

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 093**

51 Int. Cl.:

A61K 38/02 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2005 E 05762925 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1771191**

54 Título: **Preparación para usar de aspartato y vitamina B12 o biotina para regular los cuerpos cetónicos**

30 Prioridad:

19.07.2004 EP 04077100

19.07.2004 US 588793 P

20.08.2004 EP 04077359

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HAGEMAN, ROBERT, JOHAN, JOSEPH

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 467 093 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparación para usar de aspartato y vitamina B12 o biotina para regular los cuerpos cetónicos

5 Campo de la invención

10 [0001] La invención pertenece a una preparación para usar de proteínas específicas y/o fracciones peptídicas con un contenido alto de aspartato en combinación con la vitamina B12 y opcionalmente biotina para la prevención o el tratamiento de trastornos metabólicos asociados a concentraciones elevadas de cuerpos cetónicos, lactato y/o otros ácidos orgánicos, especialmente cuerpos cetónicos y lactato, en la sangre de un mamífero.

Antecedentes de la invención

15 [0002] Bajo condiciones saludables, los carbohidratos se convierten después del consumo en glucosa, que es la fuente de energía primaria del cuerpo. No obstante, cuando la toma de carbohidratos se limita durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo, o cuando el metabolismo de los carbohidratos se perturba, se alcanza un punto donde el cuerpo utiliza sistemas de energía alternativa, grasa o aminoácidos almacenados, para combustible. En el catabolismo de los lípidos, se pueden producir diferentes metabolitos, como acetoacetato, acetona y ácido β -hidroxibutírico, estos metabolitos son referidos como cuerpos cetónicos. Estos compuestos sirven como combustibles metabólicos importantes para muchos tejidos periféricos, particularmente el corazón y el músculo esquelético, y en ausencia de glucosa, los cuerpos cetónicos se convierten en la mayor fuente de combustible del cerebro.

20 [0003] Cuando la formación de cuerpos cetónicos excede la capacidad del mamífero para tratarlos, los cuerpos cetónicos se acumulan en la sangre y causan cetosis. Las condiciones donde la concentración de cuerpos cetónicos es alta en la orina se llaman cetonuria, y los dos se llaman generalmente cetosis. Durante la cetosis o hipercetosis, los niveles de cuerpos cetónicos en la sangre son anormalmente altos. La cetosis severa puede suponer acidosis, una condición donde el pH sanguíneo típicamente se reduce por debajo de 7,3, la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) en la sangre está por debajo de 30 mm Hg y los niveles de bicarbonato en la sangre por debajo de 15 mm Hg. Los síntomas de acidosis incluyen malestar, debilidad, anorexia y vómito y estos puede finalmente llevar al coma e incluso a la muerte.

35 [0004] Durante un metabolismo de carbohidratos perturbado, como puede ocurrir durante la resistencia a la insulina o durante condiciones anaeróbicas, el piruvato frecuentemente no se metaboliza lo suficiente al ciclo de Krebs intermedio, sino al menos parcialmente al ácido láctico. La acumulación del último puede ocurrir en un nivel local, por ejemplo en el tejido o el músculo, donde este provocará un trastorno metabólico en el funcionamiento de la célula y dolor, o puede ocurrir sistémicamente lo que puede llevar a la acidosis. El metabolismo de carbohidratos perturbado que lleva a la acidosis láctica se puede asociar a un mal funcionamiento del hígado, bien a través de daño en el hígado o de funciones enzimáticas subdesarrolladas en él, como puede ocurrir en parte de los bebés en edades jóvenes de gestación. En la acidosis láctica, una condición donde los niveles de lactato en la sangre se sitúan típicamente por encima de 2 mmol/l. Es común hacer una distinción entre hiperlactacidemia y acidosis láctica severa en cuanto a la concentración de lactato en la sangre, normalmente en alrededor de 5 mol/l.

45 [0005] Además de acidosis láctica o la cetoacidosis hay un grupo de acidurias orgánicas (unos 25-30 tipos diferentes) que pertenece al grupo de acidosis metabólica, donde un ácido orgánico se acumula en la sangre y la orina.

50 [0006] La cetosis puede ocurrir debido a una alta biosíntesis endógena y/o al aclaramiento o metabolismo impartidos. Mucha gente que sufre de desnutrición de energía severa o desnutrición de energía de proteínas también experimenta una forma de cetosis o una forma incluso más severa de la misma, llamada cetoacidosis (niveles en sangre de cuerpo cetónico por encima de 7 mmol/l). También los diabéticos padecen frecuentemente de niveles altos anormales de cuerpos cetónicos. La cetosis o incluso la cetoacidosis se puede provocar por errores de metabolismo temporales o innatos, por ejemplo errores en el metabolismo de cadena ramificada, como en la enfermedad de jarabe de arce, durante trastornos heredados en el índice de síntesis de glicógeno, o en personas con ciertos tipos de errores heredados en el metabolismo, por ejemplo personas que sufren acidemia propiónica, acidemia isovalérica, aciduria metilmalónica, deficiencia oxoácido coenzima A tiolasa o deficiencias en la actividad de otras tiolasas, y personas con un sistema metabólico subdesarrollado como bebés en edades jóvenes de gestación.

55 [0007] La cetosis puede también jugar un papel en personas que sufren hiperglicemia, que es un estado metabólico del cuerpo donde los niveles de glucosa en la sangre están aumentados en comparación con concentraciones normales. Aún, a pesar de estos altos niveles de glucosa en sangre, las células "mueren de hambre" debido a que la introducción de la glucosa estimulada por insulina en las células está de alguna manera dañadas. Ejemplos de personas que sufren hiperglicemia son las diagnosticadas de padecer el así llamado síndrome metabólico o síndrome X, obesidad y

diferentes tipos de diabetes, como tipo I, tipo II y diabetes gestacional. Especialmente aquellas personas que sufren una liberación de insulina impartida o de "resistencia a la insulina", desarrollarán frecuentemente un estado de cetosis.

5 [0008] La hiperglicemia a largo plazo que resulta del metabolismo de carbohidratos perturbado supondrá la formación aumentada de productos de glicación avanzados no deseada (AGE, por sus siglas en inglés) por interacción entre grupos amino reactivos en proteínas, como grupos amino primarios tales como aquellos que ocurren en la lisina, y en particular aldehídos, por ejemplo aquellos que resultan de reducir los azúcares. De esta manera se forman las lisinas carboximetiladas. Las reacciones de Maillard de proteínas endógenas como enzimas y proteínas estructurales imparten su función que produce la pérdida no deseada de la función del órgano total o tejido. Estas complicaciones están en problemas cardiovasculares particulares, como macro y microangiopatía, problemas con el hígado, el páncreas, el riñón, la piel, el ojo pero también se observan frecuentemente embriopatía durante el embarazo en diabéticos y alguno de estos también en la población de edad avanzada.

15 [0009] Cuando la cetosis se provoca por un metabolismo incorrecto de la glucosa, frecuentemente se trata por administración de insulina o azúcar, como glucosa, xilitol o similar. No obstante, como se ha mencionado anteriormente, la cetosis no está siempre asociada a un metabolismo de glucosa desordenado o a la formulación AGE, y donde existe una relación, el efecto de estos azúcares e insulina en la reducción de la concentración de cuerpos cetónicos es frecuentemente transitorio y dura solo un periodo de tiempo corto.

20 [0010] La hiperlactacidemia se puede deber a un trastorno en la respiración celular, anomalías en la actividad del piruvato deshidrogenasa, el ciclo de Krebs, la cadena respiratoria o debido a problemas de función de hígado incluyendo trastornos en el metabolismo de glicógeno, gluconeogénesis y oxidación de ácido graso. Las acidosis lácticas pueden también observarse durante las infecciones crónicas, en particular de las vías urinarias, diarreas crónicas e hipoxias de tejido como puede ocurrir durante eventos isquémicos como aquellas que se aplican durante la cirugía o las experiencias traumáticas donde el suministro de sangre se interrumpe, pero también en sistemas anatómicos o metabólicos subdesarrollados como en parte de los neonatos. Durante la hiperlactacidemia la proporción en peso de lactato respecto a piruvato en la sangre antes de las comidas estará típicamente por encima de 0,35:1. Esto se puede observar en una variedad de circunstancias adquiridas incluyendo infecciones, catabolismo severo, disfunción de órgano e isquemia de tejido, pero también durante algunos trastornos metabólicos heredados. Es un síntoma de enfermedad común en pediatría. La cetonuria, la hiperlactacidemia y la hiperamonemia, pero también los valores anormales de piruvato, glucosa, gases sanguíneos, electrolitos y pH son indicadores importantes de la situación metabólica del paciente.

35 [0011] El documento US 4,138,498 se refiere a una composición para la administración a rumiantes para aliviar los síntomas de acidosis láctica después de la ingestión de cantidades excesivas de grano en la alimentación.

[0012] El documento WO 03/037378 se refiere a un método de evitar el desarrollo rápido de hiperamonemia extrema y acidosis metabólica en bebés metabólicamente anormales no diagnosticados con un trastorno metabólico heredado.

40 [0013] Hou Jia WOEI "Biotin response multiple carboxylase deficiency presenting as diabetic ketoacidosis" US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), Bethesda, MD, US; febrero 2004 [XP002367079] se refiere al tratamiento de cetosis diabética en un ser humano. El tratamiento implica la administración de biotina. Existe la necesidad de una preparación nutricional, suplemento o un régimen dietético para la prevención o tratamiento de trastornos metabólicos asociados a concentraciones elevadas de cuerpos cetónicos y/o lactato en la sangre, y/o productos de glicación avanzada y/o productos de Maillard en el tejido en un mamífero. Preferiblemente el consumo de la preparación nutricional o suplemento debería ser fácil de cumplir, debido a sus propiedades organolépticas agradables, debería encuadrar en la vida diaria normal y en las prácticas de alimentación y bebida y no debería tener efectos secundarios no deseados.

50 [0014] Los neonatos y en particular los bebés prematuros frecuentemente padecen de sistemas metabólicos subdesarrollados, que necesitan adaptar en un periodo corto de tiempo a un régimen nutricional nuevo. Durante los primeros pocos días e incluso semanas ocurren cambios espectaculares en el cuerpo por ejemplo con respecto a la expresión de enzimas, la capacidad de los órganos por ejemplo del hígado, el páncreas, el intestino y los riñones y el contenido intestinal. Cuando las prácticas nutricionales no se adaptan a sus capacidades metabólicas, se pueden observar trastornos y enfermedades tales como niveles anormalmente bajos o altos de lactato, cuerpos cetónicos, amoníaco y pH en la sangre, que frecuentemente requiere la intervención médica.

60 [0015] Las cetonas también se puede formar cuando se consumen altas cantidades de lípidos o exceso aminoácidos de cadena ramificada. En particular cuando las fórmulas nutricionales completas que se consumen en las que los lípidos proporcionan más del 40 por ciento en energía para adultos, o incluso más del 52 % en energía en bebés prematuros, se pueden formar cetonas. El mismo problema ocurre cuando en fórmulas nutricionales completas la cantidad de aminoácidos de cadena ramificada es alto, por ejemplo más de 24 g/100 g de aminoácidos, o incluso más de 26 g. Los

productos nutricionales completos para gente adulta proporcionan por dosis diaria más de 80 g de proteína y más de 1800 kcal. La nutrición completa para bebés prematuros proporciona por dosis diaria 6 g de proteína y 225 kcal de energía.

5 [0016] Se ha proporcionado una correlación inversa entre cuerpo cetónico en el total sanguíneo y concentraciones de alanina en el art. Nosadini, R. et al. publicado en Biochem J (1980), 190, 323-332 un modelo de estudio en ratas donde se demuestra que después del consumo de altas dosis de alanina los niveles de cuerpos cetónicos en sangre disminuyeron. Su efecto positivo se atribuyó parcialmente a la mayor disponibilidad de oxaloacetato, que a su vez fue pensado para dar lugar a la formación de citrato mejorada y disminuir la disponibilidad de la acetil-CoA intramitocondrial para la cetogénesis.

10 [0017] Este efecto fue parcialmente imitado usando dosis extremadamente altas de 6 mol (= 0,69 g) de aspartato por kg de peso corporal por hora para ratas hambrientas 48 horas, mientras que la mitad de una dosis no produjo ningún efecto significativo en las concentraciones de cuerpos cetónicos en la sangre. Está claro que en seres humanos con un peso de 15 70 kg la dosis equivalente de aproximadamente 193 g de aspartato al día tendría un efecto pesado en el consumo de la dieta normal y supone altas demandas en la buena disposición para cumplir por el paciente.

Resumen de la invención

20 [0018] Se ha descubierto que cantidades altas de equivalentes de aspartato en combinación con vitamina B12 y opcionalmente biotina, más preferiblemente equivalentes de aspartato en combinación con vitamina B12 y biotina, especialmente en ausencia relativa de equivalentes de glutamato, mejora el metabolismo de los cuerpos cetónicos y/o del lactato en el cuerpo de un mamífero, especialmente en condiciones de enfermedad o traumáticas. Como resultado, los niveles de cuerpos cetónicos y lactato se pueden disminuir y se normaliza la acidez alta de forma no fisiológica.

25 [0019] Así, es un objeto de la invención proporcionar una composición enteral nutricional o farmacéutica para usar en el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos asociados a concentraciones elevadas de cuerpos cetónicos, lactato y/o ácidos orgánicos y/o insuficiente homeostasis de pH, concentraciones especialmente elevadas de cuerpos cetónicos y/o lactato, en la sangre de un mamífero, en particular en estado de enfermedad, traumatizado o 30 metabólicamente estresado de un mamífero, donde la composición contiene una fracción de proteína que comprende al menos 10,8 % en peso de equivalentes de aspartato, basado en el peso total de la fracción de proteína, en combinación con vitamina B12 y opcionalmente biotina, preferiblemente en ausencia relativa de equivalentes de glutamato.

35 [0020] Es también un objeto de la invención proporcionar una composición enteral para usar en la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos asociados a concentraciones elevadas de cuerpos cetónicos, lactato y/o ácidos orgánicos y/o insuficiente homeostasis de pH en la sangre de un mamífero, donde dicha composición comprende equivalentes de aspartato, vitamina B12 y opcionalmente biotina, donde los equivalentes de aspartato se administran en una cantidad de 140 - 400 mg por kg de peso corporal al día.

40 [0021] Con "concentraciones elevadas de cuerpos cetónicos y/o lactato" y "metabolismo de cetona y lactato dañado" se entienden concentraciones de cuerpos cetónicos que comprenden acetoacetato, acetona y ácido β -hidroxibutírico superiores a 0,5 mmol/l en sangre, y concentraciones de lactato superiores a 2 mmol/l en sangre.

45 [0022] Se prefiere que al menos parte de los equivalentes de aspartato se proporcionen por una fuente de aspartato que contenga al menos 12,0 % en peso, preferiblemente al menos 12,3 % en peso de equivalentes de aspartato. Preferiblemente, la fracción de proteína comprende además equivalentes de glutamato en una proporción en peso de equivalentes de aspartato para equivalentes de glutamato (asp:glu) entre 0,41:1 y 5:1.

50 [0023] Tal fuente de aspartato que contiene al menos 12,0 % en peso puede ser una proteína intacta, un aislado, concentrado o hidrolizado de proteína, y/o equivalentes de aspartato libre. Si la fuente de aspartato que contiene al menos 12,0 % en peso es una proteína, un aislado, concentrado o hidrolizado de proteína, se prefiere que esté presente en una cantidad de 5 - 100 % en peso, más preferiblemente 8 - 70 % en peso, incluso más preferiblemente 10 - 60 % en peso de la fracción de proteína. Cuando más de una proteína que contiene al menos 12,0 % en peso de aspartato está presente, los números anteriores se aplican a la suma de estas proteínas. En el caso de que la fuente de aspartato esté formada por equivalentes de aspartato libre, estos están presentes preferiblemente en una cantidad de 0,2 - 9 % en peso, más preferiblemente 0,5 - 6 % en peso.

60 [0024] Es también un objeto de la invención proporcionar una composición enteral que contenga 15 - 22 % en energía de una fracción de proteína y 25 - 50 % en energía de una fracción de carbohidrato para el uso ya mencionado, donde la fracción de proteína comprende al menos 10,8 % en peso de equivalentes de aspartato, preferiblemente 10,8 - 30 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso total de la fracción de proteína, y donde la composición además

contiene vitamina B12 y opcionalmente biotina.

Descripción detallada de la invención

5 Aspartato, glutamato

[0025] El ácido aspártico de aminoácidos, asparagina y ácido glutámico y glutamina se consideran como aminoácidos no esenciales en mamíferos, ya que el cuerpo del mamífero tiene una capacidad metabólica para sintetizar estos aminoácidos cuando es necesario. El isómero activo fisiológico es la forma L y los aminoácidos endógenos están típicamente en equilibrio con sus análogos de ceto oxaloacetato (para el aspartato) y alfa-cetoglutárico (para el glutamato). La asparagina y la glutamina se pueden hidrolizar en el cuerpo a aspartato y glutamato respectivamente bajo la liberación de un grupo de amoníaco a través de la interacción con las encimas asparaginasa y glutaminasa, respectivamente. El aspartato y el glutamato se consideran a veces como neurotoxinas.

15 [0026] Durante la aplicación de métodos de análisis estándar para el contenido de aminoácido, la asparagina y glutamina se hidroliza fácilmente, por lo que a menudo en las composiciones de aminoácido de proteínas no se proporciona ninguna cantidad separada de asparagina sino que en cambio se da una cantidad para la suma de asparagina y aspartato. Lo mismo se aplica para la glutamina.

20 [0027] Con motivo de este documento, "equivalentes de aspartato" se definen como componentes que son capaces de liberar L-aspartano en el cuerpo, bien directamente o después de la digestión, absorción, y conversión metabólica por el hígado en situaciones donde el equivalente se ha consumido por vía oral o enteralmente, por ejemplo a través de alimentación por sonda. Ejemplos de equivalentes de aspartato son proteínas o péptidos que comprenden ácido L-aspártico y/o L-asparaguina, aminoácidos libres, bien sintetizados o extraídos de materiales naturales, formas de sal de los aminoácidos libres, por ejemplo sales con iones metálicos como sodio, potasio, zinc, calcio, magnesio o con otros compuestos como otros aminoácidos, carnitina, taurina, o compuestos de amonio cuaternario como colina o betaína, las formas esterificadas de los aminoácidos, como aquellos compuestos que comprenden una fracción de acilo ligado a una de las fracciones de ácido carboxílico, o ésteres resultando de moléculas orgánicas como ácido pirúvico, y derivados de los aminoácidos libres donde un alquilo o grupo de acilo se han fijado al átomo de nitrógeno primario. Así, equivalentes de aspartato comprenden cualquier compuesto con la fórmula $R^1-NH-CH(COR^2)-[CH_2]_n-CO-OR^3$ o $R^1-NH-CH(COR^2)-[CH_2]_n-CO-NHR^3$, donde $n = 1$, R^1 es H, (sustituido) alquilo, o acilo (incluyendo C-peptidil), R^2 es OH, OR^3 , NHR^3 o N-peptidil y R^3 es H, (sustituido) alquilo o acilo, al igual que el anión y sales de catión e iones híbridos. Lo mismo se aplica para equivalentes de glutamato, con la excepción de $n = 2$. Los péptidos se obtienen preferiblemente por hidrólisis de proteína intacta. El oxaloacetato de análogos de ceto y sus derivados son formas menos adecuadas para la inclusión en un producto nutricional debido a que pueden surgir problemas tecnológicos (tratamiento) y de estabilidad.

35 [0028] Las dosificaciones se dan en gramos de ácido L-aspártico. Las dosificaciones equivalentes de componentes alternativos se pueden calcular usando la misma cantidad molar y corrigiendo el peso molecular del componente alternativo. En los cálculos los residuos en péptidos y proteínas se corrigen por la falta de una molécula de agua en la cadena de aminoácidos. Todos los equivalentes contribuyen al peso total en su forma completa, es decir, hidrolizada, incluyendo la molécula de agua.

40 [0029] Los "equivalentes de glutamato" se definen de una manera similar a los equivalentes de aspartato. Estos incluyen proteínas o péptidos que comprenden ácido L-glutámico y/o L-glutamina, glutamato libre y aminoácidos de glutamina, bien sintetizado o extraído de materiales naturales, formas de sal de los aminoácidos libres etc. La glutamina N-acetil y el glutamato N-acetil también son formas adecuadas. En toda la descripción y las reivindicaciones las dosificaciones se dan en gramos de L-glutamina, los equivalentes se han corregido para la molécula de agua carente en el caso de péptido y constituyentes de proteína.

45 [0030] Las cantidades de aspartato y equivalentes de glutamato se calculan basándose en la composición farmacéutica o nutricional total. En el caso de que la composición consista en partes diferentes, se deben añadir las cantidades de aquellos equivalentes en las partes diferentes .

50 [0031] En todo este documento, los "equivalentes de aspartato libres" o los "equivalentes de glutamato libres" se entiende que comprenden aspartato, asparagina, glutamato y glutamina, y sus ácidos libres al igual que sus formas aniónicas y sales, tales como sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo, sales amónicas, sales amónicas sustituidas y especies zwitteriónicas; los ácidos son indiferentemente referidos por sus nombres de ácido o sus nombres aniónicos, por ejemplo ácido aspártico o aspartato y ácido glutámico o glutamato, respectivamente. Los equivalentes de aspartato libre y los equivalentes de glutamato libre también incluyen dipéptidos que contienen al menos una molécula de aspartato y glutamato, respectivamente. Los dipéptidos sirven como una fuente de aspartato y glutamato, y no deberían tener una acción biológica independiente en el rango de concentración donde se usan.

[0032] No obstante, se prefiere usar ácido L-aspártico o sus derivados en vez de L-asparagina o sus derivados para prevenir la producción de productos derivados no deseados durante el tratamiento, en particular cuando los equivalentes de aspartato se incluyen en la forma libre, es decir no como polipéptido u oligopéptido. Las formas adecuadas de ácido L-aspártico son sales con metales como sodio, potasio, calcio, zinc y magnesio o con aminoácidos como L-lisina y L-histidina.

[0033] No se permite que la cantidad de sales de aspartato exceda del 9 % en peso, preferiblemente menos del 6 % en peso de la preparación nutricional, y en particular la cantidad de cada sal de aspartato individual no debería exceder del 4,8 % en peso en el caso de que la fracción de proteína se administre a un paciente en una forma líquida, para evitar desequilibrios de electrolito. Por ejemplo la cantidad de potasio será típicamente menor que 400, preferiblemente 50 - 250 y de forma más preferible 100 - 180 mg por 100 ml. La cantidad de magnesio será típicamente menor que 200 mg, preferiblemente 10-120 y de forma más preferible 12-80 mg por 100 ml. También son adecuados los dipéptidos que comprenden una o varias fracciones de ácido aspártico, aunque no sea lo preferido en las formas de realización. Otra vez una fuente alternativa son los extractos de plantas como extractos de azúcar de caña, especialmente aquellos que son ricos en aspartato y betaína o extractos de patata. Mediante al menos la hidrólisis parcial la fracción de aspartato se hace disponible más rápidamente al paciente.

[0034] Debido a su importancia para combatir los trastornos relacionados con concentraciones elevadas de cuerpos cetónicos, lactato y ácidos orgánicos en sangre, la cantidad de equivalentes de aspartato puede además aumentarse, pero la fracción de proteína no debería contener más del 95 % en peso. La fracción de proteína comprende al menos el 10,8 % en peso de aspartato, preferiblemente 11,0 - 70 % en peso, de forma más preferible 11,5 - 50 % en peso, incluso de forma más preferible 11,8 - 45 % en peso, incluso de forma más preferible 12,0 - 40 % en peso y de la forma más preferible 12,5 - 36 % en peso, en particular 12,8 - 30 % en peso más en particular menos del 25 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso de la fracción de proteína. Una fracción de proteína que contenga más del 13,0 % en peso, o incluso más del 14,0 % en peso de equivalentes de aspartato es particularmente preferida.

[0035] Una fracción de proteína según la invención comprende preferiblemente una fracción de aspartato que se digiere y se absorbe rápidamente y por lo tanto está disponible en el cuerpo. Esto se puede conseguir incluyendo al menos parte de los equivalentes de aspartato en una forma que pase rápidamente al estómago, y no suponga altas demandas en la actividad de enzimas digestivas como pepsina, tripsina y quimiotripsina. Así, en una forma de realización se prefiere que al menos una parte, preferiblemente al menos el 0,2 % en peso, más preferiblemente al menos el 0,5 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 0,7 % en peso y de la forma más preferible al menos el 1,0 % en peso, en particular al menos el 1,5 % en peso de los equivalentes de aspartato sean equivalentes de aspartato libres y/o dipéptidos que contengan al menos una molécula de equivalentes de aspartato.

[0036] Además, la fracción de proteína de la invención preferiblemente comprende 0,2 - 30 % en peso de equivalentes de glutamato, preferiblemente en una cantidad de 2,0 - 25,0 % en peso, de forma más preferible 4,0 - 22,0 % en peso, incluso más preferiblemente 5,0 - 22,0 % en peso y de la forma más preferible 8,0 - 21,0 % en peso, en particular 10,0 - 20,5 % en peso, basado en el peso de la fracción de proteína. A veces se prefiere una fracción de proteína que contenga 12,0-18 % en peso de equivalentes de glutamato.

[0037] Una proporción en peso relativamente alta de equivalentes de aspartato (Asp) respecto a equivalentes de glutamato (Glu) tiene un efecto beneficioso según la invención. Especialmente en productos para lactantes y bebés, la proporción en peso de equivalentes de aspartato respecto a equivalentes de glutamato es de gran importancia. Por lo tanto, la fracción de proteína tiene una proporción en peso de asp:glu de entre 0,41:1 y 5:1, preferiblemente entre 0,45:1 y 4:1, de forma más preferible entre 0,50:1 y 3:1, en particular entre 0,53:1 y 2:1. En otra forma de realización, especialmente para aquellos casos donde el producto consiste en gran medida en proteínas a base de soja, preferiblemente más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 60 % en peso, de la forma más preferible más del 70 % en peso de la fracción de proteína, se prefiere incluso una proporción asp:glu en peso más alta. Entonces la fracción de proteína tiene preferiblemente una proporción en peso de equivalentes de aspartato respecto a equivalentes de glutamato que es preferiblemente entre 0,58:1 y 2:1, preferiblemente en el rango de 0,59:1 - 1,8:1, más preferiblemente 0,60:1 - 1,6:1, incluso más preferiblemente 0,62 - 1,4:1 y de la forma más preferible en el rango de 0,70:1-1,2:1.

[0038] Obviamente se obtienen mejores resultados cuando se vuelve más grande la extensión de los criterios que se cumplen establecidos para el producto de acuerdo con la invención. En particular esto es real para la composición de aminoácidos total y la inclusión de una fuente de equivalentes de aspartato que es más rápidamente disponible para el consumidor del producto en comparación con la fracción de glucosa.

Biotina

[0039] La biotina se entiende también que comprende sus equivalentes, es decir, todas las sustancias que aumentan los niveles de plasma sanguíneo de D (+) biotina. Las fuentes adecuadas son la forma ácida de D-biotina (vitamina H) y las sales biológicamente y tecnológicamente aceptables o ésteres de las mismas. Las cantidades de equivalentes de biotina se pueden calcular usando la misma cantidad molar del compuesto de biotina bicíclica. Se prefiere usar formas de calidad alimentaria de D-biotina.

[0040] Las dosificaciones adecuadas de biotina para el rango de uso enteral son desde 10 - 20000 µg al día. Se prefiere que las dosificaciones de biotina sean entre 50 - 20000 µg al día, preferiblemente entre 70 - 2000, más preferiblemente 100 - 1000 µg/día para niños por encima de 11 años y adultos, y entre 10 - 500, preferiblemente entre 15 - 250, más preferiblemente entre 18 - 150 µg para niños más jóvenes. Los bebés prematuros requieren entre 6 - 200, preferiblemente entre 8-100, más preferiblemente entre 9 - 50 µg por dosis diaria. En situaciones donde el trastorno tiene una naturaleza crónica y el producto enteral se consume a diario, como muchas personas que sufren diabetes tipo II para prevenir o tratar el aumento de los niveles de cetona en el plasma, las cantidades de biotina son preferiblemente de entre 50 - 1000, más preferiblemente entre 70 - 500, incluso más preferiblemente entre 80 - 300 µg por día para niños mayores de 11 años y adultos y entre 10 - 200, más preferiblemente entre 15 - 150, incluso más preferiblemente entre 18 - 100 µg al día. En situaciones agudas como acidosis, las cantidades son preferiblemente más altas. Por ejemplo los niños por encima de 11 años y los adultos requerirán entre 300 - 20000, preferiblemente entre 360 - 2000, más preferiblemente entre 420 - 1000 µg por dosis diaria. Los bebés de edad más joven necesitan entre 40 - 500, preferiblemente entre 50 - 250, más preferiblemente entre 60 - 150 µg. A los bebés prematuros debería administrarse entre 9 - 200, preferiblemente entre 12 - 100 y más preferiblemente entre 15 - 50 µg por dosis diaria.

[0041] La composición contiene preferiblemente biotina en una cantidad de entre 10 - 10000 µg, preferiblemente entre 15 - 2000 µg, más preferiblemente entre 20 - 1000 µg por kg, en particular entre 50 - 500 µg por kg de composición.

[0042] La biotina en las cantidades según la invención se ha descubierto que reduce los niveles de cuerpos cetónicos en el plasma sanguíneo, los niveles de productos AGE y productos de Maillard en el tejido, y el grado de acidosis en un periodo de tiempo más corto, por ejemplo la acidosis láctica pero también la acidosis cetónica, y que normaliza el perfil lipídico, en particular los niveles de colesterol en el plasma.

Vitamina B12

[0043] La vitamina B12 se puede proporcionar utilizando las fuentes adecuadas, tales como cianocobalamina sintética, cobalamina de metilo, cobalamina de adenosil y cobalamina de hidroxilo, por ejemplo obtenido a partir de aislados de órganos, en particular el hígado, por ejemplo un concentrado acuoso de hepatocitos lisados de animales agrícolas, por ejemplo el cerdo, la vaca o el pollo, con una concentración superior a 75 µg de cobalaminas por 100 ml de extracto.

[0044] La composición contiene preferiblemente vitamina B12 en una cantidad de 2,5 - 500 µg por kg de la composición, más preferiblemente 4 - 100 µg e incluso más preferiblemente 8 - 50 µg por kg de la composición.

[0045] Cuando el producto se debe administrar a personas de entre 3 - 50 años de edad y sin problemas de estómago o intestinales o fibrosis quística, es útil fermentar el producto después de la preparación con un cultivo de *Lactobacillus*, en particular un *Lactobacillus acidophilus* y/o *L. bifidus* para promover la disponibilidad de la vitamina B12.

Fracción de proteína; perfil de aminoácido

[0046] La "fracción de proteína", como se usa en todo la descripción y las reivindicaciones, se define como la suma de todas las proteínas, péptidos y aminoácidos en el producto, y como proteína también se entiende el aislado, concentrado y/o hidrolizado de proteína. La fracción de proteína es eficaz cuando cumple los siguiente criterios:

[0047] Además de las condiciones en las cantidades de equivalentes de aspartato y glutamato, la cantidad de aminoácidos esenciales en la fracción de proteína, tales como metionina, valina de aminoácidos de cadena ramificada, leucina e isoleucina, y además lisina, tirosina, fenilalanina, histidina, treonina y triptófano, que se podrá a disposición del organismo del mamífero después de la digestión de la fracción de proteína, deberían proporcionar cantidades suficientes para asegurar el anabolismo y el funcionamiento apropiado del cuerpo.

[0048] En particular, se ha descubierto que las cantidades de L-metionina y L-lisina pero también L-leucina son críticas. Salvo el caso donde el paciente padece de crecimiento de tumor, la cantidad de L-metionina es preferiblemente 1,5 - 4 % en peso y de forma más preferible 1,7 - 3.3 % en peso de la fracción de proteína. Luego, la suma de la cantidad de L-metionina y L-cisteína en la fracción de proteína está preferiblemente por encima del 2,7 % en peso, más preferiblemente por encima del 2,9 % en peso y de la forma más preferible 3,5 - 8 % en peso de la fracción de proteína.

En el caso de que un paciente que sufre de resistencia neta a la insulina y/o hiperglicemia también padezca de crecimiento de tumor, se prefiere que la fracción de proteína no se suplemente con L-metionina.

5 [0049] Los pacientes que sufren de acidemia propiónica no toleran altas cantidades de isoleucina, valina, metionina y treonina que catabolizan en ácido propiónico en la dieta. Con el producto de la invención la cantidad que se tolera puede aumentar. La cantidad total de estos aminoácidos en la fracción de proteína está por lo tanto por encima de 10, preferiblemente entre 12 - 30, de forma más preferible entre 16 - 26 % en peso de la fracción de proteína. El mismo criterio se sostiene para productos que usan las personas que padecen de aciduria metilmalónica.

10 [0050] La cantidad de L-lisina es preferiblemente 5,5 - 15, más preferiblemente 6,6 - 12 y de la forma más preferible 7,1-11 % en peso de la fracción de proteína. No obstante, si se administra a personas que sufren acidemia glutárica las cantidades de lisina deben estar por debajo del 7 % en peso, preferiblemente entre el 5,5 - 6,9 % en peso de la fracción de proteína. En este caso los niveles de triptófano deberían estar por debajo de 1,7, preferiblemente entre 1,3 - 1,6 % en peso de la fracción de proteína.

15 [0051] Para evitar una liberación grande de insulina tras la administración, las concentraciones de arginina, glicina y fenilalanina en la fracción de proteína deben ser relativamente bajas.

20 [0052] La cantidad de arginina es preferiblemente menor que 7,9 % en peso, más preferiblemente menor que 7,8 % en peso, incluso más preferiblemente menor que 7,0 % en peso y de la forma más preferible menor que 6,0 % en peso de la fracción de proteína. La proporción de L-arginina respecto a L-lisina en el producto será típicamente 0,4:1 - 1,43:1, preferiblemente 0,5:1 - 1,40:1, y especialmente en productos para ser administrados a lactantes la proporción es preferiblemente 1:1 - 1,40:1. La proporción de equivalentes de aspartato respecto a L-arginina en el producto es preferiblemente superior a 1,4, más preferiblemente 1,5 - 5, de la forma más preferible 1,6 - 3.0 para conseguir el efecto máximo y un perfil de aminoácidos equilibrado.

30 [0053] La cantidad de L-glicina es preferiblemente superior a 3,5, preferiblemente entre 3,6 y 4,5 % en peso y más preferiblemente menor que 4,2 % en peso de la fracción de proteína. La proporción en peso de Asp/Gly está preferiblemente en el rango de 2,8:1-100:1 y la de Asp/Phe en el rango de 2,4:1 - 100:1. En particular la cantidad de L-serina debe exceder la cantidad de L-glicina por al menos un factor de 1,5. Preferiblemente la proporción L-serina/L-glicina es mayor que 2,0:1 y más preferiblemente al menos 2,3:1. Esto se puede conseguir añadiendo proteínas que comprendan mucha L-serina con respecto a L-glicina y/o añadiendo L-serina sintética o dipéptidos que comprendan L-serina.

35 [0054] La cantidad de L-fenilalanina es preferiblemente inferior a 5,6 % en peso y más preferiblemente menor que 5,3 % en peso de la fracción de proteína. El aspartato es una fuente inadecuada de aspartato, también debido a su dulzor extremo.

40 [0055] La cantidad de leucina en la fracción de proteína de los productos según la invención es 7,7 - 13 % en peso. Las personas que padecen de acidemia isovalérica desean niveles de leucina por debajo del 10 % en peso, preferiblemente por debajo del 9,0 % en peso. Para personas que tienen funciones metabólicas subdesarrolladas y/o impartidas como lactantes, bebés prematuros y personas con la función de hígado seriamente impartida, la proporción en peso de aspartato con respecto a leucina está preferiblemente en el rango de 0,85:1 - 1,5:1, más preferiblemente 0,88:1 - 1,4:1, incluso más preferiblemente 0,9:1 - 1,1:1 y de forma más preferible un valor en el rango de 0,95: 1 - 1,04:1. Para mantener la cantidad de aspartato y leucina en equilibrio se recomienda incluir parte de la cantidad de leucina como alfa-cetoisocaproato. Este componente es un contraión excelente para componentes como aminoácidos u ornitina o betaína en cuanto a efectividad y sabor.

50 [0056] Se prefiere especialmente usar una fracción de proteína que satisfaga el nivel de equivalentes de aspartato según la invención en la preparación de un producto para el tratamiento de trastornos metabólicos, donde la fracción de proteína comprenda además uno de: a) 7,7 - 19 % en peso de la suma de todos los aminoácidos de cadena ramificada; b) 7,7 - 9,0 % en peso de leucina y 3,6-4,5 % en peso de glicina; c) 16 - 26 % en peso de la suma de isoleucina, metionina, valina y treonina; y d) 5,5 - 6,9 % en peso de lisina y 1,3 - 1,6 % en peso de triptófano, donde los números se basan en el peso de la fracción de proteína.

55 [0057] La cantidad de L-histidina es preferiblemente 2,3 - 4 y más preferiblemente 2,5 - 3,2 % en peso de la fracción de proteína. La cantidad de alanina en la fracción de proteína será típicamente 4,8 - 8, preferiblemente 5,1 - 7,5 y más preferiblemente 5,3 - 7,0 % en peso.

60 [0058] Las moléculas orgánicas que comprenden un grupo de guanidino pueden ser beneficiosamente incluidas en el producto. No obstante, se recomienda no incluir arginina libre o sus equivalentes como sales o péptidos pequeños que

comprenden L-arginina. En cambio, las cantidades bajas de acetato de guanidino o 3-guadino-propionato pueden incluirse, por ejemplo en cantidades por debajo de 2 g por dosis diaria y preferiblemente en cantidades de 0.1 - 1 g por dosis diaria. En un producto líquido el 3-guanidino-propionato es una fuente excelente y su concentración será típicamente de 0,005-0,05 % en peso. Por lo tanto se prefiere incluir nada o solo cantidades relativamente bajas de creatina de manera que la proporción en peso de los equivalentes de creatina/aspartato en la fracción de proteína sea inferior a 0,2:1, preferiblemente incluso menor que 0,1:1, de forma más preferible incluso menor que 0,5:1 para evitar efectos potencialmente deletéreos de creatina en algunas enzimas de las vías de transulfuración. Es importante que el producto tenga que actuar en algunos efectos secundarios de la hiperglicemia y/o resistencia a la insulina como algunos trastornos vasculares como hipertensión y disfunción eréctil.

[0059] Se pueden usar como fuente de metionina sintética L-metionina, sales derivadas, por ejemplo aquellas con metales alcalinos, calcio, magnesio, zinc o ácidos orgánicos como ácido cítrico o ácido málico o aminoácidos como ácido aspártico. Se prefiere usar una forma que tenga un mejor sabor que la L-metionina sintética. Las formas adecuadas son metionina acilada, por ejemplo la metionina N-acetil como se ha descrito en los documentos EP 0758852 y US 1560000, y los análogos de metionina como está descrito en el documento US 5,430,064. Una pequeña cantidad de metionina puede añadirse adecuadamente como complejo de metionina de zinc. Para evitar que la dosis total de zinc exceda de 100 mg al día la cantidad de metionina de zinc debería estar por debajo del 1 % en peso de la fracción de proteína.

Formas de realización

[0060] En una forma de realización de la invención el producto farmacéutico o nutricional comprende una fracción de proteína de una primera fuente rica en aspartato, es decir una proteína, un concentrado, aislado o hidrolizado de proteína o incluso equivalentes de aspartato libre, donde la primera fuente rica en aspartato contiene más del 12,0 % en peso, preferiblemente al menos el 12,3 % en peso de equivalentes de aspartato, y una segunda fuente rica en aspartato de forma diferente a la primera fuente. La segunda fuente de equivalentes de aspartato pueden ser otra proteína, preferiblemente que comprenda al menos el 7,8 % en peso, más preferiblemente al menos el 8,0 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 9,0 % en peso, más preferiblemente al menos el 10,0 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 10,5 % en peso de equivalentes de aspartato. La elección de equivalentes de aspartato libre como una primera fuente es especialmente ventajosa en el caso de que se requiera una absorción rápida de aspartato de la dieta en la sangre. Otras opciones preferidas de la primera fuente rica en aspartato son suero de leche enriquecido con lactoalbúmina y proteína de patata.

[0061] Se prefiere que la preparación comprenda al menos dos proteínas. Para cumplir todos los criterios nutricionales mencionados anteriormente al mismo tiempo parece que lo más adecuado es una combinación de una proteína de origen vegetal y una de origen animal. Además, parece que de esta manera el sabor resultante de la fuente de proteína es mucho mejor que cuando se usan proteínas que solo consisten en proteínas de origen vegetal. El uso de la combinación de una proteína de origen vegetal y una de origen animal también permite la rápida disponibilidad de los equivalentes de aspartato, especialmente en el caso donde al menos una de las proteínas está parcialmente hidrolizada. Si una proteína está parcialmente hidrolizada, se prefiere que sea la proteína de origen vegetal, especialmente en el caso de una formulación líquida, mientras que la proteína de origen animal puede no estar hidrolizada o estar poco hidrolizada, para aumentar la solubilidad de la proteína y para obtener un líquido que sea estable también durante el tratamiento, en particular durante el calentamiento. El grado de hidrólisis está entonces preferiblemente entre 5 - 70%, más preferiblemente entre 8 - 60%, de la forma más preferible es entre 11 - 50 %. La proporción en peso entre la proteína de origen vegetal y la proteína de origen de animal está preferiblemente entre 4:1 y 1:4, más preferiblemente entre 3:1 y 1:3, de la forma más preferible entre 2:1 y 1:2.

[0062] La tabla 1 proporciona algunos datos comparables que clarifican las diferencias entre la composición de proteína según la invención y proteínas individuales conocidas en la técnica.

Tabla 1: composición de aminoácidos de ingredientes comunes (% en peso de fracción de proteína)

	soja	Suero de leche#	EWP#	leche#	caseína	guisante	patata	invención	invención (opcional)
Eq. de aspartato	11,8	10,4	9,9	8,0	7,8	8,4-11 ^{\$}	21		10,8-30
Eq de glutamato	20,5	18,2	15,3	22,7	25,0	15,1	22,5		0,2-30
Proporción peso de asp/glu	0,57	0,57	0,64	0,35	0,31	0,55-0,73	0,93		0,41-5
L-lisina	5,6	9,2	6,5	8,8	10,2	9,3	6,4		5,5-15
L-metionina	1,6	1,9	4,3	2,7	3,3	1,5	1,5		1,5-4
L-arginina	7,8	3,0	6,2	3,6	4,0	16	5,9		1,0-7,9
L-glicina	4,4	1,9	4,7	2,1	2,0	2,6	5,9		1,0-4,5
L-fenilalanina	5,5	3,2	6,9	5,1	5,6	6,1	4,9		3,2-5,6
L-histidina	2,5	1,6	2,3	3,0	3,2	3,4	2,0		2,3-4
L-leucina	7,7	10,4	8,4	10,2	10,5	7,5	5,7		7,7-13

el suero de leche es la proteína de suero de leche en masa desalada de leche de la vaca;
 EWP = proteína de clara de huevo;
 La leche representa leche de la vaca;
 \$ los niveles de aspartato dependen del tipo de especies (ver por ejemplo Souci, Fachmann and Kraut in Food composition and Nutritional Tables, 6th ed, Stuttgart, 2000), y el método de aislamiento de proteína.

5 [0063] Cuando la composición de aminoácidos óptimos como se ha descrito en la tabla 1 se aplica en productos para personas que padecen de un trastorno metabólico heredado, es importante que el resto de los aminoácidos presentes en el producto cumplan con las demandas nutricionales específicas de este tipo particular de paciente. Por ejemplo, si el producto lo usa una persona que padece de enfermedad de orina de jarabe de arce, el producto debería comprender bajas cantidades de aminoácidos de cadena ramificada por ejemplo menos del 20 % en peso de la proteína, por ejemplo
 10 entre 7,7 - 19 % en peso.

[0064] Se pueden usar eficazmente materias primas diferentes en la fracción de proteína según la invención. El suero de leche, soja, lupino, patata, carne, hígado, pescado, judías blancas, habas, lentejas, guandul, algunas otras especies de
 15 guisante tales como guisante amarillo canadiense y gramo negro comprenden niveles relativamente altos de proteínas que son relativamente ricos en los equivalentes de aspartato en comparación con los equivalentes de glutamato. Las fracciones de suero de leche específico de la leche de todos los mamíferos, en particular de vaca, búfalo, caballo, cabra, oveja y camello, se pueden usar siempre y cuando cumplan los criterios anteriores. Por cuestiones prácticas y debido a su composición de aminoácidos beneficiosos, el suero de leche de leche de vaca es especialmente adecuado como
 20 materia prima en la mayoría de los casos, por ejemplo el suero de leche dulce que resulta después de la producción de queso o suero de leche ácido. Este último es una fuente muy adecuada debido a la ausencia de glicomacropéptido. El suero de leche crudo de leche de la vaca comprende numerosas proteínas como beta-lactoglobulina, inmunoglobulinas, lactoferrina, albúmina de suero bovino, alfa-lactalbúmina y muchas otras. La alfa-lactalbúmina pura pero también las fracciones de suero de leche que comprenden más del 20% de la suma de estas proteínas y preferiblemente entre 30-90 % en peso y de la forma más preferible 33-70 % en peso pueden usarse beneficiosamente con motivo de la invención.
 25 Las proteínas de suero de leche muy adecuadas son proteínas de suero de leche enriquecidas alfa-lactalbúmina con un contenido de equivalentes de aspartato de al menos el 12 % en peso y una proporción asp:glu de al menos 0,58, como se ejemplifica en la tabla 2.

Tabla 2: ejemplos de la composición de aminoácidos de dos fracciones de suero de leche adecuado de leche de la vaca para usar en los productos según la invención

	LP [§]	Suero de leche A [#]
Equivalentes de aspartato	12,3	13-13,5
Equivalentes de glutamato	21,2	16,2
Proporción en peso asp:glu	0,58	0,80-0,83
L-lisina	10,7	9-10,1
L-metionina	2,4	1,6
L-arginina	3,0	1,8
L-glicina	2,2	2,1
L-fenilalanina	3,7	3,3-3,8
L-histidina	1,6	2,4
L-leucina	11,8	12,1
[#] El suero de leche A es una fracción de suero de leche específico aislada de la leche de vaca y que está enriquecido con lactoalbúmina alfa;		
[§] Lp representa una fracción de suero de leche disponible comercialmente que está enriquecido con alfa-lactalbúmina.		

5

[0065] La proteína de patata es una forma muy adecuada de aspartato rápidamente disponible y no se requiere la hidrólisis como tal cuando se incluye en productos secos. No obstante en productos líquidos debe ser hidrolizada para aumentar su solubilidad. Lo mismo se aplica para proteínas que son fácilmente digeridas, como productos de carne en productos nutricionales sin grasa. Son muy adecuadas la carne o las proteínas de hígado como aquellas con un contenido equivalente de aspartato entre 8,5 y 11 % en peso y una proporción de asp:glu entre 0,55 y 0,9.

10

[0066] Se prefiere que la preparación según la invención comprenda una proteína de origen de animal seleccionada de carne, suero de leche o hígado, y una segunda proteína vegetal seleccionada de soja, lupino, guisantes, en particular guandul, alubias, en particular judías blancas, habas, lentejas o gramo negro, y patata. Se prefiere especialmente que la fracción de proteína comprenda un hidrolizado o concentrado de soja, o un producto lácteo. Por producto lácteo se entiende una fracción de proteína que comprenda al menos el 80 % en peso de proteínas de leche tales como proteínas aislada de leche de vaca, búfalo, camello, caballo, cabra y oveja. Los dos constituyentes de proteína principales de la leche son el suero de leche (20 % en peso) y la caseína (80 % en peso). Tal hidrolizado o concentrado de proteínas de soja o un producto lácteo con un perfil de aminoácidos esenciales compensado se puede enriquecer con equivalentes de aspartato usando cantidades pequeñas de una proteína rica en aspartato, por ejemplo la proteína del guisante, la proteína de la patata o alfa-lactoalbúmina. La cantidad de esta segunda proteína es preferiblemente inferior al 70 % en peso, más preferiblemente inferior al 40 % en peso, incluso más preferiblemente inferior al 30 % en peso y de la forma más preferible inferior al 20 % en peso de la fracción de proteína.

15

20

[0067] Muchos de los ingredientes crudos que comprenden una fracción de proteína que satisfaga los requisitos de la invención son ricos en factores antinutricionales como hemaglutinina, ácido fítico, taninos, flavonoides e inhibidores de proteasa. La cantidad de estos componentes en las fracciones de proteína debería ser preferiblemente muy bajo, lo cual se puede conseguir aplicando prácticas de aislamiento adecuado bien solas o en combinación con un tratamiento térmico (el llamado "toasting") como se describe en la técnica. Para asegurar que una fuente de aspartato rápidamente disponible se incluya en el producto es importante que la cantidad de inhibidores de proteasa sea baja, en particular cuando las proteínas intactas o las proteínas ligeramente hidrolizadas se han incluido como equivalentes de aspartato. La cantidad de inhibidores de proteasa se pueden por ejemplo cuantificar como actividad de inhibidor de tripsina (TIA, por sus siglas en inglés) restante o como concentración de inhibidores Bowman-Birk usando métodos conocidos en la técnica. Los niveles típicos están por debajo de 0,12 g, preferiblemente debajo de 0,06 g, más preferiblemente debajo de 0,02 g y de la forma más preferible por debajo de 0,007 g por kg de la fracción de proteína. En particular el nivel de inhibidores de quimotripsina debería estar por debajo de 0,01, preferiblemente por debajo de 0,004 por kg de la fracción de proteína. La cantidad de aislado de proteína de soja adecuadamente tratada es de 1-6 TIA por g de la fracción de proteína.

35

[0068] Mediante la mezcla de muchas de las fracciones de proteína de los ingredientes tal y como se menciona se puede obtener un perfil de aminoácidos que cumpla los criterios establecidos según la invención para una nutrición completa. En una forma de realización de la invención se prefieren las mezclas de proteína de soja y aminoácidos sintéticos o proteína de soja con proteínas de suero de leche específico, en particular proteínas de suero de leche que se enriquecen con alfa-lactalbúmina.

[0069] Se prefiere que al menos una de las proteínas se hidrolice en caso de que ningún ácido L-aspartico libre o sales derivadas se incluyan en el producto, aunque una parte importante de la proteína debería permanecer intacta por consideraciones de sabor. Entonces típicamente entre el 30-95 % en peso de la fracción de proteína está intacta, preferiblemente entre el 40 - 92, más preferiblemente entre el 50 - 89 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 60 % en peso y especialmente al menos el 70 % en peso de la fracción de proteína. Como se ha descrito anteriormente, es preferible que se hidrolice la fuente de proteína vegetal en lugar de la proteína de origen animal, en particular debido a cuestiones organolépticas y de estabilidad del producto, por ejemplo durante el tratamiento térmico y/o el tiempo de conservación. Por ejemplo una fracción de proteína que se prepara al mezclar el 95 % en peso de aislado de proteínas de soja, y el 2 % en peso de ácido aspártico y el 1 % en peso de L-lisina y el 1 % en peso de L-metionina cumplirían los criterios establecidos.

[0070] En algunas formas de realización se prefiere usar una fracción grande de aislado o hidrolizado de proteínas de soja. No obstante se prefiere usar menos del 92 % en peso de aislado de proteínas de soja, lo cual proporciona aproximadamente el 10 % en peso de equivalentes de aspartato, preferiblemente menos del 90 % en peso de aislado de proteínas de soja e incluso de forma más preferible incluso menos del 85 % en peso de aislado de proteínas de soja. La fracción de proteína entonces se fortifica al nivel requerido de equivalentes de aspartato usando la proteína sin soja que contiene al menos el 12,0 % en peso de equivalentes de aspartato o equivalentes de aspartato libre que son rápidamente digeribles.

[0071] Los ejemplos de combinaciones de proteínas que satisfagan los criterios de la invención son una mezcla del 83 % en peso de hidrolizado de proteína de soja concentrado, el 15 % en peso de hidrolizado de proteína de suero de leche enriquecido con alfa-lactalbúmina (como el proporcionado por Arla) y el 0,5 % en peso de L-metionina, el 0,5 % en peso de L-histidina y el 1 % en peso de L-serina, o una mezcla del 40 % en peso de soja, el 50 % en peso de proteína de carne y el 10 % en peso de proteína de patata, o una mezcla del 50 % en peso de hidrolizado de proteína de soja aislada y el 48 % en peso de fracción de suero de leche de leche de la vaca, el 0,5 % en peso de N-acetilmetionina, el 0,5 % en peso de L-histidina y el 1 % en peso de serina.

[0072] Donde se prefiere preparar una composición en base de productos lácteos, especialmente en el tratamiento de lactantes que sufren de o tienen riesgo de desarrollar hiperglicemia, resistencia a la insulina u obesidad infantil o diabetes la cantidad de productos lácteos o proteínas de leche es al menos el 50 % en peso de la fracción de proteína, preferiblemente al menos el 60 % en peso, más preferiblemente al menos el 70 % en peso y de la forma más preferible al menos el 80 % en peso de la fracción de proteína. Tal composición se debe fortalecer con una fuente rica en aspartato para hacer que la composición satisfaga los criterios de al menos una proporción en peso asp:glu según la invención.

[0073] Aunque muchos componentes puedan servir como un precursor metabólico de aspartato después de la digestión en el tracto gastrointestinal muchos de estos componentes son preferidos. Se recomiendan las proteínas intactas de muchas fuentes al igual que sus hidrolizados. Por lo tanto se prefiere que la fracción de proteína comprenda péptidos, proteínas intactas y/o hidrolizados de las mismas.

[0074] Los equivalentes de glutamato están presentes de forma abundante en las proteínas como los seleccionados para cumplir los requisitos de los aminoácidos. No obstante solo es útil incluir glutamina N-acetil puesto que los requisitos ya mencionados para la composición de la proteína están establecidos y la cantidad total de glutamina N-acetil no excede del 50 % en peso de la cantidad de equivalentes de glutamato, está preferiblemente en el rango de entre 2 - 40 y más preferiblemente entre 5-25 por ciento en peso de la cantidad de equivalentes de glutamato, basado en el peso de la fracción de proteína. Esto último es importante para evitar problemas de homeostasis con equilibrio de nitrógeno. No obstante, como esto no tiene un papel dominante en casos de hiperamonemia, la restricción en la fracción de glutamina N-acetil no se aplica cuando la hiperamonemia se diagnostica en un paciente.

[0075] Se prefiere que si las proteínas se usan en combinación con carbohidratos en la dieta total, la cantidad de proteínas proporcionadas debe ser menor que la cantidad de carbohidratos digeribles. Las cantidades típicas de proteínas en productos destinados para utilizarse como nutrición completa comprenderá entre 10 - 30, preferiblemente entre 15 - 25 y más preferiblemente entre 18 - 22 por ciento de energía, en particular aproximadamente el 20 por ciento de energía.

[0076] La fracción de proteína comprenderá preferiblemente nada o cantidades bajas de caseínas o sus hidrolizados, ya que es una fuente pobre de equivalentes de aspartato y comprende demasiados equivalentes de glutamato con motivo de la invención. La cantidad es preferiblemente menor que 40 % en peso, más preferiblemente menor que 25 % en peso de la proteína, incluso de forma más preferible menor que 10 % en peso y lo más preferible menor que 5 % en peso.

[0077] Para estimar la cantidad diaria de los ingredientes de la composición nutricional que debe ser administrada para conseguir un efecto beneficioso en los niveles de glucosa, los por cientos de peso de proteína en todo el texto se pueden convertir en una dosificación diaria que utiliza el siguiente cálculo, así suponiendo que el suministro de energía total de un paciente es aproximadamente 2000 kcal/día para un peso corporal de 70 kg: una composición nutricional típica de la invención contiene aproximadamente el 20 por ciento de energía de una fracción de proteína, y así la cantidad total de la fracción de proteína administrada a un paciente al día es aproximadamente 400 kcal, o en los términos de peso, aproximadamente 100 g de fracción de proteína. Por lo tanto, la dosis diaria se puede calcular según un consumo de proteínas de 100 g al día y, por medio de ejemplo, el contenido de ácido aspártico requerido de por ejemplo el 12 % en peso de la fracción de proteína corresponde a una dosificación diaria de 12 g de aspartato. Si se desea, estas cantidades se pueden adaptar al peso corporal real multiplicando la cantidad requerida por B/70, donde B es el peso corporal en kilogramos. Para calcular las dosis óptimas para un bebé, se puede suponer un suministro de energía de 560 kcal y un contenido de proteínas del 10 por ciento de energía, lo que lleva a un consumo de proteínas de 56 kcal o 14 gramos, y esto resulta multiplicando el contenido de aspartato requerido por un factor de 0,14 (1/7). Por ejemplo, un contenido de aspartato requerido del 12 % en peso corresponde a una dosificación diaria de $12 \times 0,14 = 1,68$ g. Si se desea, estas cantidades se pueden adaptar al peso corporal multiplicando por B/2, donde 2 kg es el peso de un bebé que se usa como un punto de partida para estos cálculos.

Fracción de carbohidrato

[0078] Se prefiere usar la fracción de proteína en combinación con al menos una fracción de carbohidrato. La fracción de carbohidrato en la dieta debe digerirse relativamente lentamente en el tracto gastrointestinal del mamífero en comparación con la fracción de proteína que comprende los equivalentes de aspartato. Los mejores resultados se obtienen utilizando un producto que demuestra un índice glucémico por debajo de 70 y preferiblemente por debajo de 55. Esto se puede conseguir ventajosamente utilizando una fracción de carbohidrato que exhibe un índice glucémico por debajo de 90, preferiblemente entre 15 y 70, de forma más preferible entre 25 y 55. El índice glucémico compara el efecto inmediato de la fracción de carbohidrato en los niveles de glucosa en sangre en comparación con la glucosa, a la que se da el valor 100. El método para determinar los índice glucémico que incluyen valores para diferentes carbohidratos se describe en la técnica.

[0079] Las fuentes adecuadas de carbohidratos digeribles pueden ser cualquier extracto de carbohidrato de calidad alimenticia de tubérculos o cereales como cebada, avena, patata, maíz, trigo, centeno, tritical, milla, sorgo, amaranto, arroz, azúcar de caña, remolacha azucarera, mandioca, tapioca, etc.

[0080] La fracción de carbohidrato digerible puede comprender dos tipos de carbohidratos: (i) los equivalentes de glucosa, que se entiende que son polímeros de glucosa, oligómeros de glucosa, disacáridos que comprenden glucosa y la glucosa misma, y (ii) carbohidratos que comprenden unidades predominantemente monosacáridas que difieren de la glucosa. Esta última categoría es típicamente difícil de asimilar en el tracto gastrointestinal del hombre. No obstante, frecuentemente los monosacáridos mismos y los diferentes disacáridos son relativamente fáciles de absorber y de asimilar.

[0081] Preferiblemente los equivalentes de aspartato se administran en una cantidad que corresponde con una proporción en peso de equivalentes de aspartato respecto a equivalentes de glucosa de 0,037:1 - 2:1, más preferiblemente de 0,045:1 - 1,8:1, incluso más preferiblemente de 0,050:1 - 1,5:1 y de la forma más preferible 0,060:1 - 1:1. Con los equivalentes de glucosa se entiende toda glucosa que se administra en una o varias partes del producto farmacéutico o nutricional, pero también los equivalentes que se incluyen en la comida que la persona consume en los 60 minutos después de la administración de la preparación rica en aspartato. Con motivo del cálculo de la proporción de aspartato respecto a glucosa, cualquier glucosa que tiene lugar en en α -glucanos, la glucosa misma, sacarosa y lactosa se incluye si el glucano es o no fácilmente o difícilmente absorbible o digerible.

[0082] Las fuentes de carbohidratos digeribles se pueden tratar de manera que los carbohidratos sean difíciles de acercarse por las enzimas digestivas. Los ejemplos son almidones resistentes. Los carbohidratos también pueden comprender fracciones de glucosa que se fijan la una a la otra a través de beta-1,6- o alfa-1,1 enlaces glicosídicos que son difíciles de hidrolizar por las enzimas digestivas normales. Los ejemplos de este tipo de carbohidratos se han descrito en la técnica, por ejemplo en el documento WO 2004/023891, los almidones modificados y el pululano como se describe en el documento WO 03/105605. También el uso de carbohidratos altamente ramificados como los carbohidratos de amilopectina alta retrasan la digestión y puede incluirse idóneamente, como aquellos almidones que

- comprenden más del 75 % en peso de amilopectina, preferiblemente cuando están ligeramente hidrolizados. Las fuentes adecuadas se han modificado genéticamente u obtenido a través de la selección de plantas como patata, tapioca, maíz, mandioca o cereales como sorgo, trigo, centeno, triticale, cebada, avena o milla. Otras fuentes que pueden parcialmente incluirse en la fórmula son aquellas maltodextrinas que comprenden altas cantidades de polímeros con más de 9 unidades monosacáridas. Al usar un grado pequeño de hidrólisis de los almidones intactos se obtiene una fuente adecuada de glucosa. La digestión puede además retardarse usando aditivos durante la hidrólisis del almidón, que deja la estructura de la membrana del gránulo de almidón más intacto, como se ha descrito en el documento US 6,720,312.
- [0083] Aproximadamente 40 - 100 % en peso de la fracción de carbohidrato debe estar formada por equivalentes de glucosa. Preferiblemente esta cantidad es 45 - 90, más preferiblemente 49 - 80 y de la forma más preferible 52 - 75 % en peso. Los equivalentes de glucosa útiles son por ejemplo los polímeros de glucosa con una longitud de cadena superior a 9 unidades, que por ejemplo ocurren en maltodextrinas DE 2 - 31, y algunos jarabes de glucosa. Otros oligómeros de glucosa útiles son aquellos donde la glucosa ocurre junto con otros monosacáridos como galactosa, fructosa, xilosa, arabinosa, manosa, fucosa, ramnosa, ácido siálico o ácidos hexurónicos, que se incluyen en una cantidad de 1 - 60 % en peso de los equivalentes de glucosa. Para lactantes se prefiere incluir equivalentes de glucosa donde se incluya uno de fucosa, ramnosa, ácido siálico o ácidos hexurónicos. Los ingredientes adecuados se pueden extraer de la leche, en particular la leche de la cabra. Los ejemplos se han dado en el documento EP0957692. Para éste grupo de usuarios estos se usan preferiblemente en una cantidad de 1 - 40 % en peso de los equivalentes de glucosa.
- [0084] Los polisacáridos de glucosa que comprenden más del 80 % en peso de glucosa son particularmente útiles para incluirlos en productos secos. Los ejemplos son tipos de almidón que demuestran una digestión retardada debido a la sustancia química o a la modificación física del gránulo o las moléculas de almidón. Con motivo de la invención, el almidón resistente se puede determinar aplicando el método de Englyst an Cummings, Adv. Exp. Med. Biol. 270,205-225 (1990). El almidón resistente puede estar presente preferiblemente en un nivel de 10-80, preferiblemente 15-60, más preferible 20-40% en peso de la fracción de carbohidrato no digerible (fibra).
- [0085] Otros ejemplos de equivalentes de glucosa adecuada oligosacáridos que comprenden más del 50 % en peso de glucosa y que tienen una longitud de cadena de 3 - 9. La cantidad de estas oligoglucosidas deberían ser menor que 50, preferiblemente menor que 40, y lo más preferible menor que 30 % del peso de los carbohidratos digeribles. La cantidad de glucosa pura debe ser baja debido a su aportación de valor osmótico y su dulzor. Preferiblemente la cantidad está por debajo del 10 % en peso de la fracción de carbohidrato, más preferiblemente 1 - 8 % en peso.
- [0086] De la categoría de disacáridos que comprenden una fracción de glucosa, en particular sacarosa y lactosa, se prefiere no incluir sacarosa en más del 5 % en peso de la fracción de carbohidrato digerible debido a su dulzor y su aportación a la presión osmótica del producto. A pesar del hecho de que esta última propiedad también se aplica para la lactosa, se prefiere incluir lactosa en el producto a menos que exista una intolerancia clara a la lactosa. Esto último también se sostiene para productos nutricionales que comprenden una fracción de proteína con más del 5 % en peso de proteína originada por plantas, como soja, lupino, guisante, patata, etc.
- [0087] La categoría de monosacáridos además de la glucosa también puede incluirse en el producto, aunque en cantidades pequeñas, ya que contribuyen pesadamente con el valor osmótico y hasta cierto punto con el dulzor y puede causar dolencias abdominales. Los ejemplos de monosacáridos son arabinosa, arabitol, manosa, ribosa, galactosa, ramnosa, xilulosa, xilitol y fructosa. La cantidad de sacáridos de hepta-carbón como sedoheptulosa debería ser menor de 10 y preferiblemente menor del 5 % de la cantidad de peso de monosacáridos. La cantidad de la suma de todos los monosacáridos que son diferentes de la glucosa debe ser menor que la cantidad de equivalentes de glucosa en el producto y preferiblemente menor que 0,8 veces la cantidad de equivalentes de glucosa. En otras palabras estas cantidades serán por lo tanto entre 1 - 40, preferiblemente 2-30 y más preferiblemente 3-20 % en peso de la fracción de carbohidrato digeribles.
- [0088] Cuando se incluye la fructosa se prefiere que se incluya en cantidades relativamente limitadas. La cantidad de fructosa debe estar en el rango de 0,1- 20 % en peso de los carbohidratos digeribles para mantener la concentración plasmática por debajo de 150 y preferiblemente por debajo de 120 microM. Este se consigue preferiblemente al incluir el 0,2 - 15 % en peso, preferiblemente 0,3 - 10 % en peso, de forma más preferible 0,4 - 5 % en peso, y de la forma más preferible 0,5 - 4 % en peso de fructosa, basado en el peso de la fracción de carbohidrato. De esta manera se consume menos de 2 g de fructosa por comida y preferiblemente menos de 1 g. Por otro lado al mismo tiempo se consumen más de 2 g de unidades de glucosa y preferiblemente más de 10 g por comida. La proporción en peso de glucosa/fructosa está por encima de 2:1 y preferiblemente 5:1 - 100:1 y de la forma más preferible 10:1 a 50:1.
- [0089] Además de glucosa y fructosa también la D-galactosa es un monosacárido preferido. Cuando esta última se incluye, la cantidad puede ser 1 - 20 y preferiblemente 2 - 10 % del peso de los monosacáridos en los productos.

[0090] Los carbohidratos digeribles se definen por ser aquellos carbohidratos que serán hidrolizados en más del 80% después de la exposición a las enzimas digestivas tal y como ocurre en el tracto gastrointestinal y serán posteriormente absorbidos por el intestino. La cantidad total de carbohidratos digeribles debe estar entre el 10-70 por ciento de energía, preferiblemente entre 20-65, más preferiblemente entre 30-60 y de la forma más preferible entre 34-55 % en energía de la composición nutricional total.

[0091] Usando los cálculos ya mencionados en la conversión de la cantidad de proteínas en la nutrición a las dosis diarias de las mismas, suponiendo así un suministro de energía total para un paciente de aproximadamente 2000 kcal/día, un peso corporal de 70 kg y un porcentaje preferido del 40 % en energía de carbohidratos digeribles, la cantidad total de carbohidratos digeribles administrada a un paciente es aproximadamente de 800 kcal/día, o en términos de peso aproximadamente 200 g de carbohidratos digeribles al día. Es fácil para un experto en la materia determinar la dosificación diaria para un paciente particular al convertir estos números al peso corporal apropiado.

[0092] La digestión de carbohidratos también puede retardarse por inclusión de componentes que reducen el índice de digestión tales como compuestos polifenólicos o fibras dietéticas. Se prefiere no incluir polifenoles en el producto, para evitar interacciones no deseadas con proteínas como aquellas que ocurren en el producto o con las enzimas que actúan en el sistema digestivo. En particular la cantidad de flavonoides y taninos, en particular las isoflavonas, como puede ocurrir en las fracciones de proteína disponible comercialmente de soja u otras plantas, debería permanecer por debajo de 200 mg, preferiblemente por debajo de 100 mg y más preferiblemente por debajo de 50 mg por dosis diaria. Por litro de producto la concentración será por lo tanto menor que 100 mg, preferiblemente menor que 50 y de forma más preferible menor que 25 mg de polifenol por litro de producto. Para conseguir esto, las fracciones de proteína aisladas de material vegetal es decir ricas en contenido de polifenol serán típicamente tratadas por ejemplo mediante el lavado con un solvente orgánico como el etanol.

[0093] Se prefiere que la fracción de carbohidrato contenga fibras dietéticas. Las fibras dietéticas pueden ser polisacáridos aniónicos u otros poli u oligosacáridos como por ejemplo aquellos originados a partir de gomas como goma xantana, goma arábica chicle, goma konjac, goma gellan, goma tara y goma guar, de pectinas, inulina, alginatos, carragenanos, como la kappa o variantes de iota, dextranas sulfatadas, beta-glucanos especialmente aquellos derivados de levaduras como *Saccharomyces cerevisiae*, fibras de guisante, como la cáscara del guisante, cebada, trigo, avena o arroz, o formas hidrolizadas de estas fibras dietéticas. Las fibras deberían tener una viscosidad intrínseca baja para permitir la inclusión en cantidades eficaces en una alimentación por sonda. La viscosidad de la forma de líquido final del producto ha de ser entre 1 - 30 cP medido a 20 °C y a 100 por segundo. Se recomienda el uso de oligosacáridos obtenido por hidrólisis de las fibras de origen natural o la selección de aislados específicos de las fibras de origen natural. Las cantidades eficaces son típicamente 1 - 30, preferiblemente 1,5 - 20 y más preferiblemente 1,8 - 15 g de fibra dietética por dosis diaria para un adulto. En los productos líquidos las cantidades son típicamente 0,05-4,0, preferiblemente 0,075-2,5 y más preferiblemente 0,09-1,5, especialmente 0,1-1,0 % en peso de la fracción de carbohidrato. La cantidad para bebés se puede calcular por corrección a través del peso corporal. Sorprendentemente se ha descubierto que especialmente el salvado de trigo o las pectinas poco metiladas son fibras dietéticas especialmente eficaces. Como se ha descrito anteriormente, el almidón resistente es una parte importante de la composición de fibra.

Fracción lipídica

[0094] Si está presente, la fracción lipídica debería ser predominantemente digerible y en particular no impartir el índice de digestión y absorción de la fracción de aspartato en comparación con los equivalentes de glucosa.

[0095] Los ácidos grasos en la fracción lipídica predominantemente tienen una longitud de cadena de 18 átomos de carbono o más, los denominados ácidos grasos de cadena larga. En particular más del 50 % en peso, preferiblemente 60-90 % en peso y más preferiblemente 65-80 % en peso de los ácidos grasos son ácidos grasos LC, es decir con una longitud de cadena de 18 o más. La cantidad de ácidos grasos insaturados que tienen una configuración trans es inferior al 0,8 % en peso, preferiblemente menos del 0,5 % en peso y más preferiblemente entre el 0-0,3 % en peso de la suma de los ácidos grasos. La cantidad de triglicéridos de cadena media pueden estar entre el 0-20 % en peso de la suma de los ácidos grasos y preferiblemente entre el 0-10 % en peso. La cantidad de ácido araquidónico es relativamente pequeña: 0-5 % y preferiblemente 0-3 % del peso de los ácidos grasos. Esto hará la proporción en peso de zinc respecto a ácido araquidónico mayor que 0,5 y preferiblemente más que 0.8. La cantidad total de ácidos grasos en el producto se pueden determinar por extracción de la fracción lipídica y la determinación de los ácidos grasos en la fracción lipídica aplicando el método AOAC 992.25.

[0096] El ácido oleico es un constituyente importante en la fracción lipídica. La cantidad está en el rango de 30-60 % en peso de los ácidos grasos. La cantidad de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 de cadena larga LC-PUFA, por sus siglas en inglés, como el ácido eicosapentanoico (EPA, por sus siglas en inglés) y el ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés) es relativamente alta. La cantidad total de LC-PUFA ω -3 es 0,5-20 % en peso y preferiblemente 1-15 %

en peso de los ácidos grasos. La suma de EPA y DHA es preferiblemente 0,5 - 10 % en peso, de forma más preferible 1-10 % en peso de los ácidos grasos. La cantidad de ácidos grasos saturados debería preferiblemente ser menor que 10 % en peso del peso de la suma de los ácidos grasos.

5 [0097] La fracción lipídica incluye ácidos grasos de cadena larga esenciales como el ácido linoleico y el ácido alfa-linolénico como se recomienda por las autoridades alimentarias, en cantidades de 0,8 - 1,5 veces, preferiblemente 1 - 1,2 veces la dosis diaria requerida. La cantidad de LC-PUFA ω -6, en la fracción lipídica es relativamente pequeña. La cantidad de ácido linoleico debe ser 5 - 35, preferiblemente 6 - 25, más preferiblemente 7 - 20 % en peso de la suma de todos ácidos grasos.

10 [0098] Se prefiere incluir los ácidos grasos para una extensión importante como fosfolípidos. La cantidad de fosfolípidos es 6 - 50, preferiblemente 7 - 30 y de la forma más preferible 8 - 25 % en peso de la fracción lipídica.

15 [0099] Las fuentes importantes de ácidos grasos incluyen lípidos estructurados y aceites naturales como aceites marinos como aceite de pescado y extracto de kril, aceite de salvado de arroz y altos aceites vegetales oleicos, como aceite de oliva y alto aceite de alazor oleico, aceite de cacahuete y aceite de canola o alto extracto de aceite de girasol oleico como trisun-80.

20 [0100] La cantidad total de lípidos en fórmulas completas para adultos y adolescentes es por lo tanto más de 30, preferiblemente entre 32 - 60, más preferiblemente entre 35 - 50 y de la forma más preferible más de 40 por ciento de energía de la composición nutricional. En el caso de que producto se destine para su uso en bebés, especialmente en bebés prematuros, los lípidos proporcionan entre el 30 - 60, preferiblemente entre el 31 - 58 por ciento, más preferiblemente más del 35, de la forma más preferible más del 52 % de la energía total en la fórmula. Esto es en particular importante para bebés que tienen sistemas metabólicos subdesarrollados como bebés prematuros y para
25 bebés que están en riesgo de desarrollar resistencia a la insulina u obesidad temprana o diabetes, como por ejemplo se hace evidente a partir del predominio de estos trastornos o enfermedades en familiares, o se hace evidente en bebés con sistemas inmunológicos desequilibrados. Los ejemplos del último grupo de bebés son aquellos bebés que tienen una actividad baja de células T de tipo 1 en relación a la actividad de células T de tipo 2. Este se puede determinar por medición de la cantidad de citocinas que son específicas para células T de tipo 1 (como interferón gamma) y para células
30 T de tipo 2 (como interleucina 4 o 5) y la comparación con sus cantidades de peso. Los bebés que demuestran valores anormales (demasiado bajos) de la proporción de peso interferón-gamma para (IL-4 + IL-5), por ejemplo una proporción por debajo de 1 se definen por tener un sistema inmunológico desequilibrado y también puede conducir a reacciones alérgicas o atópicas.

35 **Producto**

[0101] Los productos según la invención pueden tener muchas formas. Puede ser un líquido, un producto seco como una barra o un polvo o un producto con un contenido de humedad intermedio como un pudín, un helado o tentempiés de diferentes formas. No obstante se prefiere usar la forma líquida para alimentación por sonda y alimentación por sorbo de
40 pacientes. El producto puede ser completo nutricionalmente o ser una fórmula suplementaria. El producto puede ser un producto farmacéutico que debe ser consumido simultáneamente con o antes de una comida que comprende equivalentes de glucosa para preparar el cuerpo para la absorción de glucosa en la sangre. En el caso de que el producto farmacéutico o nutricional rico en aspartato deba ser consumido antes de la comida, se prefiere que la preparación se consuma como mucho 60 minutos antes de una comida que comprende equivalentes de glucosa,
45 preferiblemente como mucho 45 minutos, más preferiblemente como mucho 30 minutos, incluso más preferiblemente como mucho 15 minutos, y de la forma más preferible como mucho 10 minutos, especialmente como mucho 5 minutos antes de la comida.

[0102] Debería evitarse una osmolaridad alta del producto. La osmolaridad de la fórmula preparada para usar es típicamente por debajo de 500 mOsm/l y preferiblemente 250 - 400 mOsm/l. La osmolaridad del producto se puede medir usando métodos estándar para productos nutricionales conocidos en la técnica. Aparte de la fracción de aspartato rápidamente disponible el resto de equivalentes de aspartato en la fracción de proteína pueden ser algo más lentamente digeribles que en el caso de que el aspartato esté presente como proteínas intactas. Para cuestiones de sabor es muy preferible usar una fuente de proteína intacta.

55 [0103] Las fórmulas líquidas completas para adultos y adolescentes se diseñan típicamente para proporcionar 2000 kcal al día para una persona con un peso de 70 kg, así aproximadamente 28 kcal por kg de peso corporal al día. El volumen de las fórmulas para administrar depende por lo tanto de la densidad energética. Cuando el producto tiene una densidad energética de 1,0 kcal por ml, 2 l se requiere para conseguir las dosis diarias requeridas. Cuando la densidad energética
60 es 1,25 kcal/ml se requieren aproximadamente 1600 ml al día.

[0104] Típicamente, la composición nutricional tiene una densidad energética de al menos 0,95 kcal/ml, preferiblemente al menos 1,0 kcal/ml, más preferiblemente al menos 1,1 kcal/ml, y una proporción en peso de equivalentes de aspartato respecto a equivalentes de glucosa de 0,046:1- 2:1, preferiblemente al menos 0,050:1, más preferiblemente al menos 0,060:1. No obstante, en el caso de que la composición nutricional deba ser administrada a un bebé, la composición preferiblemente tiene una densidad energética inferior a 0,8 kcal/ml, más preferiblemente menor que 0,7 kcal/ml, de la forma más preferible menor que 0,6 kcal/ml. Con la administración de la composición se realiza una proporción en peso de equivalentes de aspartato respecto a equivalentes de glucosa de 0,037:1- 2:1, preferiblemente al menos 0,040:1, más preferiblemente al menos 0,045:1 y de la forma más preferible al menos 0,050:1. Aquí, la proporción en peso de asp:glucosa se basa en las cantidades de aspartato y equivalentes de glucosa que están presentes en la composición al igual que aquellos dados en una comida en los 60 minutos después de la administración de la composición, estando basados los números en el peso total de proteínas y carbohidratos, respectivamente.

[0105] Para los bebés la cantidad de energía que se proporciona al día es aproximadamente 540 kcal para un bebé que pesa 3 kg, así aproximadamente 180 kcal/kg de peso corporal al día. Esta cantidad de energía se reduce rápidamente con el aumento del peso corporal en una cantidad de aproximadamente 60 kcal/kg de peso corporal al día después de varios meses de edad. Cuando el producto es un suplemento que sostiene nutrición completa, y previene la hipo e hiperglicemia y/o la resistencia a la insulina, la cantidad de energía que será proporcionada al día estará en el rango de 100-800, preferiblemente 180-600 y más preferiblemente 190-560 kcal. Cuando el producto se usa como una composición farmacéutica o nutricional en combinación con comidas existentes, la cantidad de energía proporcionada será de 10-200 kcal por dosis, preferiblemente 15-160 kcal y más preferiblemente 20-140 kcal por dosis. Esto también se aplica para el caso en que el producto se aplica simultáneamente con o antes de una comida que comprenda equivalentes de glucosa.

[0106] Las fórmulas infantiles se definen por ser productos nutricionales destinados a la nutrición completa de bebés o bebés desde el nacimiento hasta una edad de 24 meses después del nacimiento y que comprenden 6-12,5 % en energía de una fracción de proteína, 38- 50 % en energía de carbohidrato digerible, 40- 52 % en energía de una fracción lipídica y todos los minerales, oligoelementos y vitaminas según las recomendaciones oficiales en una cantidad de 0,8-1,2 veces las tomas diarias recomendadas por dosis diaria y tienen una densidad energética de 55-76 kcal por mililitro.

[0107] La composición nutricional puede comprender al menos dos partes separadas, donde una parte comprende una fracción rica en proteínas y una fracción relativamente pobre en grasa y carbohidratos y otra parte que comprende relativamente muchos equivalentes de glucosa y menos proteínas en una base de peso que la primera parte, y donde las partes se administran consecutivamente y donde la parte que comprende la fracción rica en proteínas se administra no antes de 60 minutos antes de la administración de una fracción rica en carbohidratos. Preferiblemente el tiempo entre la administración de la fracción rica en proteínas y la fracción rica en carbohidrato es inferior a 45 minutos, preferiblemente menor que 30 minutos, más preferiblemente menor que 15 minutos, incluso más preferiblemente menor que 10 minutos y de la forma más preferible menor que 5 minutos, donde la parte que comprende la fracción rica en proteínas se da primero. Las dos partes juntas satisfacen los criterios ya mencionados del producto nutricional de la invención.

[0108] En el caso de administración secuencial, se prefiere que el nivel de proteína en la primera parte sea típicamente mayor que la cantidad de carbohidratos digeribles en cuanto a energía. Típicamente el nivel de proteína es 40 - 80 % en energía en la primera parte, mientras que la fracción de carbohidrato en la primera parte es inferior a 60 % en energía, preferiblemente inferior a 50 % en energía, de la forma más preferible inferior a 40 % en energía basado en el contenido energético total de la primera parte. En fórmulas líquidas esta primera parte comprenderá 8 - 10 % en peso de la fracción de proteína y la cantidad de carbohidrato digerible 5 - 15 % en peso, preferiblemente 6 - 12 % en peso, basado en el peso total de la primera parte, incluyendo el líquido. En formas relativamente secas la primera parte puede tener la forma de un tentempié o una barra. Se prefiere incluir fibra dietética en una cantidad de 3 - 30 % en peso de la masa seca de la primera parte.

[0109] La segunda parte puede ser cualquier producto alimenticio regular que comprenda una fuente de glucosa. Típicamente esta segunda parte comprenderá 10 - 32, preferiblemente 14 - 30 y más preferiblemente 18 - 22 % en energía de proteína, basado en el contenido energético de la segunda parte. Los carbohidratos contribuyen el 25 - 70, preferiblemente 30 - 60, más preferiblemente 34 - 56, de la forma más preferible 38 - 54 % en energía de la segunda parte. La fracción lipídica origina el 80 - 100 % desde la segunda parte en la dieta, que asciende típicamente a 20 -130 gramos de lípidos.

[0110] La aportación de proteínas, carbohidratos y lípidos al contenido energético de un producto se calcula usando los métodos conocidos en la técnica, usando los factores 4 kcal por gramo de equivalente de proteína o equivalente de carbohidrato digerible y utilizando el factor 9 kcal por gramo de lípidos lo cual incluye los fosfolípidos.

[0111] Se prefiere que la composición enteral proporcione más de 1800 kcal al día, de forma más preferible entre 1900 -

2500 kcal/día, preferiblemente aproximadamente 2000 kcal/día para adultos y adolescentes. Si la composición se usa para la administración en bebés prematuros, la composición proporciona más de 225, preferiblemente entre 300 -1000 kcal/día.

5 Minerales etc.

[0112] La composición nutricional según la invención opcionalmente comprende otros componentes además de las fracciones de proteínas, carbohidratos y lípidos ya mencionadas. A continuación se mencionan diferentes componentes, incluyendo ingredientes preferidos y dosis.

10 [0113] En aquellas formas de realización donde los niveles de arginina en la fracción de proteína son relativamente bajas, por ejemplo por debajo de 4,0 % en peso y ciertamente por debajo de 3,0 % en peso de la fracción de proteína, se aconseja incluir L-ornitina y/o L-citrulina en el producto. Se prefiere que la cantidad de arginina más la ornitina y cualquier citrulina sea al menos 3,0, especialmente al menos 4,0 % en peso de la fracción de proteína. Se prefiere usar L-ornitina o sus equivalentes en una proporción L-ornitina/citrulina mayor que 1 y preferiblemente mayor que 5. Se prefieren los L-isómeros. Las cantidades recomendadas son 0,3 - 5 % en peso y preferiblemente 0,5 - 4 % en peso, basados en el peso de la fracción de proteína. La proporción en peso de L-ornitina + L-citrulina respecto a L-arginina está en el rango 0,07:1 - 2:1 y preferiblemente 0,12:1 - 1,2:1. La cantidad de L-ornitina respecto a L-arginina en el producto que comprende proteínas intactas y/o formas hidrolizadas de las mismas está por lo tanto en el rango de 0,11-1,1 y preferiblemente 0,2-0,9. La L-ornitina puede también incluirse como un extracto de ingredientes crudos como carne o hígado. Las sales son también formas adecuadas, en particular aquellas con ácidos orgánicos como aminoácidos por ejemplo la sal de aspartato, o ácidos orgánicos como ácido málico o ácido cítrico o α -cetoisocaproato (o 2-oxoisocaproato).

25 [0114] Por inclusión de L-ornitina adicional y/o L-citrulina o sus equivalentes, en particular en combinación con los equivalentes de metionina suplementada, se asegura el índice de biosíntesis de poliamina endógena. La inclusión de ornitina adicional o sus equivalentes en la fórmula sostiene la función renal en personas que sufren hiperglicemia o resistencia a la insulina. Para aumentar más este efecto es importante incluir carbonatos o bicarbonatos en el producto. Las sales con metales como sodio, potasio, litio, magnesio, zinc, hierro, cobre y calcio son formas adecuadas. Se recomienda el uso de carbonato cúprico, carbonato cálcico y bicarbonatos de sodio, magnesio y potasio. El pH de la fórmula debe estar en el rango en el rango 6,3 - 7,1 y preferiblemente en el rango 6,4 - 6,8. La cantidad de carbonatos y bicarbonatos, incluyendo el contraión debe estar en el rango de 0,8 - 10, preferiblemente 1,0 - 6 g y más preferiblemente 1,2 - 5 g por 100 g de masa seca de la fórmula.

35 [0115] En pacientes que sufren de resistencia a la insulina o niveles aumentados en sangre de glucosa, dando como resultado complicaciones renales o un trastorno en la función del riñón, los niveles de biotina se deben aumentar a un nivel entre 40 y 4000 μ g/100 ml. El magnesio debería ser incluido en una concentración de 4 - 20 mg/100 ml de producto líquido según la invención. Los niveles de proteína en esta forma de realización de la invención deben estar entre 10 y 22 por ciento de energía de la composición.

40 [0116] Los productos nutricionales según la invención no demuestran esencialmente ninguna actividad hormonal cuando se consumen por vía oral. Los componentes tipo hormona seleccionados de glucagones y compuestos esteroidales están por lo tanto presentes en cantidades menores que 10 mg de glucagón por litro de producto. Los niveles de esteroides están típicamente por debajo de 0,1 ppm y preferiblemente no son detectables.

45 [0117] Donde la fracción de proteína muestra una proporción en peso de serina respecto a glicina inferior a 2,3:1, uno de los componentes seleccionados del grupo colina, betaína, dimetilglicina y sarcosina debe incluirse para sostener la eficacia en el tratamiento de la hiperglicemia y durante la resistencia neta a la insulina, en particular en aquellos pacientes que padecen también de desnutrición e inflamación. La dosis diaria de estos componentes debería ser mayor que 0,5 g y preferiblemente mayor que 0,8 g. En un producto líquido según la invención la concentración se vuelve por lo tanto mayor que 0,025 % en peso o preferiblemente entre 0,032-2, más preferiblemente 0,04-0,4 % en peso y de la forma más preferible 0,06-0,25 % en peso. En productos secos la cantidad será típicamente entre 0,04-3 % en peso. La eficacia se puede establecer a través de la medición de marcadores circulantes de inflamación como los niveles sanguíneos de proteína C-reactiva o de diferentes citocinas.

55 [0118] Es importante que el producto no demuestre "maillardation" extensa es decir pardeamiento, durante la producción, y en particular durante la esterilización. Esto se consigue al evitar la inclusión de componentes como carnosina junto a azúcares reductores en productos líquidos. La proporción en peso de L-lisina respecto a carnosina en el producto es por lo tanto típicamente mayor que 5:1 y preferiblemente mayor que 10:1.

60 [0119] El zinc es un mineral esencial para personas que padecen de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina. La cantidad de zinc es típicamente mayor que 14 mg, preferiblemente mayor que 18 - 40 mg, de forma más preferible entre

- 20 - 35 mg y lo más preferible entre 22 - 30 mg por dosis diaria. Es importante mantener la cantidad de cobre relativamente baja, por ejemplo en una proporción de zinc en peso respecto a cobre de 7-16:1, y preferiblemente 8-15:1 y de la forma más preferible 9-13:1. A pesar de la concentración relativamente alta de zinc en el producto, la proporción en peso de zinc respecto a L-histidina en el producto está, debido a la cantidad relativamente alta de L- histidina, preferiblemente en el rango 0,002:1 - 0,2:1.
- 5
- [0120] El calcio puede ventajosamente incluirse en una cantidad superior a 40 mg, preferiblemente 50-200 y de forma más preferible 60-120 mg por 100 ml.
- 10
- [0121] El magnesio se puede incluir en fórmulas líquidas en una dosis de 20-60, preferiblemente 25-40 y de forma más preferible 28- 35 mg por 100 ml de producto líquido. El trifosfato de magnesio, carbonato y bicarbonato son fuentes adecuadas de magnesio para usar en fórmulas líquidas.
- 15
- [0122] Los niveles de sodio son típicamente menores que 100, preferiblemente 50-80 y de forma más preferible 55-74 mg por 100 ml de producto líquido según la invención. La proporción en peso de sodio respecto a potasio será típicamente 0,3-0,66, preferiblemente 0,4-0,64 y de forma más preferible 0,45-0,62.
- 20
- [0123] El cromo o el vanadio deberían incluirse en una cantidad de 1 - 50 µg por 100 ml de producto líquido según la invención.
- 25
- [0124] Es importante que en dietas completas se incluyan todas las vitaminas, minerales y oligoelementos en cantidades suficientes para cumplir los requisitos nutricionales como por ejemplo lo establecido por la Agencia de Alimentos y Medicamentos estadounidense y al mismo tiempo que no se excedan estas recomendaciones para evitar dosis excesivas durante un periodo largo y el uso frecuente, excepto cuando se indica en la descripción.
- 30
- [0125] Se prefiere incluir vitamina B6 en la composición nutricional de la invención. Los niveles se seleccionan preferiblemente para ser al menos dos veces las cantidades diarias recomendadas con el fin de mejorar más el efecto del producto en el tratamiento de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina.
- 35
- [0126] La piridoxina, piridoxamina o piridoxal o sus sales, fosforilado glicosilado u otros derivados, bien preparados sintéticamente o aislados de fuentes naturales se pueden usar como fuentes adecuadas de vitamina B6 y en particular la piridoxina. Se prefiere incluir 3,2 - 100 y preferiblemente 3,5 - 30 mg de vitamina B6 o una fuente de la misma por dosis diaria para un adulto. La cantidad en peso de vitamina B6 en la fórmula será menor que la cantidad de peso de equivalentes de aspartato o magnesio en el producto. Típicamente la cantidad de vitamina B6 es inferior a 0,01 veces la cantidad de equivalentes de aspartato en el producto y menor que 0,1 veces la cantidad de magnesio. Para una fórmula infantil completa, la cantidad de vitamina B6 es preferiblemente mayor que 75 µg por 100 kcal, especialmente 80-120 µg/100 kcal.
- 40
- [0127] Se recomienda además incluir niveles relativamente altos de ácido pantoténico y ácido lipoico. El ácido pantoténico debería incluirse en una cantidad de 12 - 300, preferiblemente 14 - 100 y lo más preferible 18 - 40 mg por dosis diaria como ácido o sus sales o pantetina o pantenol para un adulto. Por 100 ml de producto líquido según la invención las cantidades están por lo tanto entre 0,6-15, preferiblemente 0,7-5 y de la forma más preferible 0,9-2 mg. Para una fórmula infantil completa, la cantidad preferida de ácido pantoténico es mayor que 480 µg, especialmente 500 µg - 2.0 mg. El ácido lipoico se puede incluir en una cantidad de entre 5 - 500, preferiblemente 10 - 300, y de la forma más preferible 20 - 200 mg por dosis diaria, en formas que se conocen en la técnica como la sal libre, sales derivadas o derivados con mejor sabor. Por 100 ml de un producto líquido según la invención las cantidades están por lo tanto entre 0,25-25, preferiblemente 0,5-15 y de la forma más preferible 1-10 mg de ácido lipoico.
- 45
- [0128] El ácido fólico, sales derivadas o derivados metilados de las mismas se incluyen preferiblemente en una cantidad de entre 300 - 3000, preferiblemente 350 - 2000 de forma más preferible 400 - 1500 y de forma más preferible 500-1200 microgramos por dosis diaria para un adulto. Por 100 ml de producto líquido según la invención la concentración de ácido fólico es por lo tanto 15, preferiblemente entre 17,5-100, de forma más preferible 20-75 y de la forma más preferible 25-60 microgramos. En una fórmula infantil completa, la cantidad preferida de ácido fólico está por encima de 18 µg por 100 kcal, especialmente 19-40 mg por 100 ml.
- 50
- [0129] Cuando el presente producto nutricional se destina a ser administrado a un lactante que puede padecer de sistemas metabólicos subdesarrollados, se prefiere incluir también limoneno. Este compuesto se puede dar tanto como (R)-(+)- limoneno puro como preparado sintéticamente o como aislado de frutas como frutas cítricas. Este aislamiento se aplica preferiblemente a través de la destilación por vapor. La concentración debería estar en el rango 1-1000 mg por 100 g de sustancia seca del producto.
- 55
- 60

[0130] La composición de la invención se puede consumir en combinación con la insulina. Se ha encontrado que la composición reduce beneficiosamente la dosificación requerida de insulina, con lo que también se reduce el riesgo de resistencia a la insulina.

5 Tratamiento

[0131] El producto es adecuado para la prevención y/o el tratamiento de trastornos metabólicos, asociados a concentraciones elevadas de cuerpos cetónicos, lactato y/o otros ácidos orgánicos en sangre, y/o insuficiente homeostasis de pH, preferiblemente aquellos asociados con concentraciones elevadas de cuerpos cetónicos y lactato, y para prevenir y/o tratar trastornos secundarios asociados a estos trastornos metabólicos.

[0132] Los trastornos metabólicos en el contexto de la invención comprenden acidosis metabólica y la formación de producto de glicación avanzada a largo plazo (AGE) y/o la formación de producto de Maillard en el tejido, en cuyo caso los niveles aumentados de productos glicosilados, en particular de HbA1c, se observan en la sangre y/o el tejido. La presencia de altos niveles de productos AGE y Maillard en el cuerpo pueden contribuir a la ocurrencia de síndromes de demencia, retinopatías y accidentes isquémicos transitorios.

[0133] La acidosis metabólica en el contexto de la invención se provocan por niveles aumentados de cuerpos cetónicos y/o lactato los cuales tienen una duración corta y ocurren en situaciones agudas, y típicamente comprenden hipercetonemia, (hiper)ketosis, cetoacidosis, (hiper)ketonuria, hiperlactacidemia, acidurias orgánicas tales como acidemia láctica y acidosis láctica. Las concentraciones anormales de cuerpos cetónicos, amoníaco, lactato u otros ácidos orgánicos, piruvato, glucosa, un pH en sangre bajo y/o presión de dióxido de carbono parcial (PCO₂) son indicadores importantes de los mismos. El tratamiento de la acidosis metabólica es particularmente importante para neonatos y en particular bebés prematuros y pacientes durante y después de una cirugía.

[0134] Los mamíferos que necesitan el producto de la invención típicamente padecen de trastornos descritos en la introducción, en particular enfermedades secundarias o trastornos del grupo de enfermedades cardiovasculares, en particular arterosclerosis y problemas microvasculares, problemas cerebrovasculares en particular accidentes isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares, enfermedades renales, obesidad, obesidad infantil, vista de ojo impartido, presión sanguínea alta y pérdida de tejido o de la función de órgano, función inmunológica impartida, disfunción de los órganos sexuales, en particular libido impartida, catabolismo especialmente después de un traumatismo, cirugía o durante fases severas en enfermedades como cáncer, infección, problemas tipo gangrena en las extremidades, síndrome de insuficiencia inmunológica adquirida, síndrome metabólico, diabetes, niveles aumentados de HbA1c, inflamación crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades de hígado.

[0135] Un mamífero que necesita la composición farmacéutica o nutricional de la invención puede ser que sufra de hiperglicemia en ayunas o después de las comidas, resistencia a la insulina, diabetes, pero también de errores de metabolismo heredados tales como la enfermedad de jarabe de arce, trastornos heredados en el índice de síntesis de glicógeno, acidemia propiónica, acidemia isovalérica, aciduria metilmalónica, deficiencia de la coenzima A de oxácido tiolasa o deficiencias en la actividad de otra tiolasa, o puede ser una persona con un sistema metabólico subdesarrollado como bebés en edades jóvenes de gestación.

[0136] El producto es especialmente adecuado para el género femenino, donde la resistencia a la insulina juega un papel importante.

[0137] El efecto del producto se puede determinar por medición de los niveles de glucosa en sangre después del consumo del producto nutricional según la invención. El consumo de la fracción de proteína que comprende una cantidad relativamente alta de aspartato rápidamente disponible reducirá los niveles de glucosa de después de las comidas o de una cirugía como se observa después del consumo de una fuente de glucosa. Este es el caso particularmente cuando el aspartato está disponible más rápidamente en el organismo que la fuente de glucosa. En particular el sistema de liberación lenta de la fracción de carbohidrato como se describe asegura una disponibilidad más lenta de la glucosa dietética en comparación con el aspartato. Otra vía para conseguir este efecto es a través de la administración secuencial de proteínas separadas y fracciones de carbohidratos digeribles, donde la fracción de proteína se administra antes que la fracción de carbohidrato. El índice de aclaramiento de glucosa e insulina ($t_{1/2}$) se puede monitorear al igual que el efecto en la glucosa estable y los niveles de insulina. La eficacia del régimen dietético se vuelve por ejemplo evidente a partir del número de veces que ocurre un estado hipoglucémico (glucosa en sangre por debajo de 50 mg/100 ml), en combinación con el número de veces que ocurre un estado hiperglucémico.

[0138] La eficacia de la inclusión de los aminoácidos como se especifica en la descripción se puede determinar al medir la pérdida de masa corporal magra en personas que padecen de hiperglicemia y resistencia a la insulina y en particular en pacientes diabéticos desnutridos.

[0139] El efecto de la inclusión de las vitaminas como se especifica en la descripción se puede determinar al medir el índice de lipólisis, resistencia a la insulina y masa corporal magra en personas obesas que padecen de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina.

5 [0140] El riesgo de complicaciones se puede monitorear al medir la reducción en niveles sanguíneos de HbA1c y/o proteína C reactiva. Las incidencias de complicaciones típicas como problemas cardiovasculares se pueden tabular. En personas que padecen de hiperglicemia, deberían medirse la resistencia a la insulina o niveles en sangre aumentados de cuerpos cetónicos y niveles de amoníaco en sangre por problemas renales adicionales .

10 [0141] En personas que sufren resistencia a la insulina aumentada debido al aumento de la liberación de niveles de glucosa en sangre de hormonas de estrés y cambios en la masa corporal magra después de experimentar por ejemplo un traumatismo o cirugía severa deberían medirse, incluyendo la morbilidad y mortalidad.

15 [0142] El efecto del producto en el desarrollo de acidosis se puede monitorear al medir por ejemplo los niveles sanguíneos de gases, electrolitos como bicarbonato y sodio, piruvato, lactato, glucosa y pH.

[0143] Es importante realizar las mediciones durante un periodo de 2 días o más para permitir la adaptación del organismo a la composición de la proteína dietética. No obstante, el efecto luego puede ser inmediato o a largo plazo, dependiendo del paciente.

20

Ejemplos

Ejemplo 1

25 [0144] Una bebida para uso enteral para la prevención o tratamiento de la acidosis metabólica que comprende 1,0 kcal/ml, 17 % en energía de fracción de proteína que consiste en 50 % en peso de alfa lactalbúmina y 50 % en peso de aislado de proteínas de soja, 45 % en energía de fracción de carbohidrato y 38 % en energía de fracción lipídica. Además comprende 30 µg de biotina y 10 µg de hidroxicoalamina por 100 ml de producto, y 16 mg de magnesio, 4 mg de zinc y 80 mg de calcio por 100 ml producto. 200 ml de la bebida se administra 2-5 veces al día.

30

Ejemplo 2

35 [0145] Bebida para uso enteral para la prevención de niveles aumentados de lactato en el tejido, que proporciona 1,0 kcal/ml, 22 % en energía de fracción de proteína que comprende un 79 % en peso de suero de leche enriquecido de alfa lactalbúmina, 1 % en peso de dipéptido de aspartato (arginina o serina) y 20 % en peso de aislado de proteínas de soja, 55 % en energía de carbohidratos, 23 % en energía de lípidos, una fracción vitamínica que proporciona por 100 ml 50 µg de biotina y 10 µg de vitamina B 12 y una fracción de mineral/oligoelemento que proporciona calcio, magnesio y zinc en una concentración en el rango según la descripción. La bebida debe ser consumida en un volumen de 0,5-2 litro al día.

40

Ejemplo 3

45 [0146] Bebida para uso enteral para el tratamiento o prevención de la hipercetonemia, que proporciona 1,0 kcal/ml y 18 % en energía de proteína, que comprende 60 % en peso de suero de leche enriquecido de alfa lactalbúmina y 40 % en peso de proteína de soja, 2 % en peso de proteína de patata enriquecida con aspartato, 35 % en energía de lípidos y 47 % en energía de fracción de carbohidrato y una fracción vitamínica que proporciona por 100 ml 20 µg de biotina y 5 µg de cianocobalamina. La bebida debe ser consumida en un volumen de 200 ml -21.

50

Ejemplo 4

[0147] Bebida para uso enteral para personas obesas, que proporciona 1,0 kcal/ml, 20 % en energía de proteína que comprende 63 % en peso de proteína de soja, 15 % en peso de proteína de patata enriquecida con aspartato y 20 % en peso de proteína de suero de leche, 2 % en peso de aminoácidos (L-lisina, L-metionina, L-serina), 35 % en energía de lípidos, 45 % en energía de carbohidratos y una fracción vitamínica que proporciona por 100 ml 20 µg de equivalentes de biotina y 10 µg de vitamina B12.

55

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición enteral para usar en la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos asociados a concentraciones elevadas de cuerpos cetónicos, lactato y/o ácidos orgánicos y/o insuficiente homeostasis de pH en la sangre de un mamífero, dicha composición contiene una fracción de proteína que comprende al menos el 10,8 % en peso de equivalentes de aspartato, basado en el peso total de la fracción de proteína, y vitamina B12, y opcionalmente biotina.
- 10 2. Composición para usar según la reivindicación 1, donde dicha fracción de proteína proporciona entre el 15-22 % en energía y dicha composición enteral comprende además una fracción de carbohidrato que proporciona entre el 25 - 50 % en energía.
- 15 3. Composición para uso según la reivindicación 2, donde dicha fracción de carbohidrato comprende polisacáridos de glucosa que comprenden más del 80 % en peso de glucosa.
- 20 4. Composición para usar según la reivindicación 2 o 3, donde dicha fracción de carbohidrato comprende oligosacáridos que comprenden más del 50 % en peso de glucosa y que tienen una longitud de cadena de 3 - 9.
- 25 5. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición contiene vitamina B12 en una cantidad de entre 2,5 - 500 µg por kg de composición.
- 30 6. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición contiene biotina en una cantidad de entre 10 - 10000 µg por kg de composición.
- 35 7. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho trastorno metabólico es una acidosis metabólica, la formación de producto de glicación avanzada a largo plazo (AGE) y/o la formación de producto de Maillard en el tejido.
- 40 8. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha acidosis metabólica es hipercetonemia, (hiper) cetosis, cetoacidosis, (hiper) cetonuria, hiperlactacidemia o acidurias orgánicas tales como acidemia láctica y acidosis láctica.
- 45 9. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos parte de los equivalentes de aspartato se proporcionan por una fuente de aspartato que contiene al menos el 12,0 % en peso de equivalentes de aspartato.
- 50 10. Composición para usar según la reivindicación 9, donde dicha fuente de aspartato comprende equivalentes de aspartato libre en una cantidad de entre 0,2 - 9 % en peso de la fracción de proteína, o donde dicha fuente de aspartato es una proteína, o un aislado, concentrado o hidrolizado de la misma, que está presente en una cantidad de entre 5 - 100 % en peso de la fracción de proteína.
- 55 11. Composición para usar según la reivindicación 10, donde dicha proteína es un suero de leche enriquecido con lactoalbúmina o una proteína de patata.
- 60 12. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha fracción de proteína comprende una proteína de origen animal seleccionada del grupo constituido por la carne o el hígado de un mamífero, suero de leche, y una proteína de plantas seleccionada del grupo constituido por soja, lupino, guisantes, judías y patata.
13. Composición enteral para usar en la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos asociados a concentraciones elevadas de cuerpos cetónicos, lactato y/o ácidos orgánicos y/o insuficiente homeostasis de pH en la sangre de un mamífero, donde dicha composición comprende equivalentes de aspartato, vitamina B12 y opcionalmente biotina, donde los equivalentes de aspartato se administran en una cantidad de entre 140 - 400 mg por kg de peso corporal al día.
14. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, dicha composición se administra a una persona que sufre de hiperglicemia en ayunas o hiperglicemia después de las comidas, resistencia a la insulina o diabetes.
15. Composición nutricional enteral con una fracción de proteína y una fracción de carbohidrato que proporciona el 15 - 22 % en energía y 25 - 50 % en energía, respectivamente, donde dicha fracción de proteína comprende al menos el 10,8 % en peso de equivalentes de aspartato, basado en el peso total de la fracción de proteína, y donde la composición

además contiene vitamina B 12 y opcionalmente biotina.

- 5 16. Composición nutricional enteral según la reivindicación 15, que contiene vitamina B 12 en una cantidad de 2,5 - 500 µg por kg de composición.
17. Composición nutricional enteral según la reivindicación 15 o 16, que contiene biotina en una cantidad de 10 - 10000 µg por kg de composición.
- 10 18. Composición nutricional enteral según cualquiera de las reivindicaciones 15 - 17, donde dicha fracción de proteína comprende una fuente de aspartato que contiene al menos el 12,0 % en peso de equivalentes de aspartato.
- 15 19. Composición nutricional enteral según la reivindicación 18, donde dicha fuente de aspartato comprende equivalentes de aspartato libre en una cantidad de 0,2 - 9 % en peso de la fracción de proteína, o donde dicha fuente de aspartato es una proteína, o un aislado, concentrado o hidrolizado de la misma, que está presente en una cantidad de 5 - 100 % en peso de la fracción de proteína.
20. Composición nutricional enteral según la reivindicación 19, donde dicha proteína es un suero de leche enriquecido con lactoalbúmina o una proteína de patata.