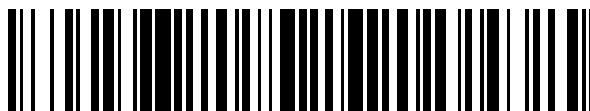


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 002**

51 Int. Cl.:

A61K 38/01 (2006.01)
A61K 38/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/702 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2009 E 09770430 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2296643**

54 Título: **Composición nutricional para mejorar el sistema inmunitario de los mamíferos**

30 Prioridad:

23.06.2008 WO PCT/NL2008/050414

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

08.09.2016

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL**

72 Inventor/es:

**FABER, JOYCE;
VAN HELVOORT, ADRIANUS LAMBERTUS
BERTHOLDUS;
VAN NORREN, KLASKE;
VOS, ARJAN PAUL;
HAGEMAN, ROBERT JOHAN JOSEPH y
VAN LIMPT, CORNELUS JOHANNES PETRUS**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 582 002 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

Composición nutricional para mejorar el sistema inmunitario de los mamíferos

La invención se relaciona con una composición que comprende materia proteínica que comprende leucina, un ácido graso poliinsaturado ω -3 y un modulador inmunitario.

- 5 La invención se relaciona también con el uso de una composición adecuada para mejorar la función inmunitaria de un mamífero.

La función principal del sistema inmunitario en los mamíferos es la de proteger el organismo contra infecciones patógenas y erradicar células (pre-) malignas. La función inmunitaria es de capas múltiples e involucra diferentes tipos de células. Las barreras físicas y químicas constituyen la primera capa de defensa contra los patógenos, un aspecto de importancia particular en los epitelios mucosos tales como el revestimiento gastrointestinal. Además de las células inmunitarias, las células no inmunitarias, tales como las células epiteliales, cumplen papeles importantes en esta primera capa de defensa. La respuesta inmunitaria innata que consiste principalmente de células Asesinas Naturales (NK), fagocitos, leucocitos, tales como granulocitos y macrófagos y antígenos que presentan las células, tales como las células dendríticas, proveen contra los patógenos una segunda de defensa de acción rápida no adaptativo. En interacción con las células innatas, las células T y B constituyen el sistema inmunitario adaptativo, el cual es la tercera capa de defensa. Esto provee una respuesta celular altamente específica o una respuesta inmunitaria humoral que conlleva a la formación de la memoria inmunológica.

Una función inmunitaria reducida tiene consecuencias para la habilidad de una persona de defenderse contra agentes infecciosos. Una función inmunitaria reducida se caracteriza por la reducción en el número de células inmunitarias o en una alteración de la función de las células inmunitarias que conlleva a la disminución en su eficiencia para proteger contra patógenos. Estados de enfermedad severos asociados con cáncer, crecimiento tumoral, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infecciones tipo VIH (es decir, los seropositivos) SIDA, enfermedad renal, falla renal, falla cardíaca y un estado de enfermedad caracterizado por un alto nivel en plasma y/o suero de citoquinas proinflamatorias puede dar lugar a una función inmunitaria reducida de un paciente.

En particular, en personas que sufren de tales enfermedades o de adicción a los fármacos, una función inmunitaria reducida puede dar lugar a una prognosis nefasta con respecto a las posibilidades de supervivencia o expectativa de vida. En muchos casos se ha mostrado que en lugar de la enfermedad o la adicción a las drogas por sí mismos, la causa de la muerte la constituye una infección adicional. Además, una función inmunitaria reducida puede ser perjudicial para la calidad de vida. Asimismo, la presencia de una complicación infecciosa podría dar lugar a un cambio en el tratamiento programado de un paciente (por ejemplo, una cirugía o una terapia con fármacos (por ejemplo, quimioterapia) se puede posponer).

35 Proteínas de Glicina y Transferrina. El documento WO 2004/026294 se refiere a composiciones bebibles para controlar el peso, que comprenden carbohidratos no digeribles como la inulina. Un objetivo de la invención es proporcionar una composición adecuada para mejorar la función inmunitaria. En particular, es un objetivo proporcionar una composición nutricional para tal fin.

Se ha encontrado que es posible tratar, mediante una composición específica que comprenda materia proteínica, a un sujeto con una función inmunitaria reducida o en riesgo de desarrollar una función inmunitaria reducida.

Por consiguiente, la presente invención se relaciona con una composición nutricional que comprende

- 40 a) al menos 18% de la energía (en%) de la materia proteínica:
- b) al menos 12% en peso de leucina sobre la base de la materia proteínica total.
- c) una fracción lipídica que comprende al menos un ácido graso poliinsaturado ω -3 seleccionado a partir del grupo del ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosatetraenoico y ácido docosapentaenoico;
- d) un modulador inmunitario,

Para el uso en la mejora de la función inmunitaria en mamíferos que sufren de cáncer.

Además, la invención se relaciona con una composición nutricional según la reivindicación 17.

5 El valor energético de un compuesto (en%) se basa en la energía que provee la partícula digerible (especialmente en humanos) de un compuesto. En particular el valor energético se basa en la contribución de materia proteínica, lípidos y carbohidratos digeribles, al usar los factores de cálculo siguientes: 4 kcal/g para carbohidratos digeribles y materia proteínica y 9 kcal/g para lípidos.

La composición está especialmente adecuada para mejorar la función inmunitaria en mamíferos.

De preferencia, las propiedades organolépticas de la composición son tales que el consumo se aprecia generalmente como agradable.

10 De preferencia, la composición pasa al estómago fácilmente.

De preferencia, los componentes digeribles de la composición se vuelven fácilmente disponibles tras la ingesta del producto.

Una composición de acuerdo con la invención puede usarse especialmente para mejorar la respuesta inmunitaria en mamíferos mediada por las células T auxiliares 1(Th1).

15 Se entiende que mejorar una respuesta inmunitaria mediada por las células T auxiliares 1 (Th1) puede comprender el grupo del ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosatetraenoico y ácido docosapentaenoico;

d) un modulador inmunitario

20 El valor energético de un compuesto (en%) se basa en la energía que provee la parte digerible (especialmente en humanos) de un compuesto. En particular, el valor energético se basa en la contribución de materia proteínica, lípidos y carbohidratos digeribles, al usar los factores de cálculo siguientes: 4 kcal/g para carbohidratos digeribles y materia proteínica y 9 kcal/g para lípidos.

25 La composición es en particular adecuada para mejorar la función inmunitaria en mamíferos. Cuando se refiere a una composición que comprende dichos componentes mencionados a), b), c) y d) para un fin específico significa especialmente que dichos componentes mencionados a), b) y c) deben usarse en combinación para este fin. Por consiguiente, cada uno de dichos componentes mencionados se considera que desempeña un papel en el logro de este fin. Por lo tanto, la invención se dirige especialmente a una composición en la que una combinación de los componentes mencionados a), b), c) y d) sirve para mejorar la función inmunitaria de los mamíferos.

30 En particular, una composición de la invención puede usarse para mejorar la función inmunitaria ya que refuerza la capacidad para responder a un estímulo patógeno agudo. Más en especial, la invención proporciona una composición para reforzar la respuesta inmunitaria protectora a un patógeno exógeno o a un desencadenante autólogo tales como las células neoplásicas. Por consiguiente, una composición según la invención puede usarse especialmente como profiláctico, por ejemplo, para evitar una infección o reducir la severidad de una infección o alguna otra enfermedad relacionada con el sistema inmunitario.

35 En una realización específica, la composición según la invención se usa para el tratamiento de la neutropenia, especialmente la neutropenia inducida por quimioterapia.

40 Las composiciones que comprenden materia proteínica y un inmunomodulador se conocen en el arte *per se*. Por ejemplo, el documento WO 2007/145520 se refiere a una composición antiinflamatoria que comprende glicina (un inmunomodulador) y proteína de transferrina. La composición comprende opcionalmente un ácido graso poliinsaturado antiinflamatorio. Se menciona el uso de tales composiciones para tratar la inflamación, pero no se menciona específicamente que mejore la función inmunitaria. La composición comprende opcionalmente leucina, cuyo fin indicado es el manejo de la pérdida de masa muscular.

De preferencia, las propiedades organolépticas de la composición son tales que el consumo se aprecia generalmente como agradable.

De preferencia, la composición pasa el estómago fácilmente.

5 De preferencia, los componentes digeribles de la composición se vuelven fácilmente disponibles tras la ingesta del producto.

Una composición según la invención puede usarse especialmente para mejorar la respuesta inmunitaria en mamíferos mediada por las células T auxiliares 1 (Th1).

10 Se entiende que mejorar la respuesta inmunitaria mediada por las células T auxiliares 1 (Th1) puede comprender mejorar las respuestas celulares de vacunación; aumentar la producción inducida por Th1 de producción de anticuerpos de subclase IgG en las respuestas agudas frente a patógenos o en las respuestas inmunitarias anti-tumorales (por ejemplo, IgG1 en seres humanos, IgG2a en ratones); disminuir los anticuerpos antígeno específicos o totales de IgE en el suero; mejorar la respuesta inmunitaria celular a patógenos virales o bacterianos o sustancias que simulan patógenos; aumentar la IL- 2, el IFN- gamma o la producción de IL - 12 en las respuestas agudas contra patógenos, sustancias que simulan patógenos o en las respuestas inmunitarias locales anti tumorales.

15 Una composición según la invención puede usarse para lograr un efecto que puede seleccionarse del grupo de aumento de la actividad del número de células asesinas naturales (NK); aumento de la producción de anticuerpos IgA, IgG o IgM específicos a patógenos o específicos a tumores; aumento de las concentraciones de IgA, IgG o IgM a valores normales en sangre de mamíferos con niveles subnormales de los anticuerpos mencionados; aumento del número total de glóbulos blancos en mamíferos con un número disminuido de glóbulos blancos inducido por
20 enfermedad o tratamiento; aumento del número o la actividad de las células fagocíticas en mamíferos con un número reducido de células fagocíticas inducido por enfermedad o tratamiento; mejora de la respuesta citotóxica mediada por células contra patógenos, células infectadas por patógenos o células tumorales; mejora de la función de barrera del epitelio mucoso al aumentar la excreción de sIgA; aumento de la producción de moco intestinal; disminución de la permeabilidad epitelial o disminución de la traslocación microbiana a través del epitelio con la
25 excepción de la captación no infecciosa de microbios por parte de las células inmunitarias locales; mejora de la composición de la microbiota intestinal al aumentar el número o la actividad de las bacterias benéficas tales como bifidobacterias o lactobacilos, al mejorar la resistencia de colonización de la microbiota intestinal, disminuyendo el número de organismos patógenos potenciales en la microbiota intestinal, o disminuyendo el pH del contenido intestinal.

30 En una realización, una composición de la invención puede usarse para prevenir o tratar una función inmunitaria reducida debido a, o como resultado de la edad, enfermedad, desorden o trauma, de preferencia enfermedad, desorden o trauma.

Una función inmunitaria reducida puede manifestarse especialmente como un síntoma seleccionado mejor cuando se consume (por vía oral). Además la absorción de aminoácido por parte el cuerpo puede hacerse más gradual.

35 En una realización en especial, la composición comprende leucina en forma de un ácido libre, una sal, un dipéptido o un conjugado con un compuesto de conjugación que no sea un aminoácido, una proteína, o un péptido, en el cual el conjugado es capaz de dividirse en el aminoácido libre (o sal del mismo), preferiblemente en el intestino o el estómago o después de la absorción en los enterocitos o el hígado.

40 La leucina es de preferencia al menos 35% en peso, de mayor preferencia al menos 40% en peso con base con la leucina proteínica total, presente en la forma de péptidos (oligopéptidos, polipéptidos, proteínas), de preferencia en la forma de polipéptidos y/o proteínas (intactas).

La leucina es de hasta 100% en peso, de preferencia de hasta 80% en peso con base en la leucina proteínica total, presente en la forma de péptidos (oligopéptidos, polipéptidos, proteínas), de preferencia en la forma de uno o más polipéptidos y/o una o más proteínas (intactas).

45 El contenido de leucina en una composición de la invención es al menos 12% en peso, al menos 13% en peso, al menos 16 % en peso, al menos 19% en peso con base en la materia proteínica total. Normalmente, el contenido de

leucina es del 50% en peso o menos, especialmente puede ser del 30% o menos, 25% o menos o 23% o menos con base en la materia proteínica total. En una realización, el contenido de leucina es del 12 al 23% en peso, con base en la materia proteínica total.

5 Se nota que composiciones que comprenden una fracción proteica, una fracción de carbohidratos y una fracción lipídica con un contenido relativamente alto de leucina se conoce para el tratamiento de un sujeto que sufre de resistencia a la insulina (WOI2007/043870).

Ventajosamente, la composición puede comprender glutamina.

10 Si está presente, el contenido de glutamina es al menos 4% en peso, de preferencia al menos 5% en peso, con base en la materia proteínica total. En una realización, el contenido de glutamina es de 4 a 20% en peso, de preferencia de 5 a 10% en peso, con base en la materia proteínica total.

15 Ventajosamente, la composición puede comprender uno o más del grupo cistina, cisteína y equivalentes de la cisteína tales como el N-acetil cisteína. De preferencia en una cantidad del al menos 0.8% en peso con base en la materia proteínica total. Normalmente el contenido de cistina, cisteína y equivalentes de la cisteína es del 11% en peso o menos, especialmente es del 8% en peso o menos con base en la materia proteínica total. En una realización, contenido de cistina, cisteína y equivalentes de la cisteína es del 0,8 al 8% en peso con base en la materia proteínica total.

20 La homeostasis del glutatión de los leucocitos desempeña un papel en el funcionamiento del sistema inmunitario. En experimentos con ratones portadores de tumores, los inventores encontraron que los niveles de glutatión del hígado se redujeron significativamente. Sorprendentemente, experimentos adicionales por los inventores revelaron que en la normalización menos parcial del nivel de glutatión en el hígado puede usarse especialmente para tratar un mamífero que sufre de una pérdida no deseada de peso corporal (más de 5% en 3 meses) o en un mamífero que corre un riesgo grave para afrontar dicha pérdida.

25 La composición se adapta especialmente para reforzar la efectividad de una inmunoterapia en mamíferos que reciben una inmunoterapia contra el cáncer o que planean comenzar una inmunoterapia contra el cáncer dentro de un período de dos meses.

Modulador inmunitario

Como modulador inmunitario se entiende un agente capaz de modificar una función del sistema inmunológico.

30 En una realización preferida, el modulador inmunitario se selecciona del grupo de sistema inmunitario que modula carbohidratos no digeribles, lactoferrina, glicina, del sistema inmunitario que modula las drogas, y el sistema inmunitario que modulan las bacterias o fragmentos de las mismas.

El modulador inmunitario se presenta típicamente en una cantidad eficaz, que depende del modulador inmunitario en especial o de moduladores inmunitarios presentes en la composición.

En particular, en uno o más carbohidratos no digeribles moduladores inmunitarios están presentes en la composición de la invención.

35 En una composición preferida, el carbohidrato no digerible modulador inmunitario se selecciona del grupo de los galactooligosacáridos (GOS) y de los fructooligosacáridos (FOS).

En particular, un galactooligosacárido se selecciona del grupo de galactooligosacáridos de cadena corta, de galactooligosacáridos de cadena larga y cualquier combinación de los mismos.

40 En particular, un fructooligosacárido se selecciona del grupo de fructooligosacáridos de cadena corta, de fructooligosacáridos de cadena larga y cualquier combinación de los mismos.

Una composición preferida comprende un galactooligosacárido y un fructooligosacárido.

De preferencia la relación molar de un galactooligosacárido a un fructooligosacárido es al menos 1:1, más de preferencia al menos 5:1. De preferencia, la relación molar de un galactooligosacárido a un fructooligosacárido es 20:1 o menos, de preferencia mayor de 12:1 o menos. En una realización preferida, la relación molar de un galactooligosacárido a un fructooligosacárido va de 1:1 a 20:1, de preferencia de 5:1 a 12:1. En una realización especialmente preferida, la relación molar de un galactooligosacárido a un fructooligosacárido es de aproximadamente 9:1.

Como un oligosacárido se entiende una cadena que comprende de 2 a 25 residuos de sacárido.

Como un oligosacárido de cadena larga se entiende una cadena de oligosacáridos que comprende 10-25 residuos de sacárido. Como oligosacáridos de cadena corta se entiende una cadena de oligosacáridos que comprende 2-9 residuos sacáridos, por ejemplo 2-5 residuos o 6-9 residuos.

Los carbohidratos no digeribles son carbohidratos que permanecen esencialmente no digeridos en el intestino de los seres humanos. En particular un carbohidrato se considera no digerible en un caso de menos del 10% de los azúcares que se liberan dentro de los 20 y 120 minutos en un escenario de análisis que usa enzimas digestivas estándar, como lo determina el método de Enquist.

En una realización especial, los carbohidratos no digeribles se seleccionan del grupo de las galactomananos que tienen un grado de polimerización (DP) entre 2 y 50, xilanos con un DP de 2 a 60, oligómeros que tienen más del 30% en peso de fracciones en ácido galacturónico, ácido glucurónico que tengan un peso molecular de 520-2.200 Daltons o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, el contenido de carbohidratos no digeribles es de al menos el 1% en peso, al menos el 2% en peso o al menos el 3% en peso con base en la materia seca total. En una realización, el contenido de carbohidratos no digeribles llega a una cantidad del 15% en peso o menos, de preferencia del 12% en peso o menos, de mayor preferencia del 10% en peso o menos, con base en la materia seca total. En una realización específica, el contenido de carbohidratos no digeribles va del 1 al 15% en peso, de preferencia del 2 al 12% en peso, de mayor preferencia del 3 al 10% en peso con base en la materia seca total.

En una realización, la composición de la invención comprende uno o más moduladores inmunitarios seleccionados del grupo de factores de crecimiento para prevenir o tratar la neutropenia (granulocitopenia) y factor de crecimiento para la disfunción relacionada al tratamiento del sistema inmunitarios en pacientes con cáncer. En particular, tales factores se seleccionan del grupo de 1) factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y derivados de los mismos, tales como Filgrastim, Neupogen, Pegfilgrastim y Neulasta, 2) factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), tales como Sargramostim, Leukine, Molgramostim, y 3) factor de células madre (SCF), tales como Ancestim y StemGem.

En una realización, la composición de la invención comprende uno o más moduladores inmunitarios seleccionados del grupo de antibióticos adaptados para la prevención o tratamiento de infecciones en pacientes de cáncer con neutropenia o tratamientos contra el cáncer que les hacen susceptibles a las infecciones.

En una realización, la composición de la invención comprende uno o más moduladores inmunitarios seleccionados del grupo de bacterias moduladoras del sistema inmunitario o derivados de las mismas, seleccionadas del grupo bacterias probióticas, fragmentos bacterianos, oligonucleótidos CpG y proteínas de choque térmico.

Un ejemplo de una terapia que hace uso de un modulador inmunitario es la intervención de inmunoterapia contra el cáncer. Tal intervención es dirigida a estimular el sistema inmunitario del mamífero para fijar respuestas inmunitarias efectivas contra las células cancerosas, ya sea como un tratamiento primario o como un tratamiento adyuvante para erradicar las células cancerosas residuales.

En una realización específica de la presente invención, la composición según la invención comprende una mezcla de oligosacáridos neutros y ácidos, como se describe en el documento WO 2005/039597 (N.V. Nutricia), que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Más en particular el oligosacárido ácido tiene un grado de polimerización (DP) entre 1 y 5.000, preferiblemente entre 1 y 1.000, más preferiblemente entre 2 y 250, incluso más preferiblemente entre 2 y 50, más preferiblemente entre 2 y 10. Si se utiliza una mezcla de oligosacáridos ácidos con diferentes grados de polimerización, el DP promedio de la mezcla de oligosacáridos de ácido está

preferiblemente entre 2 y 1000, más preferiblemente entre 3 y 250, incluso más preferiblemente entre 3 y 50. El oligosacárido ácido puede ser un carbohidrato homogéneo o heterogéneo. Los oligosacáridos ácidos se pueden preparar a partir de pectina, pectato, alginato, condroitina, ácido hialurónico, heparina, heparane, carbohidratos bacterianos, sialoglicanos, fucoïdan, fucooligosacáridos o carragenina, y se preparan de preferencia a partir de pectina o alginato. Los oligosacáridos ácidos pueden prepararse mediante los métodos descritos en el documento WO01/60378, el cual se incorpora aquí como referencia. El oligosacárido ácido se prepara de preferencia a partir de pectinas altamente metoxiladas, las cuales, se caracterizan por un grado de metoxilación superior al 50%. Como se usa aquí, "grado de metoxilación" (también denominado como DE o "grado de esterificación") se entiende que significa en la medida en que los grupos de ácido carboxílico libre contenidos en la cadena de ácido poligalacturónico se han esterificado (por ejemplo, por metilación). Los oligosacáridos ácidos se caracterizan preferiblemente por un grado de metoxilación por encima del 20%, preferiblemente por encima de 50%, incluso más preferiblemente por encima de 70%. Preferiblemente, los oligosacáridos ácidos tienen un grado de metilación superior al 20%, preferiblemente por encima de 50%, incluso preferiblemente por encima de 70%. El oligosacárido ácido se administra preferiblemente en una cantidad de entre 10 mg y 100 gramos por día, preferiblemente entre 100 mg y 50 gramos por día, incluso más preferiblemente entre 0,5 y 20 gramos por día.

El término oligosacáridos neutros como se usa en la presente invención se refiere a sacáridos que tienen un grado de polimerización de unidades de monosa que exceden 2, más preferiblemente que excede 3, incluso más preferiblemente que excede 4, más preferiblemente que excede 10, que no se digieren o sólo parcialmente en el intestino por la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en él.

El modulador inmunitario está presente típicamente en una cantidad efectiva, que depende del modulador inmunitario particular o de moduladores inmunitarios presentes en la composición.

En particular, uno o más de carbohidratos no digeribles moduladores inmunitarios están presentes en una composición de la invención.

En una composición preferida, para uso de acuerdo con la invención, un carbohidrato no digerible de modulación inmunitaria se selecciona del grupo de galactooligosacáridos y fructooligosacáridos.

En particular, el galactooligosacárido se selecciona del grupo de galactooligosacáridos de cadena corta, de galactooligosacáridos de cadena larga o cualquier combinación de los mismos.

En particular, el fructooligosacárido se selecciona del grupo de fructooligosacáridos de cadena corta, de fructooligosacáridos de cadena larga o cualquier combinación de los mismos.

Una composición preferida comprende un galactooligosacárido y un fructooligosacárido.

Preferiblemente, la relación molar de galactooligosacárido a fructooligosacárido es al menos 1:1, más preferiblemente al menos 5:1. Preferiblemente, la relación molar de un galactooligosacárido a un fructooligosacárido es 20:1 o menos, más preferiblemente de 12:1 o menos. En una realización preferida, la relación molar de galactooligosacárido a fructooligosacárido va de 1:1 a 20:1, preferiblemente de 5:1 a 12:1. En una realización particularmente preferida, la relación molar de galactooligosacárido a fructooligosacárido es de aproximadamente 9:1.

Con un oligosacárido se entiende una cadena que comprende de 2 a 25 residuos de sacárido. Con un oligosacárido de cadena larga se entiende una cadena de oligosacáridos que comprende 10-25 residuos de sacárido. Con oligosacáridos de cadena corta se entiende una cadena de oligosacáridos que comprende 2-9 residuos sacáridos, por ejemplo 2-5 residuos o 6-9 residuos.

Los carbohidratos no digeribles son carbohidratos que permanecen esencialmente no digeridos en el intestino de los seres humanos. En particular, un carbohidrato se considera no digerible en un caso de menos del 10% de los azúcares que se liberan dentro de los 20 y 120 minutos en un escenario de análisis que usa enzimas digestivas estándar, como lo determina el método de Enquist.

En una realización particular, los carbohidratos no digeribles se seleccionan del grupo de las galactomananos que tienen un grado de polimerización (DP) entre 2 y 50, xilanos con un DP de 2 a 60, oligómeros que tienen más del

30% en peso de unidades estructurales de ácido galacturónico o ácido glucurónico que tengan un peso molecular de 520-2.200 Daltons o cualquier combinación de los mismos.

5 En una realización, el contenido de carbohidratos no digeribles es de al menos el 1% en peso, al menos el 2% en peso o al menos el 3% en peso con base en la materia seca total. En una realización, el glucopiranosido no digerible, (fructanos – tipo Inulina (β -D-((2 \rightarrow 1)-fructofuranosil)_n α -D-glucopiranosido), 1 f- β - fructofuranosilnistosa (β -D-((2 \rightarrow 1) -fructofuranosil)_nB-D-fructofuranósido), xilooligosacáridos (BD-((1 \rightarrow 4)-xylosa)_n, lafinosa, lactosacarosa y arabinooligosacáridos.

10 De acuerdo con una realización preferida adicional, el oligosacárido neutro se selecciona del grupo que consiste de fructanos, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, dextrinas no digeribles (incluyendo transgalactooligosacáridos), xilooligosacáridos, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, manooligosacáridos, fucooligosacáridos y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el oligosacárido neutro se selecciona del grupo que consiste en fructooligosacáridos, galactooligosacáridos y transgalactooligosacáridos.

15 Oligosacáridos adecuados y sus métodos de producción se describen adicionalmente en Laere K.J.M. (Laere, K.J.M., Degradation of structurally different non-digestible oligosaccharides by intestinal bacteria: glycosylhydrolases of *Bi. adolescentis*. PhD-thesis (2000), Wageningen Agricultural University, Wageningen, Países Bajos), todo el contenido del cual se incorpora por referencia. Los transgalactooligosacáridos (TOS) se venden por ejemplo bajo la marca Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos). La dextrina no digerible, que puede producirse por pirólisis de almidón de maíz, comprende enlaces glucosídicos α (1 \rightarrow 4) y α (1 \rightarrow 6), como están presentes en el almidón natural, y contiene enlaces 1 \rightarrow 2 y 1 \rightarrow 3 y levoglucosano. Debido a estas características estructurales, la
20 dextrina no digerible contiene partículas ramificadas, bien desarrolladas que se hidrolizan parcialmente por las enzimas digestivas humanas. Otras fuentes comerciales numerosas de oligosacáridos no digeribles se encuentran fácilmente disponibles y se conocen por los experetos. Por ejemplo, los transgalactooligosacárido se encuentran disponibles en Yakult Honsha Co., Tokio, Japón. Los oligosacáridos de soya se encuentran disponibles en Calpis Corporation distribuido por Ajinomoto U.S.A. Inc., Teaneck, N. J.

25 En una realización preferida adicional, la composición según la invención comprende un oligosacárido ácido con un DP entre 2 y 250, preparado a partir de pectina, alginato, y mezclas de los mismos; y un oligosacárido neutro, seleccionado del grupo de fructanos, fructooligosacáridos, dextrinas no digeribles, galactooligosacáridos que incluyen transgalactooligosacáridos, xilooligosacáridos, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, manooligosacáridos, fucooligosacáridos y mezclas de los mismos.

30 En una realización preferida adicional, la composición según la invención comprende dos oligosacáridos neutros químicamente distintos. Se encontró que la administración de oligosacáridos ácidos combinados con dos oligosacáridos neutros químicamente distintos proporciona un efecto estimulador inmunitario sinérgico óptimo.

De preferencia, la composición de acuerdo con la invención comprende:

- Oligosacáridos ácidos como se define previamente;
- 35 - Un oligosacárido neutro basado en galactosa (del cual más del 50% de las unidades de monosa son unidades de galactosa), de preferencia seleccionado del grupo que consiste de un galactooligosacárido y un transgalactooligosacárido; y
- Un oligosacárido neutro basado en fructosa y/o glucosa (del cual más del 50% de las unidades de monosa son unidades de fructosa y/o galactosa, de preferencia unidades de fructosa), de preferencia inulina, fructano y/o un
40 fructooligosacárido, de mayor preferencia un fructooligosacárido de cadena larga (con un DP promedio de 10 a 60).

La mezcla de oligosacáridos ácidos y neutros se administra de preferencia en una cantidad de entre 10 mg y 100 gramos por día, de preferencia de entre 100 mg y 25 gramos por día, incluso de mayor preferencia de entre 0,5 y 20 gramos por día.

Materia proteínica

- 5 La materia proteínica se forma por restos formados a partir de aminoácidos. El término aminoácidos como se usa aquí incluye residuos de aminoácidos (por ejemplo, en péptidos). En particular, el término "materia proteínica" incluye aminoácidos libres, sales de aminoácidos, ésteres de aminoácidos, los residuos de aminoácidos unidos a moléculas y péptidos de conjugación, incluyendo proteínas. Del mismo modo, cuando se hace referencia a un aminoácido específico, por ejemplo leucina, este se entiende que incluye el aminoácido específico (residuos) presente como una sal, en forma ligada, así como el aminoácido específico libre.
- Como péptido se entiende una combinación de dos o más aminoácidos, conectados a través de uno o más enlaces peptídicos. Los aminoácidos se denominan residuos de aminoácidos cuando se incorporan a un péptido. Los péptidos incluyen oligopéptidos y polipéptidos, que incluyen proteínas.
- 10 Como polipéptido se entiende una cadena de péptidos que comprende 14 o más residuos de aminoácidos. Como oligopéptido se entiende una cadena de péptidos que comprende 2 a 13 residuos de aminoácidos.
- Los aminoácidos quirales presentes en una composición de la invención pueden encontrarse en la forma L o en la forma D. Por lo general, los aminoácidos quirales presentes en una composición de la invención se encuentran en la forma L.
- 15 En una realización, una composición líquida de acuerdo con la invención comprende al menos 7 g/100 ml de materia proteínica, de preferencia al menos 8 g/100 ml, de mayor preferencia al menos 9 g/100 ml, lo más preferiblemente al menos 10 g/100 ml.
- 20 La materia proteínica en una composición de la invención proporciona al menos 18% de energía, de preferencia al menos 20% de energía, de mayor preferencia al menos 22% de energía de la composición total. La materia proteínica en una composición de la invención proporciona generalmente 50% de energía o menos, de preferencia 40% de energía o menos, o de mayor preferencia 32% de energía o menos de la composición total.
- La materia proteínica comprende de preferencia al menos una fuente de proteína seleccionada del grupo de suero de leche, caseína, caseinato, soja y trigo, de preferencia del grupo de suero de leche y caseína. Dicha fuente de proteína o parte de los mismos pueden haberse modificados, especialmente por hidrólisis (parcial).
- 25 Como suero de leche se entiende una fuente de proteínas globulares que pueden aislarse a partir del suero de leche. En particular, las proteínas globulares del suero se pueden seleccionar de beta-lactoglobulinas, alfa-lactalbúminas y albúmina del suero, incluyendo mezclas de los mismos. Ejemplos de mezclas que comprenden proteínas del suero son de suero aislado y concentrado de suero de leche.
- 30 En una realización, la materia proteínica comprende suero de leche, especialmente al menos 10% en peso con base en la materia proteínica, de preferencia al menos 15% en peso con base en en la materia proteínica. Por lo general, la fracción de suero de leche es del 50% en peso o menos con base en la materia proteínica, especialmente del 40% en peso o menos con base en la materia proteínica.
- 35 En particular, en el caso de una composición líquida, la concentración de suero de leche desnaturalizado no excede de preferencia el 35% en peso con base en la materia proteínica. Esto es ventajoso con respecto a evitar el riesgo de gelificación durante el almacenamiento.
- La presencia del suero de leche puede ofrecer una serie de ventajas. El suero de leche muestra un comportamiento de liberación ventajoso tanto en términos de velocidad de liberación de los aminoácidos como en la tendencia a hacer que los aminoácidos estén disponibles para la absorción por el cuerpo, esencialmente al mismo tiempo.
- 40 El comportamiento ventajoso de liberación de aminoácidos se puede reforzar adicionalmente (ligeramente) por hidrólisis de al menos parte del suero de leche, por lo general en la medida en que hasta un 20% de la proteína se hidroliza en aminoácidos libres, de preferencia en la medida en que hasta 10% de la proteína se hidroliza en aminoácidos libres.
- Para dicho efecto potenciado por lo general el 50% en peso del suero de leche o menos se hidroliza (ligeramente), especialmente del 10 a 50% en peso.

Si se desea, el aminoácido libre o parte del mismo puede retirarse de la hidrólisis. Se conocen técnicas adecuadas, por ejemplo, filtración, cromatografía o absorción.

En cuanto a la fuente de proteínas de suero, de preferencia se elige una fracción de suero de leche que comprende menos del 20% en peso de la caseína glicomacropéptido (GMP), de mayor preferencia menos del 10% en peso.

- 5 El contenido de beta-lactoglobulina es de preferencia mayor al 40 % en peso, de mayor preferencia de 46 a 80% en peso. Esto es ventajoso en cuanto a la beta-lactoglobulina que tiene un contenido relativamente alto de leucina.

Cuando se usa como proteína intacta, la caseína comprende de preferencia una concentración alta de caseína beta, especialmente más de 36 g/100 g de caseína, más especialmente, 38 a 70 g/100 g de caseína.

- 10 En una realización, al menos parte de la materia proteínica se encuentra presente en forma de aminoácidos libres, una sal de los mismos o como un conjugado con una molécula de conjugación diferente a una proteína o péptido, cuyo conjugado es capaz de dividirse en el aminoácido libre (o sal del mismo) y el compuesto de conjugación bajo la influencia de un constituyente de la bilis y/o excreción pancreática en el duodeno y/o el íleon. En una realización, la cantidad de aminoácido en tal forma, especialmente en forma de una sal o en forma libre, es de hasta 15% en peso con base en la materia proteínica, de preferencia del 0,5 a 14% en peso.

- 15 El contenido de péptidos (oligopéptido, polipéptido, proteína) con base en la materia proteínica es generalmente de al menos 50% de peso, al menos 60% en peso o al menos 75% en peso. El % en peso de un péptido sobre la base de materia proteínica es de hasta 99% en peso, de preferencia hasta 94% en peso, de mayor preferencia del 89% en peso.

- 20 Una ventaja de una composición en la que el contenido de péptidos es alta (\geq % 50 en peso), es que el sabor, u otra propiedad organoléptica de la composición, se aprecia generalmente mejor cuando se consume (por vía oral). Además, la absorción de aminoácidos por el cuerpo puede ser más gradual.

- 25 En una realización especial, la composición comprende leucina en forma de un ácido libre, una sal, un dipéptido o un conjugado con un compuesto de conjugación diferente a un aminoácido, una proteína, o un péptido, cuyo conjugado es capaz de dividirse en el amino ácido libre (o sal del mismo), de preferencia en el intestino o el estómago o después de la absorción en los enterocitos o el hígado.

La leucina es de preferencia de por lo menos 35% en peso, de mayor preferencia por al menos de 40% en peso, con base en la leucina proteínica total presente en la forma de un péptido (oligopéptido, polipéptido, proteína), de preferencia en forma de polipéptidos y/o proteínas (intactas).

- 30 La leucina es de hasta el 100 % en peso, preferiblemente de hasta 80% en peso, con base en la leucina proteínico total presente en la forma de un péptido (oligopéptido, polipéptido, proteína), de mayor preferencia en la forma de uno o más polipéptidos y/o una o más proteínas (intactas).

- 35 El contenido de leucina en una composición de la invención es al menos 12% en peso, al menos 13% en peso, al menos 16% en peso o al menos 19% en peso, con base en la materia proteínica total. Por lo general, el contenido de leucina es de 50% en peso o menos, especialmente, puede ser del 30% en peso o menos, 25 % en peso o menos o 23% en peso o menos, con base en la materia proteínica total. En una realización, el contenido de leucina es del 12 a 23% en peso, con base en la materia proteínica total.

Ventajosamente, la composición puede comprender glutamina.

- 40 Si está presente, el contenido de glutamina es de al menos 4 % en peso, de preferencia de al menos 5% en peso, con base en la materia proteínica total. En una realización, el contenido de glutamina es de 4 a 20% en peso, de preferencia del 5 a 10% en peso, con base en la materia proteínica total.

Ventajosamente, la composición puede comprender uno o más del grupo de cistina, cisteína y equivalentes de la cisteína tales como N-acetil cisteína, de preferencia en una cantidad de al menos 0,8 % en peso, con base en la materia proteínica total. Por lo general, el contenido de cistina, cisteína y equivalentes de cisteína es del 11% en peso o menos, especialmente, es del 8% en peso o menos, con base en la materia proteínica total. En una

realización, el contenido de cistina, cisteína y equivalentes de cisteína es del 0,8 a 8% en peso, con base en la materia proteínica total.

5 La homeostasis del glutatión de los leucocitos desempeña un papel en el funcionamiento del sistema inmunitario. En experimentos con ratones portadores de tumores, los inventores encontraron que los niveles de glutatión del hígado se redujeron significativamente. Sorprendentemente, experimentos adicionales revelaron que en la normalización menos parcial del nivel de glutatión en los hepatocitos se presentaba bajo la influencia de la glutamina y/o la cisteína en una composición de la invención. Particularmente se obtuvieron buenos resultados cuando los dos aminoácidos se encontraban presentes en la composición.

10 Sobre la base de estos experimentos, los inventores consideran que una composición de la invención que comprende glutamina o cisteína, de preferencia en una concentración como se indicó anteriormente, es particularmente eficaz en la mejora del sistema inmunitario de un mamífero. Se considera además que la presencia tanto de la glutamina y la cisteína en una composición de la invención es incluso más eficaz en la mejora del sistema inmunitario de un mamífero.

15 En una realización, un efecto ventajoso de la glutamina y/o cisteína en el sistema inmunitario de un mamífero se obtiene con una composición de la invención que comprende la proteína del suero y la caseína.

En una composición de acuerdo con la invención la relación en peso de leucina/(valina + isoleucina) es generalmente de 1,0 o más, de preferencia 1,05 o más.

20 En el producto total el contenido de aminoácidos esenciales es por lo general de al menos 49% en peso, de preferencia de 49 a 80% en peso, de mayor preferencia 52-70% en peso de la materia proteínica y está formado por los aminoácidos esenciales.

El contenido de lisina por lo general es 7,0 a 15 g/100 g de materia proteínica, de preferencia de 7,5 a 14 g/100 g de materia proteínica.

Fracción lipídica

25 En una composición de la invención, la fracción lipídica normalmente proporciona al menos 10% de energía, de preferencia al menos 20% de energía o de mayor preferencia al menos 25% de energía de la composición total. La fracción lipídica en una composición de la invención proporciona por lo general 50% de energía o menos, de preferencia 40% de energía o menos, o de mayor preferencia 35% de energía o menos de la composición total.

30 Con el término "fracción lipídica" se entiende una fracción que comprende uno o más lípidos, incluidos los ácidos grasos, derivados de ácidos grasos (que incluyen tri-, di- y monoglicéridos y fosfolípidos) y metabolitos que contienen esteroides tales como el colesterol.

Como se indicó anteriormente, una composición de la invención comprende al menos un ácido graso poliinsaturado ω -3 seleccionado del grupo del ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosatetraenoico (ETA) y ácido docosapentaenoico (DPA).

35 Una composición de la invención puede comprender, además, ácidos grasos poliinsaturados ω -3 y/o ω -6, especialmente, los que contienen 18 a 26 átomos de carbono, por ejemplo, ácido linoléico (LA), el ácido alfa-linolénico (ALA), ácido gamma-linolénico (GLA), dihomó ácido gamma-linolénico (DGLA) y ácido araquidónico (AA).

Para la obtención de un efecto ventajoso sobre la función inmunitaria, el contenido del ácido graso insaturado ω -3 es por lo general al menos 10% en peso, de preferencia de al menos 15% en peso, con base en el contenido total de lípidos.

40 En una realización adicional, la composición de la invención comprende ácido estearidónico (SDA). Se reporta que los aceites nutricionales que contienen SDA son una fuente dietética de ácidos grasos ω -3 que sería más eficaz en el aumento de las concentraciones de EPA y DPA en los tejidos que actualmente con aceites que contienen ALA. De preferencia, la fracción lipídica en la composición comprende más de 0,5% en peso de SDA, de mayor preferencia más de 0,6% en peso de SDA, incluso de mayor preferencia más de 1,2% en peso de SDA, con base en los lípidos

- 5 totales. La cantidad máxima se limita más o menos por la fuente usada en especial (tipo de aceite marino), aunque se encuentran disponibles comercialmente aceites marinos con una cantidad SDA de 2% en peso a 5% en peso (con base en los lípidos totales en este último aceite). De preferencia, la cantidad de SDA en la fracción lipídica oscila entre 0,5 y 5% en peso, con base en los lípidos totales. Se prefiere que la cantidad de SDA es relativamente alta en comparación con la del ácido docosahexaenoico (DHA) y/o del ácido linoleico (LA). Esto permite una eficacia alta y fabricación de productos de sabor agradable que comprenden bajas cantidades de productos oxidados. En realizaciones eficaces del producto según la invención la relación en peso de SDA a DHA es, por tanto, al menos 0,22, de preferencia al menos 0,25, de mayor preferencia al menos 0,30.
- 10 Una composición de la invención puede ser especialmente una composición en la que al menos el 55% en peso la fracción lipídica, de preferencia aceites de triglicéridos, comprende al menos 4% en peso de uno o más del ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.
- En una composición de la invención, la fracción lipídica comprende menos de 30% en peso de un ácido graso saturado, de preferencia menos de 22% en peso, con base en el contenido total de lípidos.
- 15 La relación de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 a ω -6 se puede elegir dentro de límites amplios, por ejemplo, de 0,2 a 10, o de 0,4 a 3,0. En particular, la relación de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 a ω -6 es menor de 1,0, de preferencia 0,97 o menos, de mayor preferencia 0,95 o menos. La relación es de preferencia mayor de 0,5 o más, de mayor preferencia de 0,6 o más. En particular, de preferencia, la relación es de 0,5 a 0,97, de mayor preferencia de 0,6 a 0,95.
- Fracción de carbohidratos
- 20 En una realización, una composición de la invención comprende una fracción de carbohidratos digerible, que proporciona al menos 20% de energía, de preferencia al menos 30% de energía, de mayor preferencia al menos 38% de energía de la composición total.
- 25 La fracción de carbohidratos digerible en una composición de la invención proporciona generalmente 70% de energía o menos, de preferencia 60% de energía o menos, de mayor preferencia 48% de energía de la composición total.
- El término fracción de "carbohidrato digerible" quiere decir una fracción que comprende uno o más carbohidratos digeribles.
- 30 Los carbohidratos digeribles incluyen maltodextrina, maltosa y glucosa. En particular, un carbohidrato se considera digerible en el caso de que más del 90% de los carbohidratos se digieren rápidamente dentro de 20 min de acuerdo con el método Enquist.
- Especialmente la composición de la fracción de carbohidratos se puede elegir para lograr una absorción de carbohidratos favorable, y en consecuencia una liberación deseable de insulina después de la ingesta. Por consiguiente, se considera ventajoso, especialmente, una composición que reúne uno o más de los siguientes criterios con respecto al contenido de carbohidratos.
- 35 En una realización menos del 75% en peso de los carbohidratos se forma mediante la suma de la sacarosa y el contenido de maltodextrina.
- En una realización, al menos 40% en peso, con base en el peso total de los carbohidratos se forma mediante carbohidratos lentamente digeribles, es decir, especialmente en carbohidratos que se digieren menos rápido que la maltodextrina, la maltosa y la glucosa.
- 40 En una realización, una composición según la invención comprende menos del 60% en peso, de preferencia, del 20 al 50% en peso, con base en el peso total de los carbohidratos, de los carbohidratos digeribles rápidamente, especialmente de la maltodextrina, la maltosa, la glucosa y otros carbohidratos que se digieren al menos tan rápido.
- En una realización más del 20% en peso con base en el peso total de los carbohidratos se forma mediante al menos un disacárido, de preferencia de 22 a 60% en peso. En particular, en tal realización, el disacárido se selecciona

preferiblemente del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, palatinosa, lactosa y otros disacáridos de bajo índice glucémico, de mayor preferencia de trehalosa y palatinosa.

5 En una realización se presenta al menos un monosacárido diferente a la glucosa. De preferencia el monosacárido mencionado se selecciona del grupo que consiste en galactosa, manosa y ribosa. De preferencia la cantidad total de los monosacáridos mencionados es de 0,5 a 30% en peso, de mayor preferencia del 5 al 25% en peso, con base en el peso total de los carbohidratos.

10 En particular, es ventajosa la presencia de ribosa, de preferencia en combinación con ácido fólico (endógeno) para aumentar la síntesis de proteínas. Se contempla la combinación de estos dos compuestos permite un aumento en la producción de guanosina trifosfato en los mamíferos, lo que resulta en un aumento de la síntesis de proteínas a través de la estimulación del factor 2B de iniciación eucariótico, especialmente en pacientes desnutridos. El ácido fólico se puede proporcionar en una o más de las siguientes formas: ácido fólico libre, ácido folínico, ácido fólico formilado, ácido fólico metilado, de preferencia en una forma reducida o como un mono o poliglutamato derivado conjugado. Cuando está presente, el contenido de ácido fólico es generalmente de al menos 95 µg por 100 kcal de carbohidratos, de preferencia de 110 a 400 µg por 100 kcal de carbohidratos, de mayor preferencia de 125 a 300 µg por 100 kcal de carbohidratos.

20 Se considera ventajoso en relación con la mejora de la función inmunitaria, especialmente la función inmunitaria celular, que la composición tiene un índice glucémico relativamente bajo. Una composición que tiene un índice glucémico bajo también se considera ventajosa ya que puede tener una mayor efectividad para evitar o al menos para reducir el número, reducir la gravedad de las infecciones, o evitar o al menos reducir las complicaciones relacionadas con las infecciones (por ejemplo, la inflamación, como resultado de una infección). Además, se considera que un bajo índice glucémico de una composición según la invención puede contribuir a evitar las reacciones de inflamación o reducir la gravedad de las mismas. En particular, y sin ser limitado por la teoría, se cree que la aparición de picos de glucosa en sangre después de la administración de una composición (convencional) que tiene un índice glucémico alto puede contribuir a la iniciación de la inflamación crónica o puede agravar una inflamación crónica existente. Esto a su vez puede dar lugar a una supresión de la inmunidad (celular). Dado que la administración de una composición con un índice glucémico bajo a un sujeto típicamente da lugar a una liberación más gradual de la glucosa en la sangre, se considera que una composición con un índice glucémico relativamente bajo puede haber mejorado la efectividad, en comparación con un producto que tiene un índice glucémico relativamente alto, al menos en realizaciones específicas.

30 En consecuencia, en una realización específica, la composición es una composición nutricional con un índice glucémico bajo. En particular, se considera ventajoso que el índice glucémico de la composición esté por debajo de 55, especialmente por debajo de 55, especialmente por debajo de 50, de preferencia por debajo de 45. En la práctica, el índice glucémico (de una composición que comprende carbohidratos digeribles) estará por encima de cero, y por lo general tendrá al menos 1, especialmente al menos 5. Los detalles sobre cómo determinar el índice glucémico de una composición se proporcionan en los Ejemplos, más adelante.

40 El experto será capaz de formular una composición con un índice glucémico relativamente bajo sobre la base de la información descrita aquí y del conocimiento general común. En particular, al aumentar el porcentaje de carbohidratos que se digiere más lentamente que la glucosa o mediante el aumento de los carbohidratos que proporcionan menos fracciones de glucosa por peso que la glucosa, disminuye el índice glucémico de una composición (en caso contrario a la misma condición). Los ejemplos preferidos de carbohidratos que se digieren más lentamente que la glucosa son isomaltulosa, fructosa, galactosa, lactosa, trehalosa. Además la adición de grasa y fibra puede ralentizar el vaciado gástrico. Es más, las fibras pueden formar una barrera física en el intestino, reduciendo la tasa de absorción. Los aminoácidos a partir de proteínas pueden aumentar la liberación de insulina (especialmente leucina), y por lo tanto aumentar la captación de glucosa por las células. Todos estos mecanismos pueden contribuir a una reducción en el índice glucémico.

Composición nutricional

Con el término composición nutricional se entiende una composición que comprende componentes que se producen naturalmente, de preferencia los que se encuentran en el suministro de alimentos, que se pueden vender libremente como suplementos, alimentos funcionales o ingredientes alimentarios, es decir, sin una receta de un médico o de un

veterinario. Una composición nutricional puede ser un alimento médico, destinado para el tratamiento dietético de una enfermedad o afección para los mamíferos bajo la supervisión de un médico o de un veterinario.

5 Una composición según la invención puede encontrarse en forma de líquido, por ejemplo, una bebida; en la forma de un semilíquido, por ejemplo, un yogur o bebida láctea; en la forma de un gel, por ejemplo un pastel de gelatina, o en forma de un sólido, por ejemplo, una barra de golosina o un helado.

10 En una realización, una composición líquida se prepara a partir de un concentrado, por ejemplo, de un líquido (por ejemplo, con una viscosidad de menos de aproximadamente 80 mPa.s), un semilíquido (por ejemplo, con una viscosidad de más de aproximadamente 80 mPa.s y menos de aproximadamente 400 mPa.s), un gel o un sólido. Para esta preparación, el agua puede usarse para diluir el concentrado. En particular, dicha preparación se produce justo antes de la administración de la composición, por ejemplo, de manera instantánea.

Una realización particular de la invención es una composición nutricional que comprende materia proteínica, un lípido, y un carbohidrato digerible, en lo que

- a) el contenido de materia proteínica proporciona 15 al 20% de energía, de preferencia 20 al 40% de energía, de mayor preferencia, 22 a 32 % de energía de la composición total;
- 15 b) El contenido de lípidos proporciona 10 a 50% de energía, de preferencia 20 a 40% de energía, de mayor preferencia 25 a 35% de energía de la composición total.
- c) El contenido de carbohidratos digeribles proporciona 20 a 70% de energía, de preferencia 30 a 60% de energía, de mayor preferencia de 38 a 48% de energía de composición total.

20 El valor energético total de una composición líquida de acuerdo con la invención puede elegirse dentro de límites amplios, por ejemplo, 0,2-4 kcal/ml. Por lo general, es de al menos 0,3 kcal/ml, especialmente al menos 0,8 kcal/ml, más especialmente al menos 1,2 kcal/ml. Por lo general, es de 3,0 kcal/ml o menos, especialmente 2,6 kcal/ml o menos, más especialmente, 2,4 kcal/ml o menos. En una realización específica, la composición líquida de acuerdo con la invención tiene un valor energético en el intervalo de 0,3 a 3,0 kcal/ml, de preferencia de 0,8 a 2,6 kcal/ml, de mayor preferencia de 1.2 a 2.4 kcal/ml.

25 En otra realización específica, la composición líquida de acuerdo con la invención tiene un valor energético en el intervalo de 0,3 a 3,0 kcal/ml, de preferencia de 1.2 a 2.4 kcal/ml.

Los factores que desempeñan un papel en la determinación de un valor energético deseado incluyen la facilidad de lograr un mayor % de energía de materia proteínica, por un lado, y un vaciado rápido del estómago (aumento de respuesta anabólica) por el otro.

30 El valor energético total de un semilíquido, gel o composición sólida de acuerdo con la invención puede elegirse dentro de límites amplios, por ejemplo, de 1 a 15 kcal/g. Por lo general, es de al menos 2,0 kcal/g, de preferencia al menos 2,8 kcal/g, incluso de mayor preferencia de al menos 3,2 kcal/g. Por lo general, se prefiere 12 kcal/g o menos, de preferencia 10 kcal/g o menos, incluso de mayor preferencia 8,0 kcal/g o menos. En una realización específica, la composición semilíquida, en gel o sólida de acuerdo con la invención tiene un valor energético en el intervalo de

35 3,2 a 8,0 kcal/g.

Componentes adicionales

40 En una realización, la composición puede comprender uno o más de otros componentes adicionales, tales como al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en minerales, oligoelementos y vitaminas, seleccionado de preferencia del grupo que consiste en sodio, potasio, cloruro, fluoruro, yoduro, calcio, fósforo, magnesio, vitamina A, vitamina D3, vitamina E, vitamina K, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B6, ácido fólico, vitamina B12, biotina, vitamina C, ácido lipoico, zinc, hierro, cobre, manganeso, molibdeno, selenio y cromo.

Tales componentes pueden estar presentes en una concentración de hasta la dosis diaria recomendada por porción diaria.

El zinc está presente de preferencia en una concentración de al menos 2,8 mg por 100 kcal de carbohidratos, de mayor preferencia de 5,6 a 20 mg por 100 kcal de carbohidratos, incluso de mayor preferencia de 6 a 15 mg por 100 kcal de carbohidratos.

Preparación de liberación sostenida

- 5 En una realización preferida, la composición de acuerdo con la invención comprende, además, una preparación de liberación sostenida eficaz para liberar un aminoácido en el duodeno y/o el íleon, dicha preparación comprende al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en aminoácidos en la forma de un ácido libre, aminoácidos en la forma de una sal y aminoácidos en forma de un conjugado con un compuesto de conjugación diferente a una proteína cuyo conjugado es capaz de dividirse en el aminoácido libre (o sal de la misma) y el
- 10 compuesto de conjugación bajo la influencia de un constituyente de la bilis y/o una excreción pancreática en el duodeno y/o el íleon.

El aminoácido en la forma de liberación sostenida se suspende preferiblemente en un producto líquido, semilíquido o sólido.

- 15 La preparación de liberación sostenida puede hacerse sobre la base de las técnicas convencionales. El aminoácido puede revestirse con un material sensible al pH que se disuelve en el pH existente en el duodeno/íleon (aproximadamente pH 7), pero no en el estómago (fuertemente ácido). Tales revestimientos se conocen generalmente en la técnica. Los ejemplos de moléculas de conjugación son moléculas que forman péptidos específicos con el aminoácido que no se dividen por medio de la pepsina, o al menos no se dividen de manera eficiente en condiciones fisiológicas. Ejemplos de ello son la colina, betaína, dimetilglicina y sarcosina. Otras
- 20 moléculas de conjugación adecuados incluyen fosfolípidos, lisofosfolípidos y glicerol.

Los aminoácidos que están presentes preferiblemente en la preparación de liberación sostenida se seleccionan de preferencia a partir de la leucina y otros aminoácidos esenciales, especialmente metionina, arginina, triptófano, fenilalanina y lisina, de los cuales se prefiere especialmente la leucina.

- 25 En una realización ventajosa, una composición de acuerdo con la invención se administra en un régimen de fármacos. En particular, la composición se puede utilizar como adyuvante de un fármaco, tal como un fármaco seleccionado del grupo que consiste en fármacos contra el cáncer, fármacos antiretrovirales, antihipertensivos, antitrombóticos, antidepresivos y fármacos anti diabéticos. En particular, es ventajoso utilizar el producto con metformina u otro medicamento anti diabético. Estos fármacos, especialmente, se consideran estables en una composición según la invención y muy eficaces. Dicho fármaco puede estar presente en la composición según la
- 30 invención, o administrarse por separado.

- La invención se refiere además a un método para mejorar el sistema inmunitario de un mamífero, que comprende administrar una composición nutricional que comprende al menos 18% de energía de materia proteínica con un contenido de leucina de al menos 9,5% en peso con base en la materia proteínica total, que comprende una fracción de lípidos de al menos un ácido graso poliinsaturado ω -3 seleccionado del grupo del ácido eicosapentaenoico
- 35 (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosatetraenoico (ETA) y ácido docosapentaenoico (DPA), y un modulador inmunitario.

Las composiciones de la invención pueden administrarse bajo la supervisión de un especialista médico, o pueden auto administrarse.

La composición se puede administrar por vía entérica o por vía oral.

- 40 El mamífero es de preferencia un ser humano.

La invención se ilustrará ahora sobre la base de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

EJEMPLO 1

Materiales y métodos

Animales y Dietas. Ratones machos (BALB/c x DBA/2) singénicos CD2F1 de seis a siete semanas de edad se obtuvieron de Harlan, Países bajos (Horst, Países bajos). Todos los procedimientos experimentales se aprobaron por el Comité de Experimentación Animal y cumplen con los principios de cuidado de los animales de laboratorio.

5 Los animales se alojaron individualmente en un centro de cuidado de animales con control de clima a una temperatura ambiente y humedad constantes. Todos los animales tuvieron libre acceso a comida y agua potable. A su llegada los animales se aclimataron durante una semana y posteriormente se asignaron al azar sobre la base en peso corporal. Los experimentos se dividen en: Experimentos A, diseñados para probar el efecto de los ingredientes individuales y Experimentos B, diseñados para probar el efecto de la mezcla completa de los ingredientes que se asemeja a la composición de acuerdo con la invención. Tanto en los experimentos A y B, los ratones se dividieron en un grupo control (C) que recibe la dieta control, un grupo de control portador de tumores (TB) que recibe la dieta control y los grupos experimentales que tienen tumores (ingrediente nutricional-TB). Los datos mostrados se derivan de la combinación de varios ensayos experimentales con características de los animales y procedimientos experimentales idénticas (a menos que se indique lo contrario).

15 El grupo experimental portador de tumores en los experimentos A recibió una dieta de base AIN93-M (Servicios de Investigación de Dietas, Wijk bij Duurstede, Países Bajos) con aceite de pescado que comprende ácidos grasos poliinsaturados ω -3 seleccionados del grupo de ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosatetraenoico y ácido docosapentaenoico (TBFO), mezcla de oligosacáridos específicos como moduladores inmunológicos (TB-SOM) o proteínas altamente enriquecidas con leucina (TB-HPrlou) suministrada en forma de
20 gránulos y en los experimentos B una dieta con la combinación de aceite de pescado, mezcla de oligosacáridos específicos y alta en proteínas/leucina (TB-SNC). Esta última dieta difiere en la composición de macronutrientes de AIN93-M para lograr una dieta más humanizada suministrada como masa por razones técnicas de los productos.

La dieta de control en los experimentos A contenía por cada kg de alimento: 126 g de proteína (caseína 100% en peso), 727 g de carbohidratos y 40 g de grasa (100% en peso de aceite de soja). Las dietas experimentales en los
25 experimentos A se adaptaron mediante la adición de 22,1 g de aceite de pescado (que proporcionan 6,9 g de EPA y 3,1 g de DHA) por kg de alimento (TB-FO), 18 g de galactooligosacáridos de cadena corta (Vivinal GOS, Friesland Domo Foods, Zwolle, Países Bajos) y 2 g de fructooligosacáridos de cadena corta (Beneo p95, Orafiti, Wijchen, Países Bajos) por kg de alimento (TB-SOM) o 151 g de caseína/kg y 16 g de leucina/kg de alimento (TB-HPrlou). La dieta de control en el experimento B contenía más grasa y una mezcla de grasas más del tipo Western, aunque la
30 dieta es isocalórica e isonitrogenada en comparación con la dieta de control en los experimentos A, por kg de alimento: 126 g de proteína (100% en peso de la caseína), 699 g de carbohidratos y 52,6 g de grasa (100% en peso del aceite de maíz). Esta dieta de control no demostró ningún efecto sobre los parámetros inmunitarios en el modelo animal usado (datos no mostrados). La dieta experimental en el experimento B contenía por kg de alimento: 210 g de proteína (189 g proteína intacta de los cuales 68% en peso de caseína y 32 % en peso del suero de leche y 21 g de leucina libre), 561 g de carbohidratos, 52,5 g de grasa (20,2 g de aceite de maíz, 10,2 g de aceite de canola y
35 22,1 g de aceite de pescado (que proporcionan 6,9 g de EPA y DHA 3,1 g), 18 g de galactooligosacáridos de cadena corta y 2 g de fructooligosacáridos de cadena corta.

Diseño Experimental. Se usaron 26 células de adenocarcinoma de colon murino para inducir caquexia en ratones. En seguida, se inocularon en el día 0 las células tumorales (5×10^5 células en 0,2 ml), bajo anestesia general
40 (isoflurano/N₂O/O₂), por vía subcutánea en el flanco inguinal derecho de ratones CD2F1 en los grupos de portadores de tumores. Los animales del grupo de control recibieron una inyección simulada con 0,2 ml de HBSS. Se midieron tres veces por semana el peso corporal (BW), la ingesta de alimentos y el tamaño del tumor (longitud y anchura). Se determinó, como modelo in vivo de inmunidad celular (dependiente de Th1) para investigar los efectos de hipersensibilidad por contacto (CHS) sobre el sistema inmunológico contra la oxazolona. Por poco tiempo, en el
45 día 8 todos los animales se sensibilizaron con 150 μ l de solución de oxazolona al 3% (4-etoximetilen-2-fenil-2-oxazolin-5-ona, Sigma-Aldrich Chemie, Zwijndrecht, Países Bajos, 300 mg en 7,5 ml de etanol al 96% y 2,5 ml de acetona) y se aplicaron en su pecho y abdomen depilados. Posteriormente, en el día 13, mediante anestesia general, se midió el grosor de la oreja y todos los animales se estimularon con hapteno en 25 μ l de solución de oxazolona al 0,8% (32 mg en 3 ml de etanol al 96% y 1 ml de acetona) tópico en el pabellón auricular. Al día 14
50 después de la inoculación del tumor (24 horas después de la exposición), se midió bajo anestesia general la inflamación de la oreja para determinar la respuesta inmunitaria de las células T auxiliares 1 (Th1).

En el día 20, se recogió sangre por punción cardiaca y se tomaron muestras en tubos de heparina. Después del sacrificio, para el análisis inmunológico, se disecaron los bazo, se pesaron y se almacenaron en medio de cultivo frío (RPMI - 1640 que contenía HEPES 25 mM y 2 mM de L-glutamina, Life-Technologies, Merelbeke, Bélgica, enriquecido con 100 U/ml de penicilina/estreptomina) con 10% de suero de feto de ternero inactivado por calor (FCS_{hi}). Se disecaron los músculos esqueléticos (músculo tibial anterior (mTA), músculo extensor largo del dedo (mEDL), músculo sóleo (mS) y músculo gastrocnemio (mG)), el tumor, la grasa del epidídimo, el timo y se congelaron a - 80 ° C (músculos esqueléticos).

Resultados

Caquexia fisiológica y parámetros inmunológicos

En el día 20 después de la inoculación del tumor, se sacrificaron los ratones y se midieron la caquexia y los parámetros inmunológicos. Los datos de diferentes experimentos con ingredientes nutricionales individuales o sus combinaciones (experimentos A) se combinaron y se muestran en la Tabla 1 y los datos del experimento para probar la eficiencia de la mezcla completa de FO, SOM y proteína/leucina altas (experimento B) se presentan en la Tabla 2. En los experimentos A, el peso corporal (BW) y el peso de la canal (CW = BW menos el peso del tumor (TW)) disminuyeron significativamente de 24,4 gramos (en ambos) en el grupo de control (C) a 22,8 y 20,7 gramos, respectivamente, en el control de portadores de tumores (grupo TB), mientras que en el experimento B se observó una disminución del 25,7 gramos (en ambos) en el grupo C a 20,1 y 18,0 gramos, respectivamente, en el grupo TB. Esta reducción podría causarse por la pérdida significativa de peso y grasa y de los músculos esqueléticos en el grupo TB. La ingesta de alimentos se ha controlado y no se vio afectada en ambos experimentos A y B (datos no publicados).

La adición de uno de los ingredientes nutricionales individuales a la dieta no tuvo como resultado ningún efecto significativo sobre el BW o CW en comparación con los animales en el grupo TB. Sin embargo, una dieta que contiene la mezcla completa de FO, SOM y de proteína/leucina altas mejoró significativamente tanto para el BW y el CW de 20,1 y 18,0 gramos, respectivamente, en el grupo TB a 21,9 y 20,3 gramos, respectivamente, en el grupo TB-SNC (Tabla 2), que indica un estado menos caquético en los ratones. Esto se enfatizó por un efecto positivo en otras características caquéticas tal como una inhibición significativa de la pérdida de peso de la grasa del epidídimo y de los músculos esqueléticos, que estaba ausente después de la alimentación con una dieta con los ingredientes nutricionales individuales. Sin embargo, la pérdida de peso tanto de la grasa del epidídimo y del músculo esquelético mTA se redujo significativamente después de la adición de la combinación de FO y proteínas/leucina altas (datos no publicados).

En ambos experimentos A y B el peso del timo disminuyó significativamente después de la inoculación del tumor en un 47,9% y un 61,7% respectivamente, en donde, el peso del bazo fue más de dos veces mayor en el grupo TB comparado con el grupo C. Después de la adición a la dieta de FO o de la mezcla completa de FO, SOM y proteína/leucina altas, se observó una inhibición significativa de la pérdida de peso del timo, mientras que ninguno de los ingredientes nutricionales individuales afectaron el peso del bazo (Tabla 2).

La Tabla 1 muestra los efectos de la administración oral de aceite de pescado, mezcla de oligosacáridos específico o alta en proteínas/leucina sobre los parámetros fisiológicos de caquexia y parámetros inmunitarios en ratones portadores de tumores. Los datos de diferentes experimentos se combinaron y representan medias +/- SEM del grupo control (C) (n = 40), el grupo control de portadores de tumor (TB) (n = 40) y los grupos de portadores de tumores después de la suplementación con aceite de pescado (TB-FO, n = 10), mezcla de oligosacáridos específicos (TB-SOM, n = 10) o de proteína/leucina altas (TB-HP_rleu, n = 10). * Significativamente diferentes (p <0,0125) del grupo control portadores de tumor (TB).

La Tabla 2 muestra los efectos de la administración oral de la mezcla completa de aceite de pescado, mezcla de oligosacáridos específicos o en proteínas/leucina altas sobre los parámetros fisiológicos de caquexia y parámetros inmunitarios en ratones portadores de tumores. Los datos representan medias +/- SEM del grupo control (C) (n = 10), el grupo control de portadores de tumor (TB) (n = 19) y el grupo de portadores de tumores después de la administración oral de la composición nutricional (TB-SNC) (n = 20). * Significativamente diferentes (p <0,025) del grupo control portadores de tumor (TB). ^a definido como células GR-1^{alto}, ^b definido en la base del perfil de dispersión lateral y hacia adelante, F4/80^{atenuado} y GR-1^{bajo a atenuado}, ^c definido como células F4/80^{alto}.

Tabla 1

Caquexia	C	TB	TB-FO	TB-SOM	TB-Hprleu
Peso corporal (g)	24,4 +/- 0,3*	22,8 +/- 0,4	23,0 +/- 0,8	23,8 +/- 0,8	21,8 +/- 0,6
Peso del tumor	0,0 +/- 0,0	2,2 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1
Peso de la canal	24,4 +/- 0,3*	20,7 +/- 0,4	20,9 +/- 0,8	21,5 +/- 0,8	20,0 +/- 0,6
Inmunológico	C	TB	TB-FO	TB-SOM	TB-Hprleu
Peso del timo	35,9 +/- 1,2*	18,7 +/- 1,0	21,1 +/- 2,1*	20,2 +/- 2,1	14,5 +/- 1,8
Peso del bazo	98,7 +/- 2,9*	267,7 +/- 8,1	231,1 +/- 9,8	284,1 +/- 20,5	232,9 +/- 15,8

Tabla 2

Caquexia	C	TB	TB-SNC
Peso corporal (g)	25,7 +/- 0,5 *	20,1 +/- 0,4	21,9 +/- 0,5*
Peso del tumor (g)	0,0 +/- 0,0	2,1 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1*
Peso de la canal (g)	25,7 +/- 0,5*	18,0 +/- 0,3	20,3 +/- 0,5*
Grasa del epidídimo	230,3 +/- 17,4*	40,9 +/- 10,9	88,2 +/- 10,9*
m. Tibial anterior (mg)	44,7 +/- 1,0*	33,6 +/- 0,7	38,5 +/- 0,8*
m. EDL (mg)	8,9 +/- 0,2*	6,7 +/- 0,2	7,6 +/- 0,2*
m. Sóleo (mg)	6,4 +/- 0,2*	4,8 +/- 0,1	5,4 +/- 0,2*
m. Gastrocnemio (mg)	132,1 +/- 2,4*	20,7 +/- 2,2	110,7 +/- 2,9
Inmunológico	C	TB	TB-FO
Peso del timo	36,8 +/- 1,8*	14,1 +/- 1,1	20,7 +/- 1,8*
Peso del bazo	95,2 +/- 4,3*	210,5 +/- 14,3	209,8 +/- 9,3
Células esplénicas	2,7 +/- 0,1*	5,6 +/- 0,5	5,6 +/- 0,3
<i>Granulocitos^a</i> (%)	4,6 +/- 0,6*	28,2 +/- 1,9	28,2 +/- 1,4
<i>Granulocitos^a</i>	50,8 +/- 7,8*	598,9 +/- 44,1	613,4 +/- 29,2
<i>Monocitos^b</i> (%)	2,7 +/- 0,2*	5,8 +/- 0,2	6,2 +/- 0,3
<i>Monocitos^b</i>	29,1 +/- 2,2*	126,0 +/- 8,3	139,6 +/- 11,0

Macrófagos ^c (%)	5,0 +/- 0,2	5,0 +/- 0,3	4,0 +/- 0,2*
Macrófagos ^c	54,9 +/- 4,2*	110,7 +/- 10,9	87,3 +/- 5,2
CD3+CD4+ Células T	6,9 +/- 0,4*	3,6 +/- 0,2	4,2 +/- 0,3
CD3+CD4+ Células T	75,7 +/- 5,8	78,7 +/- 6,3	90,8 +/- 6,2
CD3+CD8+ Células T	3,2 +/- 0,2*	1,7 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1
CD3+CD8+ Células T (células/ bazo)	35,4 +/- 3,2	34,8 +/- 2,0	36,9 +/- 2,6

Hipersensibilidad por Contacto

La prueba de hipersensibilidad por contacto (CHS) se efectuó en el día 13/14 para determinar *in vivo* la función inmunitaria antes de la pérdida de peso. Las respuestas CHS se redujeron significativamente en el grupo TB en comparación con el grupo C en los experimentos A (28,1%, Figura 1) y B (31,0% Figura 2) que indica una respuesta inmunitaria Th1 deteriorada en ratones portadores de tumores. Después de agregar uno de los ingredientes nutricionales individuales a la dieta de los ratones portadores de tumores no se observaron efectos en este biomarcador inmunitario (Figura 1). Sin embargo, después de la administración de la mezcla completa de FO, SOM y proteína/leucina altas a los ratones portadores de tumores (TB-SNC), la respuesta inmunitaria aumentó significativamente en un 20,7% en comparación con los ratones TB, lo que demuestra una respuesta inmunitaria mediada por Th1 mejor (Figura 2).

La Figura 1 muestra los efectos de la administración oral de aceite de pescado, de la mezcla de oligosacáridos específica o proteína/leucina altas en la hipersensibilidad por contacto en ratones portadores de tumores. Los datos representan las medias de (μ m) +/- SEM del grupo control (C) (n = 20) del grupo control portadores de tumor (TB) (n = 20) y de los grupos portadores de tumores después de la suplementación con aceite de pescado TB-FO, n = 10), la mezcla de oligosacáridos específica (TB-SOM, n = 10) o proteína/leucina altas (TB-HPrleu, n = 10). *Significativamente diferente (p<0,0125) del grupo control portadores de tumor (TB)

La Figura 2 muestra los efectos de la administración de la mezcla completa de aceite de pescado, de la mezcla de oligosacáridos específica y proteína/leucina altas en la hipersensibilidad por contacto. Los datos representan las medias de +/- SEM del grupo control (C) (n = 10), del grupo control portadores de tumor (TB) (n = 19) y de los grupos portadores de tumores después de la administración oral de la composición nutricional específica (TB-SNC) (n = 20). *Significativamente diferente (p<0,025) del grupo control portadores de tumor (TB).

EJEMPLO 2

En ratones caquécticos por cáncer, se muestra que disminuyeron los niveles de glutatión en el hígado (Figura 3). La Figura 3 muestra el GSH total hepático del grupo control (C), del grupo portador de tumores (TB) y un grupo de combinación nutricional (F2G) que recibió una dieta con la misma composición que el grupo TB-SNC en el Ejemplo 1. Los resultados se representan en la parte izquierda de la figura como un promedio + std (nmol/mg de peso seco)) y como un gráfico de puntos de la parte derecha de la figura. Para el grupo portador de tumores (TB) vs grupo de control: p = 0,001. Para el grupo de combinación nutricional (F2G) frente al grupo portador de tumores: p = 0,042. Las pruebas estadísticas se realizaron con la prueba Mann-Whitney. En experimentos que usan un modelo *in vitro* de hígado normal, se demostró que la glutamina y la cisteína tienen un efecto positivo en la homeostasis del glutatión en las células HepG2 del hígado (Figura 4). Se demostró además, que una combinación nutricional rica en glutamina y cisteína, que contiene suero de leche (rica en cisteína) y la caseína (rica en glutamina), aceite de pescado y leucina administrada a ratones portadores de tumor resultó en la normalización parcial del contenido de glutatión del hígado (Figura 4).

EJEMPLO 3

En este experimento se investigaron los efectos de la administración oral de una combinación de ingredientes nutricionales sobre una infección de *Pseudomonas aeruginosa* en ratones C3H/HeN que reciben quimioterapia.

Materiales y métodos

5 Ratones hembra C3H/HeN de 7 a 8 semanas de edad al inicio del experimento (Charles River, Países Bajos). Los animales se alojaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC) y todos los tratamientos se efectuaron en una cámara de flujo laminar. El alojamiento se caracterizó por un ciclo de luz-oscuridad 12:12 con una temperatura de habitación constante de 21° +/- 2 C, humedad del 50 +/- 5%. Los animales se aclimataron durante una semana a la llegada.

10 Los animales recibieron las dietas C y FC-2G con la misma composición que la dieta control (C; n = 18) y se suplementaron con la dieta TB-SNC (FC-2G; n = 18) en el experimento B del ejemplo 1. Además un grupo de animales recibió la dieta C pero no recibió quimioterapia (grupo CT-C; n = 8) para demostrar que la infección no se produce sin quimioterapia.

15 La cepa de *Pseudomonas aeruginosa* PAO-1 (ATTC BAA-47) se cultivó en agar nutritivo y se inoculó en caldo de tripticasa-soja (500 ml). El cultivo durante la noche se lavó, se concentró y se diluyó a una concentración de cerca. 1×10^9 UFC/ml en PBS (D-PBS, Invitrogen) + 3 % de bicarbonato (para la neutralización del ácido gástrico) como se determina por espectrofotometría ($OD_{600} \approx 1 \times 10^9$ ufc/ml). El número de bacterias se confirmó mediante diluciones de placas (en PBS) de bacterias con agar de suplemento C-N selectivo para *Pseudomonas* (Oxoid CM0559 + SR0102E).

Montaje del experimento y plazos

20 Etapa 1: Antes de la infección con PAO1 a los ratones se les practicó un tratamiento previo con Ampicilina, un antibiótico de amplio espectro. (Inyección intraperitoneal de 200 mg/kg disueltos en 0,2 ml de solución salina, Sigma) por tres días consecutivos para obtener una descontaminación selectiva del tracto intestinal (días -2, -1 y 0).

25 Etapa 2: Los ratones en el experimento se infectaron con 0,2 ml de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a la ampicilina (PAO-1 cepa ATTC BAA-47: 10^9 ufc/ml en PBS + bicarbonato al 3%) administrada con sonda oral (infección en el día 0).

30 Etapa 3: En el día 6, los ratones se agruparon dentro de los diferentes grupos con niveles de colonización PAO1 medidos en las heces frescas en su peso corporal así que al comienzo de la intervención dietaria, cada grupo tenía el mismo peso y la misma distribución de colonización de PAO1. Después los animales se agruparon cuando comenzó la intervención dietaria. Los grupos control C y CT-C recibieron la dieta C, el grupo FC-2G recibió la dieta FC-2G suplementada.

Etapa 4: Después de 3 semanas de intervención dietaria (Día 28) se administró un agente quimioterapéutico, lo que resultó en neutropenia y una función inmunitaria reducida. En el día 28 y en el día 30, los ratones recibieron una inyección intraperitoneal de 100 mg de ciclofosfamida por kilogramo de peso corporal. El grupo control quimioterapia (CT-C; n = 10) recibió en estos días una inyección intraperitoneal de solución salina fisiológica.

35 Etapa 5: Los ratones se sacrificaron a los 5 días de comenzada la quimioterapia. Asépticamente se extrajo el hígado para determinar la traslocación bacteriana, un parámetro para la infección bacteriana sistémica con PAO1.

40 Extraído el hígado asépticamente se recogió en 0,5 ml de BPW, se pesó, se puso en hielo y se homogeneizó usando un Ultraturax (IKA, Turrax desechable esterilizable en autoclave). Se realizó una serie de diluciones de diez repeticiones en PBS y se sembraron en agar nutritivo y placas de agar C-N. Después de la incubación durante la noche a 37 °C se determinó el número *Pseudomonas aeruginosa* específica.

Se analizó la significación estadística de las diferencias entre los grupos C y FC-2G mediante la prueba T de Student para el número de bacterias traslocadas y se usó el análisis de Chi cuadrado de Pearson para la incidencia de translocación.

Resultados

5 Los datos se muestran en la Tabla 3. Los ratones que no recibieron quimioterapia no mostraron ninguna traslocación de PAO1 en el hígado (grupo CT-C) En un ratón que recibió quimioterapia, la incidencia de traslocación de PAO1 medible, así como el número de bacterias traslocadas por ratón fue significativamente más bajo en el grupo que recibió la dieta suplementada (grupo FC-2G) versus la dieta control (grupo C). Los resultados indican que la suplementación con la dieta FC-2G reduce las infecciones bacterianas inducidas por quimioterapia.

Por lo tanto, en una realización de la invención, la composición según la invención es adecuada para el tratamiento de la neutropenia, especialmente, la neutropenia inducida por quimioterapia.

EJEMPLO 4

10 La composición siguiente (Tabla 4) se hizo de acuerdo con procedimientos estándar y se adapta para usarse según la invención, de preferencia como alimento por tomas.

Tabla 4: Ingredientes principales de una composición según la invención

INGREDIENTES	CANTIDAD
Contenido de Energía	160 kcal/100 ml
Proteína (26,9 % de energía)	10,1 g/100 ml de los cuales: - Suero de leche: 2,92 g/100 ml - Caseína: 6,06 g/100 ml - Leucina agregada: 1,10 g/100 ml en lo que se presentan los siguientes aminoácidos (sobre la base en peso total proteico): L-Leucina: 19,4% en peso L-Glutamina/ácido glutámico: 17, 8% en peso L-Cisteína: 0,9% en peso Lisina: 7,5% en peso Proporción Leu/(val+ile) = 1,83
Carbohidratos (43,6% de energía)	17,4 g/100 ml de los cuales: - Mezcla de azúcares que comprende glucosa, galactosa, lactosa, maltosa, sucrosa y trehalosa (12,7 g/100 ml) - Almidón (4,3 g/100 ml)
Lípidos (29,8% de energía)	5,3 g/100 ml de los cuales: ω-3 - ALA (1,8 g/100 ml de los lípidos totales) - EPA /11,9 g/100 ml de los lípidos totales) - DHA (5,8 g/100 ml de los lípidos totales) - DPA (1,4 g/100 ml de los lípidos totales)

	- SDA (1,8 g/100 ml de los lípidos totales) ω -6 - LA (26,0 g/100 ml de los lípidos totales) - AA (0,7 g/100 ml de los lípidos totales) ω -2/ ω -6 = 0,87
Fibra dietaria	2 g/100 ml de galactooligosacáridos
Minerales, Oligoelementos, Vitaminas, Taurina y Carnitina	
Viscosidad	41 mPa.s

EJEMPLO 5

Objetivo

- 5 Investigar los efectos a corto plazo de la suplementación nutricional sobre las citoquinas estimuladas por los lipopolisacáridos (LPS) y la producción de prostaglandinas en sangre entera de voluntarios sanos.

Diseño

- 10 Se usó un diseño experimental de ensayo abierto para este estudio exploratorio. Doce voluntarios sanos se incluyeron después de obtener el consentimiento informado por escrito. En la mañana de la Visita 1, los sujetos consumieron el alimento básico por tomas (200 ml) para estandarizar los valores basales. Durante una semana, los sujetos consumieron una prueba diaria de 2x 200 ml del alimento por tomas. La composición contenía 27% de energía de la materia proteínica, 19% en peso de la leucina total, 890 mg por 100 ml de EPA + DHA, y GOS + FOS como oligosacáridos inmunomoduladores (para la composición detallada, véase la Tabla 5). La sangre se recogió en el día 1, 2, 3, 5 y 8. Se midió en sangre entera *ex vivo* las citoquinas pro-inflamatorias y la producción de prostaglandina E2 (PGE2) estimuladas por lipopolisacáridos (LPS).

15 Composición

En la Tabla 5 se entrega la composición de la prueba del alimento por tomas:

Tabla 5			ALIMENTO POR TOMAS		
			<i>Reivindicación de la etiqueta</i>	<i>Unidad de embalaje</i>	<i>Dosis diaria</i>
			100 ml	200 ml	400 ml
Energía		kcal	160,0	320,0	640,0
Proteína		%E	26,9		
		g	10,10	20,20	40,40

ES 2 582 002 T3

	Caseína	g	6,06	12,12	24,24
	Suero de leche	g	2,92	5,84	11,68
	Leucina (aminoácido libre)	g	1,10	2,20	4,40
Carbohidratos		%E*	43,5		
		g	17,4	34,80	69,60
	Sucrosa	g	3,92	7,84	15,68
	Maltodextrina	g	7,84	15,68	31,36
	Trehalosa	g	3,92	7,84	15,68
	Lactosa	g	0,70	1,40	2,80
Grasas		%E	29,8		
		g	5,3	10,60	21,20
	Ácidos grasos saturados	g	0,76	1,52	3,04
	Ácidos grasos monoinsaturados	g	1,48	2,96	5,92
	Ácidos grasos poliinsaturados	g	2,52	5,04	10,08
	EPA (de aceite de pescado)	g	0,597	1,19	2,39
	DHA (de aceite de pescado)	g	0,292	0,58	1,17
Fibra		%E			
		g	2,00	4,00	8,00
	Fruntooligosacáridos (FOS)	g	0,20	0,40	0,80
	Transpalactooligosacáridos	g	1,80	3,60	7,20
Minerales					
	Sodio	mg	110	220	440
	Potasio	mg	215	430	860

ES 2 582 002 T3

	Cloro	mg	140	280	560
	Calcio	mg	141	282	564
	Fósforo	mg	115	230	460
Elemento	Magnesio	mg	28,2	56	113
Oligoelementos					
	Hierro	mg	1,90	3,80	7,60
	Zinc	mg	2,05	4,10	8,20
	Cobre	mcg	288,0	576,0	1.152,0
	Magnesio	mg	0,68	1,36	2,72
	Flúor	mg	0,16	0,32	0,64
	Molibdeno	mcg	16,0	32,0	64,0
	Selenio	mcg	13,5	27,0	54,0
	Cromo	mcg	11,0	22,0	44,0
	Yodo	mcg	21,0	42,0	84,0
Vitaminas					
	Vitamina A	mcg RE	130,0	260,0	520,0
	Carotenoides	mg	0,3	0,6	1,3
	Vitamina D	mcg	1,10	2,2	4,4
	Vitamina E	mg α -TE	3,20	6,4	12,8
	Vitamina K	mcg	8,50	17,0	34,0
	B1 (Tiamina)	mg	0,24	0,5	1,0
	Vitamina B2 (Riboflavina)	mg	0,25	0,5	1,0
	Niacina	mg NE	2,90	5,8	11,6
	Ácido Pantoténico	mg	0,85	1,7	3,4

	Vitamina B ₆	mg	0,58	1,2	2,3
	Ácido Fólico	mcg	53,0	106,0	212,0
	Vitamina B ₁₂	mcg	0,64	1,3	2,6
	Biotina	mg	6,40	12,8	25,6
	Vitamina C	mg	21,0	42,0	84,0
	Colina	mg	59,0	118,0	236,0
Adiciones extra					
	Taurina	mg	13,0	26,0	52,0
	Carnitina	mg	11,0	22,0	44,0
*Incluye ácidos orgánicos y polioles					

Resultados

Doce sujetos (media +/- DE para la edad: 62,0 +/- 4,8 años y BMI de 25,6 +/- 3,2 kg/m²) participaron en el estudio. Después de una semana de suplementación nutricional, la producción de citoquinas *ex vivo*, IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ y TNF- α en sangre entera estimulada por LPS mostró un incremento que se muestra en la Tabla 6.

5

Tabla 6. Citoquinas *ex vivo* estimuladas por LPS y producción de PGE₂ en sangre entera (Concentración de LPS 100 – 0 ng/ml), población ITT (n = 12)

Citoquinas y PGE ₂ en pg/ml	Día 1 base	Día 3	Día 5	Día 8	Día 8 menos Día 1
IL-1 β	540 (370-786)	699 (495-920)	1141 ^A (883-1513)	1065 (699-1468)	473 (210-910)
IL-6	18237 (9646-22270)	18817 (15233-21117)	23166 (17375-27442)	23494 ^A (17030-31796)	7095 (2104-13978)
IL-8	1608 (1447-2139)	1741 (1427-2305)	2322 ^A (1847-2971)	2610 ^A (1864-2772)	620 (376-817)
IFN- γ	1683 (1207-1880)	2060 ^A (1732-2480)	2777 ^A (2262-3248)	2612 ^A (2197-3097)	1088 (869-1283)
TNF- α	1642	2276	3712 ^A	3144 ^A	1400

	(1147-2868)	(1742-4213)	(2961-5884)	(2058-4881)	(917-2216)
PGE ₂	326 (198-1014)	277 (-37-1194)	305 (-60-626)	306 (57-804)	-60 (-235-106)
<i>Los datos se presentan como medianas (de los percentiles 25 – 75)^A Difieren significativamente de la base p = 0,008 usando el combinado con prueba Wilcoxon para hombres y mujeres.</i>					

Conclusión

5 La producción de citoquinas *ex vivo*, IL-1β, IL-6, IL-8, IFN-γ y TNF-α en sangre entera estimulada por LPS se incrementó durante el período de intervención, lo que implica una respuesta inmunitaria mejorada contra estímulos exógenos relacionada con patógenos después de una semana de suplementación nutricional en voluntarios sanos.

EJEMPLO 6

Definición

10 El índice glicémico (IG) de un carbohidrato proporciona una medida de su habilidad para elevar las concentraciones de glucosa postprandial. Alimentos con un IG elevado dan niveles de glucosa postprandial más altos que aquellos con un IG bajo. El IG de un carbohidrato predice también la respuesta de la insulina al alimento.

La IG de un carbohidrato se calcula al evaluar una respuesta glicémica de 2 horas a 25 g con la glucosa estándar posterior en 25 g de carbohidrato.

15 *El IG es igual “al área que se incrementa en la curva de respuesta de la glucosa sanguínea en una prueba que contiene 25 g de carbohidrato” dividido entre “el área correspondiente después una porción de glucosa equivalente a un carbohidrato”.*

Metodología del Índice Glicémico

Los carbohidratos disponibles se definen para propósitos de prueba como IG: carbohidratos totales menos los carbohidratos no digeribles (soluble e insoluble) que son de unas fibras dietéticas de punto fisiológico (por ejemplo, inulina, FOS, almidón resistente tipo 3).

20 Las muestras proporcionadas deben ser representativas del producto así como estar a disposición del consumidor en el mercado.

Todos los alimentos sometidos a ensayo se prueban *in vivo*, es decir, en 10 sujetos humanos que consumen cantidades que contienen el equivalente de 25 g de carbohidratos disponibles. Son sujetos sanos sin enfermedades crónicas, diabetes o deficiencia de glucosa. Los sujetos tienen un IMC entre 18.5-27kg/m².

25 Alimento de referencia: El alimento de referencia es de 25 g de glucosa en polvo disuelto en 250 ml de agua. Cada persona prueba el alimento de referencia al menos dos veces.

30 Alimentos de prueba: Los alimentos de prueba se preparan de acuerdo con las instrucciones del fabricante, en representación de la comida que se consume normalmente. Los alimentos de prueba se consumen una vez solamente en ocasiones separadas como una porción que proporciona 25 g de carbohidratos disponibles como se define anteriormente.

35 Sujetos del protocolo: Los sujetos se ponen a prueba en la mañana después de un ayuno nocturno de 10 a 12 horas. Se toman dos muestras de sangre en ayunas (-5 y 0) cada 5 minutos después de que los sujetos consumen la comida de prueba o alimento de referencia, incluso a un ritmo de 15 minutos. Muestras de sangre adicionales se toman a los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después del comienzo de la comida. El alimento de prueba y el alimento de referencia deben consumirse con una bebida de 250 ml de agua. Esta se mantiene constante para cada una de las pruebas de la serie.

24 horas antes de la prueba IG: El día anterior a cada sesión, los sujetos deben abstenerse de beber alcohol y evitar niveles de ejercicio y consumos de alimentos inusuales. Los sujetos deben comer una cena basada en alimentos ricos en carbohidratos, tales, como, arroz, pasta, papas, y muy poca grasa. Este alimento no debe incluir judías, leguminosas o legumbres (para evitar en la mañana siguiente el efecto de plato secundario). Es importante que los sujetos comen y no ayunen por más de 18 horas. A los sujetos se les pide mantenerse en un estado similar cada vez que vengan a una sesión. Después de que hayan cenado, los sujetos ayunan la noche previa por al menos 10 horas antes de comenzar su sesión de pruebas en la mañana siguiente.

Muestras de sangre: la sangre se obtendrá por punción digital.

La sangre se recoge sin inhibidores de la coagulación (heparina, EDTA).

10 Prueba de glucosa: la sangre entera capilar se mide mediante un analizador automático de glucosa. En este caso, se usan analizadores de glucosa Hemocue.

Análisis de los datos: El área incremental bajo la curva respuesta de la glucosa en sangre (iAUC), que ignora el área por debajo de la línea de base, se calcula geoméricamente como sigue:

Para los tiempos t_0, t_1, \dots, t_n las concentraciones de glucosa sanguínea son G_0, G_1, \dots, G_n , respectivamente:

15

$$iAUC = \sum_{x=1}^n A_x$$

en lo que A_x = la AUC para el intervalo de tiempo x (es decir entre t_{x-1} y t_x).

Para el primer intervalo (es decir $x = 1$): Si $G_1 > G_0$, $A_1 = (G_1 - G_0) \times (t_1 - t_0) / 2$

20 de lo contrario, $A_1 = 0$

Para los otros intervalos de tiempo (es decir, $x > 1$)

si $G_x \geq G_0$ y $G_{x-1} \geq G_0$, $A_x = \{[(G_x - G_0) / 2] + (G_{x-1} - G_0) / 2\} \times (t_x - t_{x-1})$

si $G_x > G_0$ y $G_{x-1} < G_0$, $A_x = [(G_x - G_0)^2 / (G_x - G_{x-1})] \times (t_x - t_{x-1}) / 2$

si $G_x < G_0$ y $G_{x-1} > G_0$, $A_x = [(G_{x-1} - G_0)^2 / (G_{x-1} - G_x)] \times (t_x - t_{x-1}) / 2$

25 si $G_x \leq G_0$ y $G_{x-1} \leq G_0$, $A_x = 0$

Cálculo del IG: de manera individual, el valor de IG es la iAUC para cada alimento expresado como un porcentaje de la iAUC media de los dos alimentos de referencia (glucosa). El IG del alimento de prueba es la IG media +/- SEM de 10 sujetos.

30 Hasta dos valores extremos (un valor atípico es un individuo cuyo IG difiere de la media en más de dos DE) pueden excluirse del conjunto de datos. El SEM debe estar dentro del 20% de la media.

REIVINDICACIONES

1. Composición nutricional que comprende

(a) al menos 18% de la energía de la materia proteínica;

(b) al menos 12% en peso de la leucina, sobre la base de la materia proteínica total;

5 (c) una fracción lipídica comprende al menos un ácido graso poliinsaturado ω -3 seleccionado del grupo del ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosatetraenoico y ácido docosapentaenoico;

(d) un modulador inmunitario.

Para su uso en la mejora de la función inmunitaria en un mamífero que sufre de cáncer.

10 2. Composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mejora de la función inmunitaria comprende al menos uno de los siguientes efectos:

• mejora de la respuesta inmune mediada por células Th1;

• aumento de la actividad o el número de células asesinas naturales (NK);

• aumento de producción de anticuerpos IgA, IgG o IgM específicos a un patógeno o tumor;

15 • aumento de las concentraciones de IgA, IgG o IgM a los valores normales de rango en la sangre de los mamíferos con niveles subnormales de dichos anticuerpos;

• aumento del número total de glóbulos blancos de la sangre en los mamíferos con número reducido de glóbulos blancos de la sangre inducido por enfermedad o tratamiento;

• aumento del número o la actividad de las células fagocíticas en los mamíferos con disminución del número de células fagocíticas inducida por tratamiento o inducida por enfermedad;

20 • mejora a las respuestas citotóxicas mediadas por células contra los patógenos, células infectadas por patógenos o células tumorales;

• mejora de la función de barrera del epitelio de la mucosa mediante el aumento de la excreción de sIgA, el aumento de la producción de moco intestinal, al disminuir la permeabilidad epitelial o la disminución de la translocación microbiana a través de los epitelios con la excepción de la captación por parte de las células inmunitarias locales de microbios no infecciosos;

25 • mejora de la composición de la microbiota intestinal, aumentando el número o la actividad de las bacterias beneficiosas, tales como bifidobacterias o lactobacilos, mediante la mejora de la resistencia a la colonización de la microbiota intestinal, al disminuir el número de los organismos patógenos potenciales en la microbiota intestinal, o por la disminución del pH del contenido intestinal;

30 • fijación de respuestas inmunes eficaces contra las células cancerosas, ya sea como un tratamiento primario o como un tratamiento adyuvante para erradicar las células cancerosas residuales.

3. Composición nutricional para el uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la mejora de la función inmunitaria en dicho mamífero comprende el tratamiento de la neutropenia, especialmente la neutropenia inducida por quimioterapia.

35 4. Composición nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho mamífero sufre de una función inmunitaria reducida debido a o como resultado de cáncer, la función inmunitaria reducida que se manifiesta como un síntoma seleccionado de entre el grupo de infecciones, inflamaciones, complicaciones vasculares, mala cicatrización de las heridas, mucositis y estomatitis.

5. Composición nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición para uso en la mejora de la función inmunitaria se presenta para un tratamiento de una función inmunitaria reducida, debido a o como resultado de trauma, en donde el trauma, es preferiblemente seleccionado del grupo de cirugía, tratamiento con fármacos, quimioterapia y radioterapia.
- 5 6. Composición nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para aumentar la eficacia de una inmunoterapia en mamíferos que reciben una inmunoterapia contra el cáncer o que planean iniciar una inmunoterapia contra el cáncer dentro de un período de dos meses.
7. Composición nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
- 10 en donde el inmunomodulador se selecciona del grupo de sistema inmunitario que modula carbohidratos no digeribles, lactoferrina, glicina, fármacos moduladores del sistema inmunitario, y el sistema inmunológico que modula bacterias o fragmentos de las mismas.
8. Composición nutricional para el uso según la reivindicación 7, en donde el inmunomodulador es un carbohidrato no digerible seleccionado del grupo de los galactomananos que tienen un grado de polimerización (DP) entre 2 y 50, xilanos que tienen un DP de 2 a 60, oligómeros que tienen más de 30% en peso del ácido galacturónico o restos de
- 15 ácido glucurónico con un peso molecular de 520-2200 Dalton, galactooligosacáridos, fructooligosacáridos, y cualquier combinación de los mismos; o en el que el modulador inmunitario es un sistema inmunitario modulado por fármaco seleccionado del grupo
- factores de crecimiento adecuados para prevenir o tratar la neutropenia (granulocitopenia) o disfunción relacionada con el tratamiento del sistema inmunológico en pacientes con cáncer, en particular, 1) de granulocitos y factor estimulante de colonias y sus derivados, tales como Filgrastim, Neupogen, Pegfilgrastim y Neulasta, 2) granulocitos del factor estimulante de colonias de macrófagos, como Sargramostim, Leucina y Molgramostim, y 3) factor de células madre, tales como Ancestim y StemGem; o en el que el inmunomodulador se selecciona del grupo de
- 20
- antibióticos adecuados para prevenir o tratar infecciones en pacientes con cáncer con tratamientos de neutropenia o contra el cáncer que les hacen susceptibles a las infecciones; o en el que el inmunomodulador se selecciona del
- 25 grupo del sistema inmunitario que modula bacterias probióticas, el sistema inmunitario que modula fragmentos bacterianos, el sistema inmunitario que modula oligonucleótidos CpG y el sistema inmunitario que modula proteínas de choque térmico.
9. Una composición líquida nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende al menos 7 g/100 ml de materia proteínica, preferiblemente al menos 8 g/100 ml, más preferiblemente al
- 30 menos 9 g/100 ml, la mayoría preferiblemente al menos de 10 g/100 ml.
10. Composición nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,
- en el que la materia proteínica comprende al menos 15 % en peso de la proteína del suero.
11. Composición nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende 12 a 23% en peso de leucina, sobre la base de la materia proteínica total.
- 35 12. Composición nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende de 4 a 20% en peso de la glutamina, preferiblemente de 5 a 10% en peso, sobre la base de la materia proteínica total.
13. Composición nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende al menos 0,7% en peso de uno o más del grupo de cistina, cisteína y equivalentes de la cisteína,
- 40 preferiblemente de 0,8 a 8% en peso, sobre la base de la materia proteínica total.
14. Composición nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende al menos 15% en peso de un ácido graso poliinsaturado ω -3, sobre la base del contenido total de lípidos.
15. Composición nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,

en donde la fracción lipídica comprende además al menos un ácido graso poliinsaturado ω -6, y en el que la relación molar de los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 a ácidos grasos poliinsaturados ω -6 es menor de 1,0, preferiblemente de 0,5 a 0,97, más preferiblemente desde 0,6 hasta 0,95.

5 16. Composición nutricional para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende materia proteínica, un lípido, y un carbohidrato digerible, en donde

a) el contenido de materia proteínica proporciona de 18 a 50% de energía, preferiblemente de 20 a 40% de energía, más preferiblemente 22 a 32% de energía de la composición total;

b) el contenido de lípidos proporciona del 10 al 50% de energía, preferiblemente de 20 a 40% de energía, más preferiblemente de 25 a 35% de energía de la composición total;

10 c) el contenido de carbohidratos digeribles proporciona 20 a 70% de energía, preferiblemente de 30 a 60% de energía, más preferiblemente 38 a 48% de energía de la composición total.

17. Composición nutricional que comprende

(a) al menos 18% de energía de la materia proteínica, en donde la materia proteínica comprende 10-50 en peso de la proteína de suero de leche con base en la materia proteínica total;

15 (b) al menos 12% en peso de la leucina, con base en la materia proteínica total;

(c) al menos 15% en peso de un ácido graso poliinsaturado ω -3 seleccionado del grupo de ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosatetraenoico y ácido docosapentaenoico, con base en el contenido total de lípidos.;

(d) un modulador inmunitario seleccionado del grupo de galactooligosacáridos y fructooligosacáridos;

20 en donde el contenido total de carbohidratos digerible asciende a 1-15% en peso con base en la materia seca total.

Figura 1

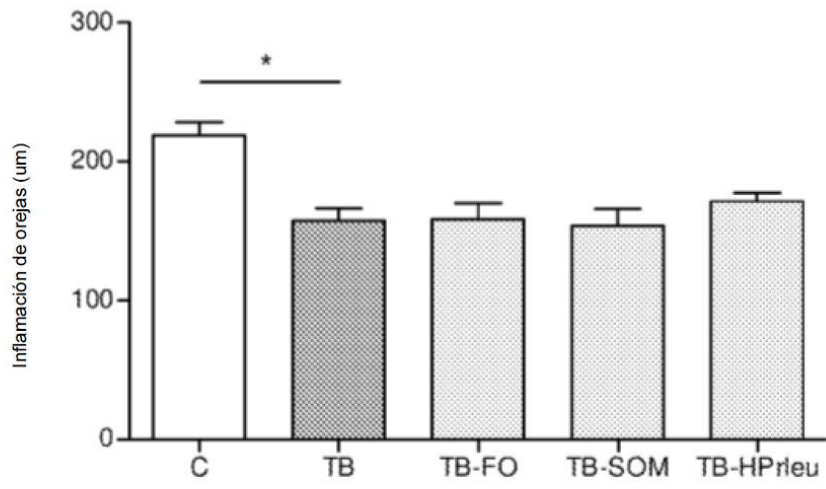


Figura 2

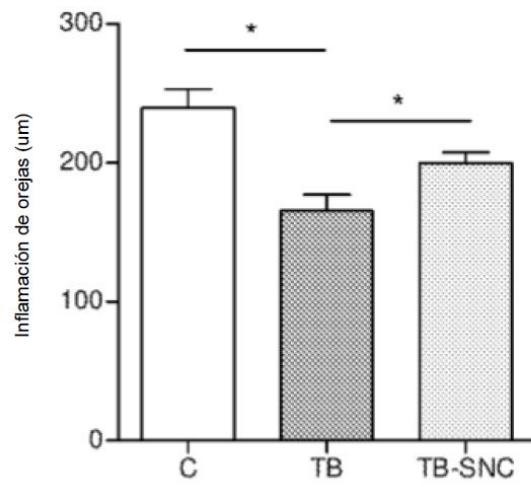


Figura 3

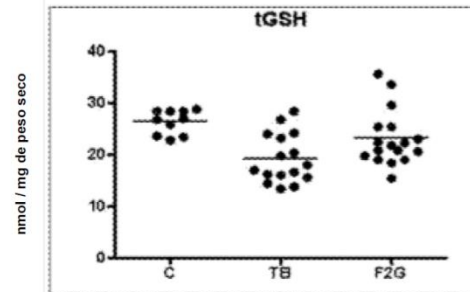
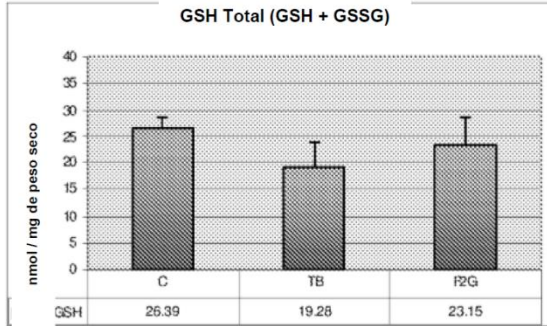


Figura 4.

