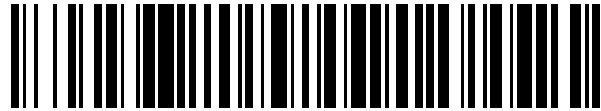


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 191**

51 Int. Cl.:

A61K 38/16 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2005** **E 05825242 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015** **EP 1972346**

54 Título: **Mezcla de proteínas y su utilización para preparar un producto destinado a la alimentación oral o enteral**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2016

73 Titular/es:

VEGENAT, S.A. (100.0%)
Ctra. Badajoz-Montijo Ex. 209-Km. 24.9
06184 Pueblonuevo del Guadiana, Badajoz, ES

72 Inventor/es:

GIL HERNÁNDEZ, ÁNGEL;
MARTÍNEZ DE VICTORIA MUÑOZ, EMILIO y
SAN ROMÁN PAÍS, PALOMA

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 584 191 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

Mezcla de proteínas y su utilización para preparar un producto destinado a la alimentación oral o enteral

La presente invención se refiere a una nueva mezcla de proteínas y a su
5 utilización para la preparación de un producto alimenticio destinado a la alimentación vía oral o enteral.

Bien sea en forma de administración oral o bien en forma de administración enteral, existe un gran número de colectivos sociales que requieren cubrir sus necesidades alimenticias con este tipo de productos nutritivos para evitar posibles
10 estados de malnutrición. Estos estados de malnutrición se dan con gran frecuencia en los ancianos, ya que, incluso no presentando ninguna patología específica que se asocie a la nutrición, en este colectivo se hacen patentes factores intrínsecamente relacionados con la misma, por ejemplo el descenso de las papilas gustativas, la falta de dentición que hace más complicada la
15 masticación, una menor secreción salival y una disminución del metabolismo, y con ello de la necesidad de alimentarse.

Este tipo de alimentación artificial se emplea igualmente en casos de patologías de diversa índole, por ejemplo en personas afectadas por accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson o de Alzheimer,
20 personas con cáncer de garganta y boca o con lesiones esofágicas, en general personas que presentan estados hipermetabólicos de variada etiología (quemaduras, traumas, cirugía), enfermedades crónicas o personas que han estado sometidas a periodos prolongados de ingesta reducida. Todas estas posibles situaciones han de tenerse en cuenta tanto en caso de hospitalización,
25 donde controlar la aportación de nutrientes resulta relativamente más fácil, como cuando se trata de atención domiciliaria, donde el paciente está a cargo del personal sanitario desplazado o de sus familiares o incluso de si mismo.

En el mercado existen diversos tipos de formulaciones para la nutrición vía oral o enteral, productos constituidos por una mezcla de nutrientes clasificados como
30 "productos dietéticos para usos nutricionales específicos" dentro del marco legal. Estos pueden consistir en fórmulas completas, que contienen la cantidad adecuada de todos y cada uno de los nutrientes necesarios para mantener un estado nutricional equilibrado, suplementos, que son incompletos y complementan

una dieta oral adecuada, y, por último, módulos, que contienen un nutriente específico. En caso de formulaciones de administración oral se añaden otras sustancias que mejoran la palatabilidad, por ejemplo sabores y aromatizantes. Son de especial importancia los productos de formulaciones completas, donde la fórmula nutritiva contiene proteínas, carbohidratos, grasas, fibra y micronutrientes tal como la gama de productos T-Diet® de la misma solicitante.

En US/2003/0104033, por ejemplo, se describen formulaciones líquidas de administración enteral constituidas por proteínas estabilizadas y caseinato, además de otros componentes, que mejoran la cremosidad de los preparados. En estas formulaciones las proteínas de origen vegetal presentes son derivadas de la soja. En el citado documento no se hace mención de los índices de eficacia proteica de la mezcla de proteínas empleada. En la literatura existen numerosos estudios que determinan cuáles son los requerimientos de aminoácidos indispensables para sujetos adultos en todo caso en relación a dietas tradicionales orales (véase por ejemplo Mahan LK, Stump SE (eds.) "Krause's food, nutrition and diet therapy", 11ª Ed. Saunders, Filadelfia, Pensilvania). En la evaluación de las características de las posibles dietas enterales a suministrar el factor más importante a considerar es el contenido proteico ya que, como es sabido, las proteínas son indispensables para el mantenimiento de la masa y la funcionalidad celular. La densidad calórica determina, además de las calorías que se aportan, la densidad de los diferentes nutrientes que componen la dieta, especialmente el aporte de líquidos.

La EP 626175 A2 describe una composición líquida para la administración enteral que contiene hidrolizados de proteína de soja.

La mezcla proteica descrita en la presente invención presenta unos índices de calidad proteica (índice de eficacia proteica) muy elevados y una gran digestibilidad haciendo que la facilidad de conversión de la mezcla proteica de la invención sea mayor cuando se compara con la de las proteínas de alta digestibilidad por excelencia.

Según el contenido proteico, los productos destinados a la nutrición enteral se clasifican en normoproteicos, hiperproteicos y especiales. En el primer caso, la proporción de proteínas es similar a la de una dieta equilibrada, constituyendo un 12-18% del valor calórico total y con una relación calórico-nitrogenada en torno a 120-150 kcal no proteicas/gr de nitrógeno. En el segundo caso, la proporción de

proteínas es superior al 18%, con una relación calórico-nitrogenada inferior a 120. Los productos especiales son aquellos voluntariamente desequilibrados para adaptarse a situaciones metabólicas específicas.

El objeto de la presente invención es, por tanto, una nueva mezcla proteica
5 basada en caseinato, proteína de guisante y proteínas séricas de leche enriquecidas con glicomacropéptido.

La mezcla proteica de la invención contiene caseinato (50%), proteína de guisante (25%) y proteínas séricas de leche (25%), éstas últimas enriquecidas con glicomacropéptido. Esta nueva mezcla proteica basada en caseinato, proteína de
10 guisante y proteínas séricas de leche enriquecidas con glicomacropéptido permite una singular composición de aminoácidos, muy similar a la de la proteína considerada nutricionalmente como patrón (proteínas de huevo). El perfil de aminoácidos se muestra en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1

Perfil de aminoácidos	por cada 100 g de proteínas
Alanina ALA	4,02
Arginina ARG	4,92
Ácido aspártico ASP	9,20
Cistina CYS	1,05
Ácido glutámico GLU	22,68
Glicina GLY	2,50
Histidina HIS	2,52
Isoleucina ILE	5,52
Leucina LEU	9,67
Lisina LYS	8,32
Metionina MET	2,47
Fenilalanina PHE	4,87
Prolina PRO	9,09
Serina SER	5,27
Treonina THR	4,85
Triptófano TRP	1,32
Tirosina TYR	4,57
Valina VAL	6,10
MET+Cisteína	3,52
PHE+Tirosina	9,44

La mezcla proteica de la invención presenta unos coeficientes de eficacia en crecimiento y otros parámetros de calidad biológica muy superiores a los de la proteína de referencia utilizada en los ensayos biológicos, tal como se desprende del ejemplo de realización que se describe posteriormente.

- 5 Esta nueva mezcla de proteínas provee de nitrógeno aminoacídico en cantidad y calidad suficiente y además, al incorporar glicomacropéptido y con ello ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico), el suministro del producto alimenticio de la invención presenta la ventaja de su naturaleza prebiótica, modulando la macrobiota intestinal mediante el incremento del número de bifidobacterias. La
10 proliferación de bifidobacterias tiene múltiples efectos beneficiosos entre los que cabe señalar la disminución del pH intestinal reduciendo o incluso inhibiendo el crecimiento de bacterias dañinas, la activación de los movimientos peristálticos y del sistema inmunológico.

15 El producto de la invención se describe más detalladamente en el siguiente ejemplo de realización.

Evaluación de la calidad nutritiva de la mezcla proteica de la invención y de sus formas de realización normoproteica e hiperproteica

La proteína utilizada en este ejemplo de realización es una combinación de proteína de origen animal (75%) y proteína de origen vegetal (25%), más
20 específicamente 50% de caseinato, 25% de proteínas séricas lácteas y 25% de proteína de guisante.

Metodología

Diseño experimental

25 El estudio se realizó en dos fases, la primera en el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada y la segunda en el Animalario de la misma institución. En la primera se evaluó la mezcla proteica de la invención y en la segunda un producto ya elaborado a dos concentraciones diferentes de proteínas (normoproteico e hiperproteico), liofilizado y adaptado a las necesidades de las ratas para cubrir sus requerimientos de nutrientes.

30 Cada experimento duró 10 días, 3 de adaptación de los animales a la dieta y a las condiciones ambientales y 7 de cuantificación de ingesta sólida, cambios en el peso y recolección de heces y orina para posterior análisis.

*Materiales y Métodos**Animales:*

En cada experimento se emplearon 20 ratas de la raza *Wistar* de 21 días de vida, 10 machos y 10 hembras, divididos en 2 grupos, cada uno de 5 hembras y 5 machos con un peso promedio entre 50 g y 52 g, suministrados por el Animalario de la Universidad de Granada.

Las ratas se colocaron en jaulas metabólicas individuales en una habitación a 23°C y con un fotoperíodo luz-oscuridad de 12 horas. La dieta y el agua fueron suministradas *ad libitum* diariamente.

La dieta fue realizada en el animalario de la Universidad de Granada de acuerdo con las recomendaciones del Instituto Americano de Nutrición (AIN), basándose en la dieta AIN-93G(Reeves, PG 1997) y haciendo los cambios necesarios cuando se modificaba algún nutriente para adaptarlo a los requerimientos de las ratas.

Composición de las dietas control y experimental del primer experimento

Componentes	Dietas (%)	
	Control	Experimental
Proteína	12 (caseína)	12*
Almidón de maíz	47.75	47.75
Almidón dextrinado	13.2	13.2
Sacarosa	10	10
Aceite de soja	7	7
Celulosa (fibra)	5	5
Complemento mineral AIN-93G-MX	3.5	3.5
Complemento vitamínico AIN-93-VX	1	1
L-cistina	0.18	0.18
Bitartrato de colina	0.25	0.25
Antioxidante (mg)	0.0014	0.0014

* Proteína problema: 50% Caseinato potásico, 25% proteínas séricas lácticas y 25% proteína de guisante.

Componentes de las dietas adaptadas a las necesidades de las ratas con los productos de nutrición enteral normoproteico e hiperproteico liofilizados

Componentes	Dietas (%)	
	Normoproteica	Hiperproteica
Producto liofilizado	68.97	56.07
Almidón de maíz	11.10	24
Sacarosa	10	10
Celulosa (fibra)	5	5
Complemento mineral AIN-93G-MX	3.5	3.5
Complemento vitamínico AIN-93-VX	1	1
L-cistina	0.18	0.18
Bitartrato de colina	0.25	0.25
Antioxidante (mg)	0.0014	0.0014

Tratamiento de las muestras:

- Las heces recolectadas se congelaron a -20°C, se liofilizaron y se molieron. La orina se recolectó en una solución de HCl al 5% con el indicador Xiro-Taxiro para evitar las pérdidas de nitrógeno.

Técnicas analíticas:

- La determinación de nitrógeno se realizó por el método Kjeldahl, utilizando 0,5 g de heces secas y molidas, 5 ml de orina y 0,5 g de dieta.

Índices Calculados:

Índice de Eficacia Proteica (PER): Es un índice que se utiliza para determinar la calidad proteica en función del aumento de peso del animal.

15

$$\text{PER} = \frac{\text{Incremento de peso}}{\text{Proteína ingerida}}$$

Coeficiente de Digestibilidad Aparente (CDA): La digestibilidad es una forma de medir el aprovechamiento de un alimento, la facilidad con la que es convertido por

el aparato digestivo en sustancias útiles al organismo. La digestibilidad aparente no incluye la excreción de materia fecal de origen endógeno.

$$CDA = \frac{NI - NHe}{NI} \times 100$$

Retención Porcentual R/A: La retención nos indica la utilización metabólica de los aminoácidos y es aparente cuando no se toma en cuenta la fracción de nutrientes de origen endógeno. Es la relación entre la proteína retenida y la absorbida.

$$R/A = \frac{\text{Retenido}}{\text{Absorbido}} \times 100$$

10

$$R/A = \frac{(NI - NHe) - (NOr)}{(NI - NHe)} \times 100$$

Relación Retenido Ingerido: Expresa el grado en que la proteína ingerida se incorpora a la economía humana, es la proteína consumida y retenida que es utilizada.

15

$$RI = \frac{\text{Retenido}}{\text{Ingerido}} \times 100$$

$$RI = \frac{(NI - NHe) - (NOr)}{NI} \times 100$$

Resultados

20 *Crecimiento, variación de peso y consumo de alimento:*

Los pesos de los animales al inicio y al final del primer experimento fueron respectivamente para la proteína experimental 58,52 g y 108,53 g y para el control 56,30 g y 108,37 g. En el segundo experimento, los grupos normoproteico e hiperproteico aumentaron desde 42,30 g y 41,30 g, hasta 93,5 g y 92,40 g, respectivamente.

25

Índices Estudiados:

En la tabla siguiente se muestra un resumen de los índices calculados para medir la calidad de la mezcla proteica estudiada.

5 Índice de Eficacia Proteica (PER), Coeficiente de Digestibilidad Aparente (ADC), Retención Porcentual (R/A) y Relación Retenido/Ingerido (R/I) de los cuatro grupos estudiados

Grupo	PER	ADC (%)	% R/A	% R/I
Control Proteína	3,88 ± 0,61	93,8 ± 1,15	84,00 ± 3,93	78,82 ± 4,41
Experimental	4,04 ± 0,29	93,91 ± 0,69	85,33 ± 4,51	80,14 ± 4,53
Normoproteica	3,35 ± 0,53	90,63 ± 0,77	76,13 ± 2,54	68,99 ± 2,03
Hiperproteica	2,85 ± 0,42	91,22 ± 0,68	75,21 ± 4,94	68,63 ± 4,82

Nota: promedio ± desviación estándar.

10 Resulta conveniente destacar que todos los valores del PER se encuentran por encima de 2,5 y en orden de mayor a menor tenemos el grupo experimental, el control, el normoproteico y el hiperproteico. El valor de 2,5 para el PER es el mínimo necesario considerado para las fórmulas lácteas para nutrición infantil por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica y, por similitud, para las dietas para nutrición enteral. Como se observa claramente, el coeficiente de digestibilidad aparente de la mezcla proteica de la invención (experimental) posee el valor más elevado, 93,91%, muy similar al grupo control 15 que tiene 93,8%. Los grupos hiperproteico y normoproteico presentan un valor de 91,22% y 90,63% respectivamente. En los casos de la Retención Porcentual y la Relación Proteína Retenida-Ingerida, se observa que su comportamiento es prácticamente similar. Los grupos experimental y control muy parecidos y con valores más elevados que los grupos hiperproteico y normoproteico, los cuales a 20 la vez poseen valores muy cercanos.

Discusión

Crecimiento, variación de peso y consumo de alimento:

El crecimiento de los animales fue en aumento en los cuatro grupos estudiados a lo largo del experimento, sin embargo la velocidad de crecimiento disminuyó en

los últimos dos días, sin afectar su desarrollo normal. El grupo que más aumentó de peso fue el experimental, lo cual nos indica que la dieta utilizada en comparación con la del grupo control es adecuada y de buena calidad para mantener el crecimiento de los animales.

- 5 El consumo de alimento se reflejó claramente en el crecimiento.

Índices Analizados:

El PER más elevado calculado por nosotros lo obtuvo la mezcla proteica experimental. Proll J y col. en 1998 y Ghulan S en 1997 reportan en estudios similares un PER para la caseína alto, pero menor que el obtenido por nosotros para la mezcla proteica de la invención. Van Dael P y col. (2005) y Silva y col. (2003), obtuvieron un PER para la caseína menor que el reportado por los autores anteriores y menor que el hallado por nosotros para el grupo con el PER más bajo (hiperproteico).

Vale la pena destacar que el consumo de nitrógeno entre el grupo control y el grupo experimental varió muy poco, sin embargo el PER del grupo experimental es más elevado, lo cual demuestra una mayor calidad de la mezcla proteica.

La digestibilidad del huevo, leche, carne y proteína aislada de soja es mayor de 95%, según lo indica Millward DJ y Jackson AA (2003), y la de los cereales, guisantes y arroz se encuentra entre 80% y 90%. Los valores de la dieta control (caseína) hallados por nosotros son de 93,8% y los de la mezcla proteica de la invención (experimental) son de 93,91%. Proll J y col. (1998) reportan una digestibilidad aparente para la caseína de 91,2% (menor que la reportada por nosotros para la proteína experimental) y una verdadera de 98,5%. Van Dael P y col. (2005) y Silva y col. (2003) reportan una digestibilidad verdadera para la caseína de 97% y 99,19% respectivamente.

Hallando valores de digestibilidad aparente cercanos a 94% y conociendo que al corregirla a verdadera aumenta, podemos decir que la facilidad de conversión de la proteína estudiada en el aparato digestivo es muy buena al compararla con las proteínas de alta digestibilidad por excelencia.

Las dietas normoproteica e hiperproteica obtuvieron digestibilidades menores que los dos grupos anteriores, probablemente debido a la pérdida sufrida por el tratamiento térmico, pero siempre por encima de 90%.

Tanto la retención porcentual (RP) como la relación retenido/Ingerido (R/I) son aparentes, ya que no toman en cuenta la proteína de origen endógeno. Sin embargo, a continuación se comentan algunos hallazgos en cuanto a Valor Biológico (VB) y Utilización Neta Proteica (NPU), los cuales son sus equivalentes pero no aparentes sino verdaderos.

Los valores reportados por nosotros de RP y R/I para la proteína experimental son mayores que los reportados por Van Dael P y col. en el 2005, para el Valor Biológico y la NPU de la caseína.

En una publicación de la FAO, (1981), que incluye una gran cantidad de ensayos, mencionan un VB promedio para la caseína de 79,7% y una NPU promedio de 72,1%, valores inferiores a los hallados por nosotros para la proteína experimental y un poco mayores que los de las dietas normo e hiperproteica. Con esto podemos decir que la efectividad de la proteína experimental ingerida y utilizada por el organismo es alta y adecuada para el crecimiento y desarrollo.

Es conveniente aclarar que las dietas control y experimental son dietas especialmente diseñadas para las ratas con todos sus componentes y con una palatabilidad aceptada por los animales. Las dietas normoproteica e hiperproteica son dietas hechas para humanos y adaptadas a los animales para cubrir sus requerimientos de nutrientes, sin embargo han pasado por procesos tecnológicos (mezclado, tratamiento térmico y liofilización) que modifican sobre todo las características organolépticas del alimento, por lo cual los cálculos de los índices para esos dos grupos pueden no haber alcanzado los del grupo experimental a pesar de poseer la misma mezcla proteica. Del estudio se puede concluir que la calidad de la mezcla proteica de la invención es excelente y adecuada para la nutrición enteral u oral.

Reivindicaciones

1. Mezcla de proteínas en un producto alimenticio destinado a la nutrición enteral u oral caracterizada porque contiene caseinato, proteína de guisante y proteínas séricas de leche y porque presenta el perfil de aminoácidos siguiente: Ala 4,02; Arg 4,92; Asp 9,20; Cys 1,05; Glu 22,68; Gly 2,50; His 2,52; Ile 5,52; Leu 9,67; Lis 8,32; Met 2,47; Phe 4,87; Pro 9,09; Ser 5,27; Thr 4,85; Trp 1,32; Tyr 4,57; Val 6,10; Met+cisteína 3,52; Phe+tirosina 9,44.
5
2. Mezcla proteica según la reivindicación 1 caracterizada porque contiene un 50% de caseinato, un 25% de proteínas séricas lácteas y un 25% de proteína de guisante.
10
3. Mezcla proteica según la reivindicación 1 caracterizada porque las proteínas séricas de leche contenidas están enriquecidas con glicomacropéptido.
- 15 4. Mezcla proteica según la reivindicación 1 caracterizada porque presenta un índice de eficacia proteica de $4,04 \pm 0,29$.
5. Producto alimenticio destinado a la nutrición enteral u oral caracterizado porque incluye una mezcla proteica según la reivindicación 1.
- 20 6. Utilización de una mezcla proteica según las reivindicaciones 1-4 en un producto destinado a la nutrición enteral u oral.