmente similares o tener un cierto grado de identidad de secuencia con secuencias de ADN, la timina (T) en la secuencia de ADN se considera igual al uracilo (U) en la secuencia de ARN. Alineamientos de secuencia y puntuaciones para porcentajes de identidad de secuencia se pueden determinar mediante el uso de programas informáticos, como el GCG Wisconsin Package, Versión 10.3, disponible en Accelrys Inc., 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121-3752, EEUU o EMBOSSwin v. 2.10.0. El *Bifidobacterium* usado en la presente invención preferiblemente hibridiza con la sonda de *B. breve* y produce una señal con el método de ensayo nucleasa 5' tal y como se describe en la solicitud de patente internacional copendiente PCT/NL2004/000748 y en la solicitud de la patente europea 05075486.0 del presente solicitante. Según una forma de realización preferida, la presente composición contiene al menos una *B. breve* seleccionada en el grupo que consiste en *B. breve* Bb-03 (Rhodia), *B. breve* M16-V (Morinaga), *B. breve* R0070 (Institut Rosell, Lallemand), DSM 20091, y LMG 11613. De forma más preferible, la *B. breve* es M-16V (Morinaga).

[0060] En una forma de realización preferida, la presente composición comprende *Lactobacillus paracasei*. Preferiblemente la presente cepa de *L. paracasei* tiene al menos 95%, más preferiblemente al menos 97%, 98%, 99% o más identidad de secuencia de ácido nucleico de la secuencia de ARNr 16S en comparación con la cepa tipo de *L. paracasei* ATCC 25032 tal y como se ha definido anteriormente. El *Lactobacillus* utilizado en la presente invención preferiblemente hibridiza con la sonda de *L. paracasei*, produce una señal con el método de ensayo nucleasa 5' tal y como se describe en la solicitud de la patente europea copendiente 05075486.0 del presente solicitante. Según una forma de realización preferida, la presente composición contiene al menos una *L. paracasei* seleccionada en el grupo que consiste en *L. paracasei* F19 (Arla; Suecia), *L. paracasei* LAFTI L26 (DSM Food Specialities, Países Bajos) y *L. paracasei* CRL 431 (Chr. Hansen, Dinamarca), LMG 12165 y LMG 11407.

Ácidos grasos polinsaturados:

[0061] Los presentes inventores descubrieron que el ácido eicosapentaenoico (EPA, n-3) y el ácido linolénico gamma (GLA, n-6) reducen eficazmente las inflamaciones mediadas por permeabilidad de las uniones intestinales estrechas.

[0062] Por lo que se provee una composición, adecuada para mejorar la integridad de la barrera intestinal, que comprende (además de oligosacáridos y cisteína y/o fuente de cisteína) EPA y/o GLA. En base a las vías bioquímicas se puede suponer también que otras combinaciones de ácidos grasos son también eficaces. Por lo que también se proveen composiciones comprendiendo uno o más PUFAs o mezclas de éstos. Por ejemplo se puede utilizar una mezcla de cualquier EPA, docosahexaenoico ácido (ADH; n-3), ácido linolénico dihomo-gamma (DGLA;

C20:3n-6), ácido estearidónico (STA; C18:4n-4), ácido linolénico alfa (ALA; C18:3n-3), (ácido docosapentaenoico (DPA; C22:5n-3), ácido eicosatetranoico (C20:4n-3) y/o ácido araquidónico (AA; n-6).

[0063] De forma adecuada se utiliza una dosis diaria relativamente alta de los ácidos grasos polinsaturados. En una forma de realización se utiliza al menos aproximadamente el 25 % en, preferiblemente al menos aproximadamente el 30 % en, más preferiblemente al menos aproximadamente el 35 % en de una mezcla de grasas comprendiendo ácidos grasos n-3 y/o n-6 (el % en es la forma abreviada de porcentaje de energía y representa la cantidad relativa del aporte de cada constituyente en el valor calórico total de la preparación). Las cantidades diarias preferidas son de al menos 1 gramo de PUFA, más preferiblemente entre 1-50 gramos de PUFA, más preferiblemente entre 5 y 25 gramos de PUFA y aún más preferiblemente una cantidad comprendida entre 7,5 y 15 gramos de PUFA.

[0064] Una mezcla de grasas óptima puede comprender por ejemplo 40% de aceite de borraja y 60% de aceite de pescado. Por lo que la proporción de ácido graso n-3/n-6 se sitúa entre 1-2 y el porcentaje en peso de n-3 entre 20-40 y de n-6 entre 15-35 de contenido de ácido graso total. El aceite de borraja se puede sustituir parcial o completamente por aceite de onagra.

[0065] Por lo tanto, las cantidades diarias preferidas son de al menos 0,1 gramos de EPA y 0,05 gramos de GLA, más preferiblemente se sitúan entre 0,1 y 5 gramos de EPA y entre 0,05 y 2,5 gramos de GLA, más preferiblemente entre 0,5 y 2,5 gramos de EPA y entre 0,25 y 1,25 gramos de GLA y aún más preferiblemente una cantidad comprendida entre 0,75 y 1,5 gramos de EPA y entre 0,37 y 0,75 gramos de GLA.

Ingredientes biológicamente activos

[0066] Las composiciones según la invención pueden comprender además una o más moléculas biológicamente activas, preferiblemente componentes presentes de forma natural en la leche. Estos últimos incluyen factores de crecimiento, inmunoglobulinas y otros componentes de la leche o componentes derivados de la leche.

A. Factores de crecimiento

[0067] Se ha descubierto que los factores de crecimiento de la leche son beneficiosos para la salud del intestino. Al transformar el factor de crecimiento beta, el factor de crecimiento tipo insulina y los factores de crecimiento de queranócito son los ejemplos más importantes de factores de crecimiento de la leche. Por lo que, en una forma de realización las composiciones comprenden también uno o más factores de crecimiento, por ejemplo aproximadamente 1 a 500 µg de factores de crecimiento al día.

B. Inmunoglobulinas

[0068] Las inmunoglobulinas han mostrado su capacidad para luchar contra las infecciones intestinales y las composiciones según la invención comprenden adecuadamente una dosis diaria de 0,1 a 10 g de inmunoglobulinas.

C. Otros ingredientes

[0069] Otros ingredientes bioactivos obtenidos a partir de la leche, por ejemplo, nucleótidos, ácidos grasos, oligosacáridos también demostraron tener un efecto beneficioso en la función de barrera intestinal y en consecuencia se pueden utilizar adecuadamente en la producción de las composiciones.

D. Calostro

[0070] En una forma de realización las composiciones comprenden calostro. El calostro es el fluido obtenido antes de la leche segregado por las glándulas mamarias de madres mamíferas después del parto, en particular el de las vacas después de parir. El calostro contiene muchos ingredientes lácteos biológicamente activos y es por consiguiente una excelente fuente de moléculas biológicamente activas. El calostro, siendo una fuente de proteínas, tiene la ventaja adicional de proporcionar cisteína. Por sus efectos beneficiosos en los pacientes con VIH, al menos aproximadamente 5 gramos de calostro se proveen en una base diaria, preferiblemente al menos aproximadamente 10 gramos, más preferiblemente al menos aproximadamente 20 g al día o más.

[0071] Extractos de proteínas de leche, tales como un extracto de factor de crecimiento de lactosuero como se ha descrito en EP0545946 o un extracto de caseína como se ha descrito en WO02083164, concentrados de inmunoglobulina, lactoferrina u otras fracciones de lactosuero concentradas también se pueden utilizar para mejorar la función de barrera intestinal en pacientes con VIH.

[0072] Se entiende que las moléculas o componentes biológicamente activos se pueden obtener utilizando una serie de métodos. Muchos están disponibles comercialmente, o se pueden producir sintéticamente, mediante la tecnología de ADN recombinante o se pueden purificar (parcialmente) o extraer de fuentes naturales como la leche. También se

puede usar mezclas de cualquiera de las moléculas o de los componentes biológicamente activos comprendiendo estas moléculas.

Composiciones adecuadas para bloquear receptores DC-sign

[0073] En otras formas de realización se proveen composiciones adecuadas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por DC-sign, como el VIH o el SIDA. Tales composiciones comprenden una cantidad adecuada de oligosacáridos, especialmente oligosacáridos ácidos tal como descrito anteriormente y en el Ejemplo 1. Se prefieren oligosacáridos que tengan un valor IC50 de aproximadamente 1000, 600, 400, más preferiblemente 200µg/ml o menos, como 150, 100, 50, 25 µg/ml o menos. El valor IC 50 se puede determinar usando métodos conocidos en la técnica (ver Ejemplos 1).

[0074] Estas composiciones pueden comprender también cisteína y/o una fuente de cisteína, PUFAs, etc., tal y como se describe en la presente. Los oligosacáridos se pueden formular como una composición farmacéutica o como un alimento o una composición de suplemento alimenticio (como se describe a continuación para composiciones comprendiendo oligosacáridos y cisteína y/o una fuente de cisteína.
[0075] Los consejos con respecto a formulaciones farmacéuticas adecuadas para varios tipos de administración se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985).

Composiciones nutricionales y suplementos alimenticios

[0076] Se ha descubierto que los oligosacáridos y la cisteína y/o la fuente de cisteína se pueden aplicar de manera beneficiosa en alimentos, tales como alimentos para bebés y alimentos clínicos. Tales alimentos preferiblemente comprenden lípidos, proteínas y carbohidratos, y se pueden administrar en forma líquida o sólida. El término "alimento líquido" como se usa en la presente invención incluye alimentos secos (por ejemplo polvos) que se acompañan de instrucciones sobre la mezcla de dichos alimentos secos con un líquido adecuado (por ejemplo agua). Alimento sólido incluye alimentos en forma de barra con una actividad de agua entre 0,2 y 0,4. La actividad del agua se puede definir como la proporción de la presión de vapor de agua de un producto respecto a la presión del vapor del agua pura a la misma temperatura. El producto sólido debe encontrar la actividad del agua de objetivo o de lo contrario el producto no será estable. También se proveen alimentos semisólidos y suplementos alimenticios.

[0077] Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición nutricional según las reivindicaciones que, además de los presentes oligosacáridos y cisteína y/o fuente de cisteína, comprende preferiblemente entre 5 y 50 % de energía en lípidos, entre 10 y 60 % en proteínas, entre 15 y 85 % en carbohidratos. En el contexto de esta invención se debe entender que los oligosacáridos en las composiciones de la presente invención no proporcionan calorías y por lo tanto no se incluyen en el porcentaje energético de la presente. Todas las proteínas, péptidos, aminoácidos aportan calorías y por lo tanto se incluyen en el porcentaje energético de la presente. En una forma de realización la composición nutricional comprende entre 15 y 50 % de la energía en lípidos, entre 25 y 60 % en proteínas y entre 15 y 45 % en carbohidratos. En otra forma de realización la presente composición nutricional comprende entre 15 y 50 % de la energía en lípidos, entre 35 y 60 % en proteínas y entre 15 y 45 % en carbohidratos.

[0078] Preferiblemente se utilizan lípidos con un alto contenido de EPA o GLA. El aceite de pescado y borraja o el aceite de onagra son las fuentes preferidas de estos ácidos grasos poliinsaturados.

[0079] Una fuente de carbohidratos digerible se puede añadir a la fórmula nutritiva. Que preferiblemente proporciona desde aproximadamente un 25% hasta aproximadamente un 40% de la energía de la composición nutritiva. Cualquier carbohidrato (fuente de) adecuado se puede utilizar, por ejemplo, sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, sólidos de jarabe de maíz, y maltodextrinas, y mezclas de éstos.

[0080] Preferiblemente vitaminas y minerales están presentes en las cantidades necesarias según las normativas relativas a los FSMP (alimentos destinados a usos medicinales especiales).

[0081] La diarrea es problema grave en muchos pacientes con VIH que reciben alimentos líquidos. Se ha descubierto que los problemas de heces se reducen mediante la administración de los oligosacáridos de la presente en una composición nutricional seca o en una composición nutricional líquida con una osmolalidad comprendida entre 50 y 500 mOsm/Kg., más preferiblemente entre 100 y 400mOsm/Kg.

[0082] Como se ha visto anteriormente, la composición nutricional preferiblemente no proporciona una cantidad excesiva de calorías. Por lo que la composición nutricional preferiblemente no contiene más de 500 Kcal./dosis diaria, más preferiblemente entre 200 y 400 Kcal./dosis diaria y más preferiblemente entre 250 y 350 Kcal./dosis diaria.

[0083] De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a una composición nutricional que comprende:

a) oligosacáridos, preferiblemente los oligosacáridos comprenden al menos oligosacáridos ácidos preferiblemente en una cantidad tal comprendida entre 10 mg y 100 gramos al día, preferiblemente entre aproximadamente 100 mg y 50 gramos al día, aún más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y 20 gramos se suministran en una dosis diaria, y

b) cisteína y/o fuente de cisteína, donde preferiblemente al menos 0,1 g del equivalente de cisteína se suministra en una dosis diaria, y opcionalmente

c) uno o más ingredientes biológicamente activos (por ejemplo calostro) y/o PUFA (por ejemplo EPA y/o GLA), donde preferiblemente al menos 1 gramo de PUFA, más preferiblemente entre 1 y 50 gramos de PUFA, más preferiblemente entre 5 y 25 gramos de PUFA e incluso más preferiblemente entre 7,5 y 15 gramos de PUFA se suministran en una dosis diaria, preferiblemente también un mínimo de 0,1 gramos de EPA y de 0,05 gramos de GLA, más preferiblemente entre 0,1 y 5 gramos de EPA y entre 0,05 y 2,5 gramos de GLA, más preferiblemente entre 0,5 y 2,5 gramos de EPA y entre 0,25 y 1,25 gramos de GLA e incluso más preferiblemente entre 0,75 y 1,5 gramos de EPA y entre 0,37 y 0,75 gramos de GLA se suministran en una dosis diaria.

[0084] En una forma de realización, la composición nutricional comprende entre el 5 y 50 % de energía en lípidos, entre el 35 y 60 % de energía en proteínas, entre el 15 y 60 % de energía en carbohidratos, oligosacáridos ácidos y cisteína y/o fuente de cisteína donde la fuente de cisteína se selecciona en el grupo que consiste en NAC, lactosuero, calostro, proteínas de huevo o mezclas de éstos.

[0085] En otra forma de realización, la composición alimentaria comprende entre el 15 y 50 % de energía en lípidos, entre el 35 y 60 % de energía en proteínas, entre el 15 y 45 % de energía en carbohidratos, oligosacárido ácido y oligosacárido neutro y cisteína y/o fuente de cisteína, donde la fuente de cisteína se selecciona en el grupo que consiste en NAC, calostro, proteínas de huevo o combinaciones de éstos.

[0086] La composición nutricional preferiblemente se presenta en la forma de o se administra en forma de suplemento alimenticio. Esta composición nutricional o suplemento alimenticio se puede usar de manera beneficiosa en un método de tratamiento de pacientes con VIH, dicho método comprendiendo la administración de dicha composición o suplemento a un mamífero, preferiblemente a un humano infectado por VIH.

[0087] También se provee un método para la fabricación de una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención del VIH, dicho método comprendiendo:

- el suministro de una cantidad adecuada de uno o más oligosacáridos;

- el suministro de una cantidad adecuada de cisteína y/o fuente de cisteína

- la formulación de ambos componentes anteriores en un alimento adecuado o suplemento alimenticio o composición farmacéutica.

[0088] Se ilustra la invención en los ejemplos siguientes. A menos que se indique lo contrario, la práctica de la invención empleará métodos convencionales estándar de biología molecular, farmacología, inmunología, virología, microbiología o bioquímica. Estas técnicas se describen en Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Third Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY , en los Volúmenes 1 and 2 de Ausubel et al. (1994) Current Protocols in Molecular Biology, Current Protocols, USA and Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17ª edición (1985), Microbiology: A Laboratory Manual (6th Edition) by James Cappuccino, Laboratory Methods in Food Microbiology (3rd edition) by W. Harrigan (Author) Academic Press.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Bloqueo de DC-SIGN – Unión de Fc por oligosacáridos ácidos y GOS

[0089] El bloqueo de DC-SIGN ha demostrado prevenir la translocación vírica desde células dendríticas a células T CD4. De manera sorprendente, los inventores descubrieron que los oligosacáridos pueden bloquear el DC-SIGN con distintos niveles de eficacia. Los oligosacáridos ácidos (AOS) como el hidrolizado de pectina, son más potentes tal como mostrado en la Tabla 1. Estos resultados muestran que los AOS pueden impedir la unión de fragmentos Fc a DC-SIGN en la concentración mínima.

TABLA 1. EFICACIA DE UNIÓN DE DC-sign POR OLIGOSACÁRIDOS

Oligosacáridos	I.C. 50 (µg/ml)
Oligosacáridos ácidos (hidrolizado de pectina)	200
Galactooligosacáridos (Trans galacto-oligosacáridos)	600
Fructooligosacárido (Inulina HP)	>1000

Material y métodos:

[0090] Las preparaciones de oligosacáridos se revistieron en placa ELISA en diluciones en serie. La unión DC-SIGN - Fc se midió mediante el método ELISA utilizando un anti DC-SIGN Fc y se visualizó mediante la adición de un anticuerpo secundario marcado. El OD se midió con un espectrofotómetro (Becton Dickinson) después de 20 minutos de incubación. Los resultados están representados como la concentración inhibitoria con 50% de inhibición.

Ejemplo 2. Composición de una barra nutritiva

[0091]

Materia prima	**Código**	**g/ día**	**proteína**	**g/ 100g**
Calostro	SR	20.00	15.00	27.38
Aceite de borraja (Ropufa 25 n-6)	2000342	4.00	0.00	5.48
Aceite de EPA-DHA (Maruha)	2001292	6.00	0.00	8.21
Galacto-oligosacáridos Elixir o jarabe	2001189	15.38	0.00	21.06
Inulina (Raftilina HP)	2001190	0.79	0.00	1.08
Oligosacáridos ácidos (hidrolizado de pectina)	SR	8.54	0.11	11.69
N-acetil-cisteína	SR	1.83	1.34	2.50
Fructosestroop	JJ	13.20	0.00	18.07
Glicerina	JJ	3.30	0.00	4.52

	por día Kcal.	**% energía**
energía en proteínas	66	26.9
energía en carbohidratos	82	33.4
energía en grasas	97	39.7
	245	

Ejemplo 3. Composición de una barra nutritiva

[0092]

Materia prima	**Código**	**g/día**	**proteína**	**carbohidratos**	**grasas**	**g/ 100g**
Calostro	SR	20.00	15.00	2.10	0.80	21.04
Aceite de borraja (Ropufa 25 n-6)	2000342	4.00	0.00	0.00	4.00	4.21
Aceite de EPA-DHA (Maruha)	2001292	6.00	0.00	0.00	6.00	6.31

Galacto-oligosacáridos (Elixir o jarabe)	2001189	15.38	0.00	4.78	0.00	16.18
Inulina (Raftilina HP)	2001190	0.79	0.00	0.00	0.00	0.83
Oligosacáridos ácidos (hidrolizado de pectina)	SR	8.54	0.11	0.09	0.00	8.98
Polvo de membrana de cáscara de huevo		21.09	16.87	0.00	0.00	22.19
Fructosestroop	JJ	15.40	0.00	11.92	0.00	16.20
glicerina	JJ	3.85	0.00	3.83	0.00	4.05
TOTAL		*95.05*	*31.98*	*22.72*	*10.80*	*100.00*

	Por día Kcal.	**% energía**	**por 100g Kcal.**
energía en proteínas	128	40.5	135
energía en carbohidratos	91	28.8	96
energía en grasas	97	30.8	102
TOTAL	*316*		*332*

Ejemplo 4. Composición en polvo

[0093]

Materia prima	**Código**	**g/día**	**proteína**	**carbohidratos**	**grasas**	**g/ 100g**
Calostro	SR	20.00	15.00	2.10	0.80	29.39
Aceite de borraja (Ropufa 25 n-6)	2000342	4.00	0.00	0.00	4.00	5.88
Aceite de EPA-DHA (Maruha)	2001292	6.00	0.00	0.00	6.00	8.82
Polvo GOS/MD DE2	2001189	14.78	0.00	7.66	0.00	21.72
Inulina (Raftilina HP)	2001190	0.79	0.00	0.00	0.00	1.16
Oligosacáridos ácidos (hidrolizado de pectina)	SR	8.54	0.11	0.09	0.00	12.55
N-acetil-Cisteína	SR	1.83	1.34	0.00	0.00	2.69
MD DE47	MM	7.00	0.01	6.75	0.02	10.29
MD DE47	MM	5.00	0.01	4.82	0.01	7.35
SSL (emulsionante)	SHS	0.11	0.00	0.00	0.11	0.17
TOTAL		*68.05*	*16.46*	*21.41*	*10.94*	*100.0*

	Kcal. por día	**%energía**	**Kcal. por 100g**
energía en proteínas	66	26.3	97
energía en carbohidratos	86	34.3	126
energía en grasas	98	39.4	145
TOTAL	*250*		*367*

Ejemplo 5. Composición en polvo

[0094]

Materia prima	Código	g/día	Proteína	carbohidratos	grasas	g/ 100g
Calostro	SR	20.00	15.00	2.10	0.80	19.95
Aceite de borraja (Ropufa 25 n-6)	2000342	4.00	0.00	0.00	4.00	3.99
Aceite EPA-DHA (Maruha)	2001292	6.00	0.00	0.00	6.00	5.98
GOS/MaltoDex (polvo DE2)	2001189	14.78	0.00	7.66	0.00	14.74
Inulina (Raftilina HP)	2001190	0.79	0.00	0.00	0.00	0.79
Oligosacáridos ácidos (hidrolizado de pectina)	SR	8.54	0.11	0.09	0.00	8.52
alfa-lactalbumina (Davisco)		34.03	31.21	0.17	0.17	33.94
MaltoDex DE47	MM	7.00	0.01	6.75	0.02	6.98
MaltoDex DE47	MM	5.00	0.01	4.82	0.01	4.99
SSL (emulsifiante)	SHS	0.11	0.00	0.00	0.11	0.11
TOTAL		*100.25*	*46.33*	*21.58*	*11.11*	*100.00*

	Kcal. por día	% energía	Kcal. por 100g
Energía en proteínas	185	49.9	185
Energía en carbohidratos	86	23.2	86
Energía en grasas	100	26.9	100
TOTAL	*372*		*371*

Ejemplo 6. Composición nutricional líquida

[0095]

Materia prima	Código	g/día	proteína	carbohidratos	grasas	g/ltr
Aceite de borraja (Ropufa 25 n-6)	2000342	4.00	0.00	0.00	4.00	10.67
Aceite EPA-DHA (Maruha)	2001292	6.00	0.00	0.00	6.00	16.00
Galacto-oligosacáridos (Elixir o jarabe)	2001189	15.38	0.00	4.78	0.00	41.01
Inulina (Raftilina HP)	2001190	0.79	0.00	0.00	0.00	2.11
Oligosacáridos ácidos (hidrolizado de pectina)	SR	8.54	0.11	0.09	0.00	22.77
Polvo de membrana de cáscara de huevo	SR	21.09	16.87	0.00	0.00	56.24
WPH (péptido de cisteína)	SR		0.00	0.00	0.00	0.00

MaltoDextrina (DE47)	MM	18.80	0.02	18.12	0.05	50.13
TOTAL		*74.60*	*17.00*	*22.99*	*10.05*	*198.93*

	Kcal. por día	**%energía**	**Kcal. por ltr**
energía en proteínas	68	27.2	181
energía en carbohidratos	92	36.7	245
energía en grasas	90	36.1	241
TOTAL	*250*		*668*

Ejemplo 7. Composición nutricional líquida

[0096]

Materia prima	**Código**	**g/día**	**proteína**	**carbohidratos**	**grasas**	**g/ltr**
Aceite de borraja Ropufa 25 n-6	2000342	4.00	0.00	0.00	4.00	10.67
Aceite EPA-DHA Maruha	2001292	6.00	0.00	0.00	6.00	16.00
Galacto-oligosacáridos (Elixir o jarabe)	2001189	15.38	0.00	4.78	0.00	41.01
Raftilina HP (Inulina)	2001190	0.79	0.00	0.00	0.00	2.11
AOS (hidrolizado de pectina)	SR	8.54	0.11	0.09	0.00	22.77
WPH (péptido de cisteína)	SR	24.19	20.83	0.92	0.02	64.51
MD DE47	MM	13.50	0.02	13.01	0.03	36.00
TOTAL		*72.40*	*20.95*	*18.80*	*10.06*	*193.07*

	Kcal. por día	**% energía**	**Kcal. por ltr**
Energía en proteínas	84	33.6	223
Energía en carbohidratos	75	30.1	201
Energía en grasas	91	36.3	241
TOTAL	*250*		*665*

REIVINDICACIONES

1. Uso de uno o más oligosacáridos ácidos y neutros y de cisteína y/o de fuente de cisteína en la producción de una composición para el tratamiento y/o la prevención del VIH o del SIDA en un mamífero, dicha composición comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de oligosacáridos ácidos y neutros donde los oligosacáridos ácidos se obtienen a partir de pectina, pectato, alginato, condroitina, ácidos hialurónicos, heparina, heparano, sialoglicanos, fucoidano, fucooligosacáridos o carragenina y el oligosacárido neutro se selecciona en el grupo que consiste en galactooligosacárido, fructooligosacárido, xilooligosacárido de transgalactooligosacárido, lactosacarosa y arabinooligosacárido, y donde dicha fuente de cisteína se selecciona a partir de proteínas de caseína, proteínas vegetales seleccionadas a partir de guisantes, patatas, soja y arroz, N-acetilcisteína y/o diacetilisteina, proteínas de lactosuero, de calostro, de huevo o una combinación de éstas.

2. Composición comprendiendo oligosacáridos ácidos y neutros donde los oligosacáridos ácidos se obtienen a partir de pectina, pectato, alginato, condroitina, ácidos hialurónicos, heparina, heparano, sialoglicanos, fucoidano, fucooligosacáridos o carragenina y el oligosacárido neutro se selecciona en el grupo que consiste en galactooligosacárido, fructooligosacárido, transgalactooligosacárido, xilooligosacáridos, lactosacarosa y arabinooligosacáridos, y cisteína y/o fuente de cisteína seleccionada a partir de proteínas de caseína, proteínas vegetales seleccionadas a partir de guisantes, patata, soja y arroz, N-acetilcisteína y/o diacetilcisteína, proteínas de lactosuero, calostro, de huevo o una combinación de éstas, destinada a ser utilizada en el tratamiento y/o la prevención de VIH o del SIDA en un mamífero.

3. Composición destinada a ser utilizada según la reivindicación 1 o 2, donde la composición comprende proteínas de caseína hidrolizadas, proteínas vegetales hidrolizadas seleccionadas a partir de guisantes, patata, soja y arroz, proteínas de lactosuero hidrolizadas, de calostro hidrolizadas, de huevo hidrolizadas o una combinación de éstas.

4. Composición destinada a ser utilizada según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende una fuente de cisteína seleccionada en el grupo incluyendo proteínas de caseína y proteínas vegetales seleccionadas a partir de guisantes, patata, soja y arroz o una combinación de éstas.

5. Composición destinada a ser utilizada según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la cisteína y/o fuente de cisteína proporcionan al menos 100 mg de equivalente de cisteína en una dosis diaria.

6. Composición o uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la cisteína y/o fuente de cisteína proporcionan al menos 600, preferiblemente al menos 1000 mg, de cisteína equivalente en una dosis diaria.

7. Composición destinada a ser utilizada según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los oligosacáridos ácidos son un hidrolizado de pectina.

8. Composición destinada a ser utilizada según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los oligosacáridos neutros son una mezcla de fructooligosacárido y galactooligosacárido.

9. Composición destinada a ser utilizada según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde al menos 15% de la cantidad total de oligosacáridos comprende oligosacáridos ácidos.

10. Composición destinada a ser utilizada según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende también ácidos grasos poliinsaturados (PUFA).

11. Composición destinada a ser utilizada según la reivindicación 9 donde el PUFA comprende al menos 20% de GLA además de EPA, en base al contenido de ácido graso total.

12. Composición alimenticia comprendiendo entre el 15 y el 50 % de energía en lípidos, entre el 25 y el 60 % en proteínas, entre el 15 y el 45 % en carbohidratos, oligosacárido ácido obtenido a partir de pectina, pectato, alginato, condroitina, ácidos hialurónicos, heparina, heparano, sialoglicanos, fucoidano, fucooligosacáridos o carragenina, preferiblemente hidrolizado de pectina y oligosacárido neutro seleccionado en el grupo que consiste en galactooligosacárido, fructooligosacárido, transgalactooligosacárido, xilooligosacárido, lactosacarosa y arabinooligosacáridos, y cisteína y/o fuente de cisteína seleccionada en el grupo que consiste en N-acetilcisteína y/o diacetilcisteína, proteínas de caseína, proteínas vegetales seleccionadas a partir de guisantes, patata, soja y arroz, proteínas de lactosuero, de calostro, de huevo o combinaciones de éstas.

13. Composición alimenticia comprendiendo entre el 15 y el 50 % de energía en lípidos, entre el 35 y el 60 % en proteínas, entre el 15 y el 45 % en carbohidratos, oligosacárido ácido obtenido a partir de pectina, pectato, alginato, condroitina, ácidos hialurónicos, heparina, heparano, sialoglicanos, fucoidano, fucooligosacáridos o carragenina, preferiblemente hidrolizado de pectina y oligosacárido neutro seleccionado en el grupo que consiste en galactooligosacárido, fructooligosacárido, transgalactooligosacárido, xilooligosacárido, lactosacarosa y arabinooligosacáridos, y cisteína y/o fuente de cisteína seleccionado en el grupo que consiste en N-acetilcisteína y/o diacetilcisteína, proteínas de caseína, proteínas vegetales seleccionadas a partir de guisantes, patata, soja y arroz, lactosuero, calostro, proteínas de huevo o combinaciones de éstas.

14. Composición alimenticia según las reivindicaciones 12 o 13 comprendiendo proteínas de caseína y proteínas vegetales seleccionadas a partir de guisantes, patata, soja y arroz.

15. Composición alimenticia según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, donde dichos lípidos comprende EPA y/o GLA.