(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 673 195**

(51) Int. CI.:

A61K 38/02 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61K 36/81 (2006.01)
A61K 36/889 (2006.01)
A61K 36/48 (2006.01)
A23L 33/17 (2006.01)
A23L 33/18 (2006.01)
A23L 33/19 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2005 E 13152810 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2705849**

(54) Título: **Preparación para usar aspartato para regular los niveles de glucosa en la sangre**

(30) Prioridad:

19.07.2004 US 588793 P
19.07.2004 EP 04077100
20.08.2004 EP 04077359

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

HAGEMAN, ROBERT JOHAN JOSEPH

(74) Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

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

DESCRIPCIÓN

Preparación para usar aspartato para regular los niveles de glucosa en la sangre

Campo técnico de la invención

[0001] La invención se refiere a una preparación para usar proteína específica y/o fracciones de péptido con un contenido en aspartato alto para regular concentraciones de glucosa en plasma y aumentar la sensibilidad a la insulina en un mamífero.

Antecedentes de la invención

[0002] La hiperglicemia es un estado metabólico del cuerpo donde niveles de glucosa en sangre se aumentan en comparación con concentraciones normales en sangre de aproximadamente 3.9 - 6.1 mMol/l (70-110 mg por 100 ml). En momentos de inanición o después del consumo de altas cantidades de glucosa, estos valores de referencia tienden a estar fuera de este rango, pero el cuerpo mamífero tiene diferentes mecanismos disponibles para mantener la homeostasis de glucosa.

[0003] Las personas que sufren de niveles de glucosa altos excepcionalmente después del consumo de una fuente de glucosa se definen por padecer de una "respuesta de glucosa alta post-prandial" o por ser " intolerante a la glucosa". La intolerancia a la glucosa puede resultar en niveles de glucosa aumentados después de ayunar y está frecuentemente asociada a metabolismo incorrecto de la glucosa. Se pueden encontrar ejemplos importantes en personas que se diagnostican por padecer del denominado síndrome metabólico o síndrome X, obesidad y diferentes tipos de diabetes, como tipo I, tipo II y diabetes de gestación. También las personas que están bajo un alto estrés emocional y pacientes que han experimentado traumatismo severo, cirugía o que padecen de una enfermedad aguda, por ejemplo aquellos que se aceptan en las unidades de cuidados intensivos (ICU) en un hospital, demuestran una capacidad deficiente para controlar sus niveles de glucosa en sangre a niveles por debajo de 6.1 mMol/l, lo que es probablemente debido a la acción de hormonas de estrés como cortisol. Además de estos grupos, también las personas que tienen ciertos tipos de errores hereditarios en el metabolismo, por ejemplo personas que sufren acidemia propiónica, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica, deficiencia de tiolasa de coenzima de oxácido A o deficiencias en la actividad de otras tiolasas y personas que tienen un sistema metabólico subdesarrollado como bebés pequeños frecuentemente experimentan periodos con altos niveles de glucosa postprandial en la sangre.

[0004] Las respuestas de glucosa postprandial altas pueden llevar a una pluralidad de efectos negativos en la salud y función corporal, especialmente cuando ocurre en tiempos más largos o cuando se asocia con un aumento de los niveles de glucosa después de inanición. Los ejemplos de tales efectos negativos son problemas cardiovasculares, ambos en un nivel micro y macrovascular, problemas de visión deficiente, problemas renales, problemas neurológicos como neuropatía y degradación cognitiva, sensibilidad aumentada a infecciones como aquellas provocadas por levaduras, problemas metabólicos y efectos más agudos como poliuria y sensaciones de sed y hambre excesivas.

[0005] La insulina juega un papel crítico en el funcionamiento del cuerpo y en particular en el metabolismo de glucosa en el cuerpo. A diferencia de glucagón, la insulina aumenta la absorción de glucosa por células periféricas, como aquellas en el músculo esquelético, y tejido graso, y en el hígado, páncreas y músculo cardíaco, y esta reduce la gluconeogénesis hepática. La insulina se libera por el páncreas después del consumo de alimento, en particular de alimento que comprende una fuente de glucosa o proteína. La liberación de insulina se puede impartir cuando el páncreas ha sido seriamente dañado, por ejemplo durante la diabetes tipo I o pancreatitis. Esto después de algún tiempo supondrá problemas de salud severos, especialmente cuando se produce la liberación posprandial disminuida de insulina en combinación con una sensibilidad disminuida a insulina. La insulina que se libera luego no lleva a absorción aumentada de glucosa por las células, en particular por las células periféricas en el cuerpo como las células musculares. Esta se llama también "resistencia a la insulina".

[0006] Aparte de los diabéticos hay muchos otros grupos de personas que padecen de resistencia a la insulina, como muchas personas obesas y personas que padecen del síndrome metabólico. También después del traumatismo severo o cirugía y durante las etapas severas de diferentes enfermedades como cáncer y SIDA, frecuentemente se observa resistencia a la insulina neta. La resistencia a la insulina lleva a problemas de salud severos, especialmente a largo plazo y aumenta los riesgos de morbilidad y mortalidad en tales pacientes.

[0007] A pesar de niveles sistémicos altos de glucosa durante hiperglicemia, diferentes tejidos pueden todavía padecer de bajos niveles de glucosa intracelular. Para mantener homeostasis de energía intracelular, los lípidos o proteínas se usarán bajo tales condiciones como fuente de energía. En casos donde cantidades insuficientes de lípidos o proteínas son consumidas o en situaciones donde depósitos corporales de lípidos no son metabolizados debidamente, se produce el catabolismo de masa corporal magra. Durante la desnutrición de energía se pueden producir complicaciones severas, especialmente cuando la pérdida de masa corporal magra ha progresado. Por lo tanto, existe una necesidad de un producto nutricional que aumente la sensibilidad de insulina en personas desnutridas de energía, como aquellos pacientes que experimentan enfermedades severas, personas que son fuertemente obesas y/o en particular en el paciente diabético desnutrido.

[0008] Los neonatos y en particular bebés prematuros frecuentemente padecen de sistemas metabólicos subdesarrollados, que necesitan adaptarse en un corto periodo de tiempo a un régimen nutricional nuevo. Durante los primeros pocos días e incluso semanas se producen cambios espectaculares en su cuerpo por ejemplo con respecto a expresión de enzimas, capacidad de órgano por ejemplo del hígado, páncreas, intestino y riñones y contenido intestinal. Cuando las prácticas nutricionales no se adaptan a sus capacidades metabólicas, se pueden observar trastornos y enfermedades tales como niveles anormales altos o bajos de glucosa en la sangre.

[0009] En el mundo occidental, la prevalencia de obesidad y diabetes ha sido aumentada considerablemente en las últimas décadas e incluso los niños han llegado a ser susceptibles a estas enfermedades o trastornos.

[0010] Muchos métodos se han descrito en el estado de la técnica para encontrar productos nutricionales que prevengan que los niveles de glucosa en el plasma se vuelvan demasiado bajos pero al mismo tiempo disminuya la respuesta de glucosa posprandial y/o que reduzcan la resistencia a la insulina.

[0011] Se han desarrollado productos nutricionales que reducen la respuesta hiperglucémica después del consumo de los mismos. Por ejemplo, la respuesta de glucosa posprandial se reivindica para nivelarse mediante la inclusión de una fuente de carbohidrato lentamente digerible o el índice de digestión se disminue mediante la inclusión de fibras. También, la fuente de glucosa se puede sustituir por otro ingrediente que libera carbohidratos alternativos como fructosa, que no suponen directamente niveles de glucosa aumentados en la sangre después del consumo. Un ejemplo de esto se da en la WO-A-03/105882. Sin embargo, frecuentemente las propiedades metabólicas únicas y fisiológicas de glucosa no se encuentran adecuadamente y estos carbohidratos alternativos, especialmente fructosa se sospecha que tienen efectos secundarios no deseados, especialmente a altas dosificaciones, como causar diarrea, hiperuricemia, impartir almacenajes de energía hepática temporalmente y causando una respuesta inflamatoria.

[0012] Otro método en la técnica es adaptar la composición de proteína para aumentar la liberación de insulina. En particular, la fortificación con arginina, pero también leucina, glicina o fenilalanina ha sido propuesta para este propósito. El problema de resistencia a la insulina sin embargo no está resuelto por este método. La liberación de aún más insulina inocula el páncreas altamente estresado y así no parece ser un método muy eficaz. Además, se cree que la prevalencia de altos niveles de plasma de insulina durante periodos más largos de tiempo aumenta el riesgo de ser obeso y desarrollar resistencia a la insulina a una edad posterior. Esto es importante particularmente para pacientes que padecen de problemas con el páncreas y algunos problemas específicos con el hígado, tal como durante diabetes tipo I, pancreatitis, cirrosis y hepatitis.

[0013] Muchos productos nutricionales completos disponibles comercialmente para diabéticos tienen una fracción de proteína basada en caseína o soja. Una mejor respuesta a la glucosa postprandial se atribuye especialmente a productos basados en soja. Las desventajas de productos donde la fracción de proteína predominantemente se forma de soja es que el sabor de soja no es muy apreciado y también proporciona un perfil de aminoácido no óptimo para encontrar todos los requisitos, por ejemplo en la cantidad de aminoácidos esenciales, para personas que padecen de hiperglicemia, especialmente en caso de un paciente desnutrido que sufre de una masa corporal magra baja y que requiere un anabolismo fuerte durante un periodo de tiempo prolongado.

[0014] La US 6,706,697 divulga una composición diabética y de pérdida de peso formulada como polvo para la preparación de una bebida que comprende aproximadamente 15 % en peso de fructosa y 10 % en peso de inulina y donde la fracción de proteína de la bebida es una combinación aceptable organolépticamente más de aproximadamente 44 % en peso de proteína de soja aislada y 20 % en peso de proteína de leche aislada. La proteína de leche aislada se ha definido como una caseína soluble secada con spray y proteínas de suero de leche aisladas de leche desnatada fresca, donde la combinación de caseína y proteínas de suero de leche se obtiene de aislamiento simultáneo de todas las proteínas presentes en la leche, que producen una mezcla de caseína y suero de leche de 80:20, que proporcionan aproximadamente 8 % en peso de equivalentes de

aspartato. De forma desfavorable, el uso de altas cantidades de fructosa como se ha sugerido en la US 6,706,697 puede suponer los efectos secundarios no deseados anteriormente mencionados.

[0015] La US 2004/0043013 divulga una composición de agentes para terapia de desacoplamiento metabólico que comprende uno o más miembros de al menos 4 grupos de agentes. Los ejemplos 3-5 revelan preparaciones que son útiles en conseguir la pérdida de peso, tratamiento de hiperlipidemia y la inhibición de diabetes de tipo II, respectivamente. Estas preparaciones consisten en gran medida en ácido L-aspártico en combinación con creatina, piruvato y arginina, respectivamente. Estas preparaciones no proporcionan ningún aminoácido esencial y no se incluye ninguna fuente de glucosa equivalente. Además, la US 2004/0043013 enseña a consumir cantidades grandes de aminoácidos con los inconvenientes asociados. La creatina puede tener un efecto deletéreo en algunas enzimas de las vías de trans-sulfuración, el piruvato relativamente costoso se descompone fácilmente en fórmulas líquidas y por lo tanto no es un ingrediente atractivo para usar en nutriciones, y la arginina estimula fuertemente la liberación de insulina con los problemas asociados de someter a esfuerzos el páncreas y aumentar el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina.

[0016] La US 2003/118663 describe un método para tratar la diabetes que comprende la administración de una composición terapéutica que comprende la mezcla de los siguientes ingredientes: a) un material con proteínas seleccionado del grupo que consiste en: Mori Folium, soja y polvo de hígado bonito seco o bonito; b) un material que contiene polisacárido seleccionado del grupo que consiste en: Lycii Fructus y Mori Folium; y c) un portador seleccionado de levadura para disminuir eficazmente el nivel de azúcar en sangre de un paciente diabético.

[0017] La US 6,706,697 describe una composición nutricional diabética y pérdida de peso formulada como un polvo, dicha composición comprende: aproximadamente 44% en peso de proteína de soja aislada; aproximadamente 20% en peso de proteína de leche aislada; aproximadamente 15% en peso de fructosa; aproximadamente 10% en peso de inulina; aproximadamente 3% en peso de goma guar; aproximadamente 3% en peso de cloruro de potasio; aproximadamente 2% en peso de aromatizante; aproximadamente 1% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,3% cloruro sódico; aproximadamente 0,4% en peso de premezcla de vitamina/mineral; aproximadamente 0,3% en peso de D,L-metionina; aproximadamente 0,3% en peso de óxido de magnesio; aproximadamente 0,2% en peso de extracto de crema seca; aproximadamente 0,2% en peso de dióxido de silicio; y aproximadamente 0,2% en peso de acesulfamo de potasio.

[0018] La EP629350 describe hidrolizado de proteína de leche de vaca sustancialmente libre de proteínas alergénicas para inducir la tolerancia a la proteína de la leche de vaca en niños susceptibles de alergia a la leche de vaca y en la profilaxis de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 1 en niños susceptibles de tal enfermedad.

[0019] La WO01/37850 describe el tratamiento de la diabetes.

[0020] La WO2004/056207 describe el uso de hidrolizados de proteína de suero de leche para estimular la liberación de GLP-1 reduciendo así la hiperglucemia en la sangre.

[0021] Lavigne et al. "Cod and soy proteins compared with casein improve glucose tolerance and insulin sensitivity in rats" Am.Phys.Soc. Vol. 278(3) Part 1 (2000) E491-500 describe que la proteína de bacalao y soja mejoran la tolerancia a la glucosa en ayunas y la sensibilidad de insulina periférica en ratas.

[0022] Considerando la magnitud de los problemas de salud anteriormente mencionados y el índice de éxito bajo de las soluciones que han sido descritas en el estado de la técnica, existe la necesidad de preparaciones nutricionales o un régimen dietético, que sea fácil de cumplir, debido a sus propiedades organolépticas agradables, que encajan en la vida diaria normal y prácticas de alimentación/bebida, evita esfuerzos adicionales para el páncreas, incluso quizá alivia la tarea del páncreas, no tiene efectos secundarios no deseados y normaliza niveles sanguíneos de glucosa, especialmente después del consumo de alimento y aumenta la sensibilidad a la insulina.

Resumen de la invención

[0023] Se ha descubierto que cantidades altas de equivalentes de aspartato, especialmente en ausencia relativa de equivalentes de glutamato, aumentan la absorción de glucosa de células periféricas y mejoran la reacción del hígado en el consumo de glucosa dietética. Como resultado, la respuesta de glucosa postprandial se reduce al igual que la resistencia a la insulina del cuerpo del mamífero, y así condiciones diabéticas se pueden evitar eficazmente y tratar.

[0024] Según la invención la capacidad del mamífero para llenar glucosa de la sangre puede ventajosamente ser mejorada utilizando un alimento completo fortificado con equivalentes de aspartato o un suplemento rico en los

equivalentes de aspartato que se da simultáneamente con o incluso minutos hasta una hora antes del consumo de una comida que comprende glucosa. En cualquier caso, la nutrición rica en aspartato o producto farmacéutico tiene un efecto favorable en los niveles de glucosa en sangre de una persona que padece de hiperglicemia, en particular, hiperglicemia posprandial y post-cirugía y/o resistencia a la insulina. Se muestra en el ejemplo 7 que alimentos enriquecidos con aspartato y alimentos con una proporción alta de aspartato a glutamato nivelan los niveles de glucosa en sangre después de que la absorción del alimento que comprende glucosa se produzca más rápido.

[0025] Aunque el uso de aspartato- y fuentes que contienen glutamato, como por ejemplo soja para combatir algunos de los trastornos secundarios anteriormente mencionados relacionados con hiperglicemia y resistencia a la insulina se conocen en la técnica, este efecto nunca ha sido atribuido a aminoácidos individuales, menos aún aspartato y su proporción a glutamato.

[0026] Utilizando la invención, una composición nutricional se puede proporcionar a pacientes que sufren de hiperglicemia, en particular, hiperglicemia posprandial y post-cirugía y/o que sufren de resistencia a la insulina, que se enriquece con aspartato y/o de la cual la proporción en peso de aspartato a glutamato se elige para ser alta y donde el perfil de aminoácido (esencial) se puede adaptar para encontrar los requisitos de la condición de los pacientes y que tienen propiedades organolépticas aceptables.

[0027] Ahora se ha descubierto que un producto tal como el enseñado en la US 6,706,697, que contiene equivalentes de aspartato en una cantidad de como máximo un 10,4 % en peso, podría ser además enriquecido para conseguir éxito óptimo en el tratamiento y prevención de condiciones diabéticas.

[0028] Por lo tanto, con el presente conocimiento, por ejemplo, es posible combinar el contenido en aspartato alto favorable de soja con otras proteínas ricas en aspartato, dipéptidos y/o sales de aspartato para mejorar adicionalmente la absorción de glucosa y al mismo tiempo optimizar las propiedades organolépticas del producto y el contenido aminoácido al perfil del paciente. También es posible elegir una proteína a partir de una fuente además de la soja para desarrollar un producto para controlar la respuesta de glucosa postprandial, donde un contenido de aspartato alto, y preferiblemente también una alta proporción de aspartato a glutamato sirven como criterio de selección.

[0029] Así, es un objeto de la invención proporcionar una composición farmacéutica o nutricional para regular concentraciones de glucosa en sangre y/o aumentar la sensibilidad a la insulina en un mamífero, donde la composición nutricional o farmacéutica contiene una fracción de proteína que comprende 12.0 - 40 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso de la fracción de proteína, donde la fracción de proteína comprende proteína de soja y proteína de suero de leche enriquecida con alfa-lactalbumina. Preferiblemente, la fracción de proteína comprende además equivalentes de glutamato en una proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glutamato (asp: glu) entre 0.41:1 y 5:1.

[0030] Así, otro objeto de la invención es proporcionar una composición nutricional con una fracción de proteína que comprenda 12.0 - 40 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso de la fracción de proteína, donde la fracción de proteína comprende proteína de soja y proteína de suero de leche enriquecida con alfa-lactalbúmina. Más preferiblemente, la fracción de proteína comprende además equivalentes de glutamato, donde la proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glutamato es 0.41:1 - 5:1, más preferiblemente menos de 2:1.

[0031] También se describe una composición nutricional o farmacéutica para regular concentraciones de glucosa en sangre y/o aumentar la sensibilidad a la insulina en un mamífero, donde la composición nutricional o farmacéutica comprende al menos una fracción de proteína con una proporción en peso alto de equivalentes de aspartato a equivalentes de glutamato de 0.41:1 - 5:1, preferiblemente entre 0.58:1 - 2:1.

[0032] Preferiblemente la composición nutricional o farmacéutica que comprende los equivalentes de aspartato se administra simultáneamente con o como mucho 60 minutos antes de una comida que comprende equivalentes de glucosa.

[0033] Es un objeto adicional de la invención proporcionar un método para regular concentraciones de glucosa en sangre y/o aumentar la sensibilidad de insulina en un mamífero en necesidad de la misma, especialmente para tratar y evitar diabetes e hiperglicemia, en particular hiperglicemia postprandial y post-cirugía y/o resistencia a la insulina, el método comprende la administración de la composición nutricional o farmacéutica de la invención a dicho mamífero.

Descripción detallada de la invención

Aspartato, glutamato

[0034] El ácido aspártico de aminoácidos, asparagina y ácido glutámico y glutamina se consideran como aminoácidos no esenciales en mamíferos, ya que el cuerpo de mamífero tiene una capacidad metabólica para sintetizar estos aminoácidos cuando es necesario. El isómero activo fisiológico es la forma L y los aminoácidos endógenos están típicamente en equilibrio con su oxaloacetato de análogos de la cetona (para aspartato) y alfa-cetoglutárico (para glutamato). La asparagina y glutamina se pueden hidrolizar en el cuerpo a respectivamente aspartato y glutamato bajo la liberación de un grupo de amoníaco vía la interacción con las enzimas de asparaginasa y glutaminasa, respectivamente. El aspartato y glutamato son a veces considerados como neurotoxinas.

[0035] Durante la aplicación de métodos de análisis estándar para los contenidos de aminoácido, asparagina y glutamina son hidrolizados fácilmente, que es por lo que frecuentemente en las composiciones de aminoácido de proteínas no se proporciona ninguna cantidad separada de asparagina, pero en cambio se da una cantidad para la suma de asparagina y aspartato. Lo mismo se aplica a glutamina.

[0036] Con motivo de este documento, "equivalentes de aspartato" se definen como componentes que son capaces de liberar ácido aspártico en el cuerpo, bien directamente o después de la digestión, absorción y conversión metabólica por el hígado en situaciones donde el equivalente ha sido consumido por vía oral o enteralmente, por ejemplo vía alimentación por sonda. Los ejemplos de equivalentes de aspartato son proteínas o péptidos que comprenden ácido L-aspártico y/o L-asparraguina, aminoácidos libres, bien sintetizados o extraídos de materiales naturales, formas de sal de los aminoácidos libres, por ejemplo sales con iones metálicos como sodio, potasio, zinc, calcio, magnesio o con otros compuestos como otros aminoácidos, carnitina, taurina o compuestos de amonio cuaternario tipo colina o betaína, las formas esterificadas de los aminoácidos, como aquellos compuestos que comprenden una fracción de acilo limitados a una de las fracciones de ácido carboxílico o ésteres resultantes de moléculas orgánicas como ácido pirúvico, y derivados de los aminoácidos libres donde un alquilo o grupo de acilo ha sido fijado al átomo de nitrógeno primario. Así, equivalentes de aspartato comprenden cualquier compuesto con la fórmula R^1-NH-CH(COR_2)-[CH_2]$_n$-CO-OR_3 o R^1-NH-CH(COR^2)-[CH_2]$_n$-CO-NHR^3, donde n = 1, R^1 es H, alquilo (sustituido), o acilo (con peptidil C), R^2 es OH, OR^3, NHR^3 o peptidil N y R^3 es H, alquilo (sustituido) o acilo, al igual que las sales de anión y de catión y zwitteriones. Lo mismo se aplica a equivalentes de glutamato, con la excepción de n = 2. Los péptidos son preferiblemente obtenidos por hidrólisis de proteína intacta. Los ceto análogos de oxaloacetato y sus derivados son formas menos adecuadas para inclusión en un producto nutricional debido a (tratamiento) tecnológico y problemas de estabilidad que pueden surgir.

[0037] Las dosificaciones se dan en gramos de ácido L-aspártico. Las dosificaciones equivalentes de componentes alternativos se pueden calcular usando la misma cantidad molar y corrigiendo el peso molecular del componente alternativo. En los cálculos, los residuos en péptidos y proteínas se corrigen para la falta de una molécula de agua en la cadena de aminoácidos. Todos los equivalentes contribuyen al peso total en su forma completa, es decir, hidrolizada, con la molécula de agua.

[0038] "Equivalentes a glutamato" se definen de una manera similar en cuanto a los equivalentes de aspartato. Estos incluyen proteínas o péptidos que comprenden ácido de L-glutámico y/o L-glutamina, glutamato libre y aminoácidos de glutamina, bien sintetizados o extraídos de materiales naturales, formas de sal de los aminoácidos libres, etc. N acetil glutamina y n acetil glutamato también son formas adecuadas. En toda la descripción y reivindicaciones se dan dosificaciones en gramos de L-glutamina, los equivalentes corregidos para la molécula carente de agua en el caso de péptido y constituyentes de proteína.

[0039] Las cantidades de aspartato y equivalentes de glutamato se calculan basándose en la composición nutricional total o farmacéutica. En el caso de la composición que consiste en partes diferentes, las cantidades de aquellas equivalentes en las partes diferentes deben ser adicionadas.

[0040] En todo este documento, "equivalentes de aspartato libres" o "equivalentes de glutamato libres" se entiende que comprenden aspartato, asparagina, glutamato y glutamina, su ácido libre al igual que sus formas aniónicas y sales, tales como sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo, sales amónicas, sales amónicas sustituidas y especies zwitteriónicas; los ácidos son indiferentemente referidos por su nombre ácido o sus nombres aniónicos, por ejemplo ácido aspártico o aspartato y ácido glutámico o glutamato, respectivamente. Los equivalentes de aspartato libres y equivalentes de glutamato libres también incluyen dipéptidos que contienen al menos una molécula de aspartato y glutamato, respectivamente. Los dipéptidos sirven como una fuente de aspartato y glutamato, y no deberían tener una acción biológica independiente en el rango de concentración donde estos se usan.

[0041] Sin embargo, se prefiere usar ácido L-aspártico o sus derivados en vez de L-asparragina o sus derivados para prevenir la producción de productos derivados no deseados durante el tratamiento, en particular cuando los equivalentes de aspartato se incluyen en la forma libre, es decir, no como oligo o polipéptido. Las formas adecuadas de ácido L-aspártico son sales con metales como sodio, potasio, calcio, zinc y magnesio o con aminoácidos como L-lisina y L-histidina.

[0042] La cantidad de sales de aspartato no se permite que exceda el 9 % en peso, preferiblemente menos del 6 % en peso de la preparación nutricional y en particular la cantidad de cada sal de aspartato individual no debería exceder el 4.8 % en peso en el caso de que la fracción de proteína se administre a un paciente en una forma líquida, para evitar desequilibrios de electrolito. Por ejemplo, la cantidad de potasio será típicamente menos del 400, preferiblemente 50 - 250 y de la forma más preferible 100 - 180 mg por 100 ml. La cantidad de magnesio será típicamente menos del 200 mg, preferiblemente 10-120 y más preferiblemente 12-80 mg por 100 ml. También dipéptidos que comprenden una o más fracciones de ácido aspártico son adecuados, aunque no formas de realización preferidas. Nuevamente una fuente alternativa es extractos de planta tipo extractos de azúcar de caña, especialmente aquellos que son ricos en aspartato y betaína o extractos de patata. Al menos por hidrólisis parcial, la fracción de aspartato se vuelve disponible más rápidamente al paciente.

[0043] La fracción de proteína comprende 12.0 - 40 % en peso y de la forma más preferible 12.5 - 36 % en peso, en particular 12.8 - 30 % en peso más en particular menos del 25 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso de la fracción de proteína. Una fracción de proteína que contiene más del 13.0 % en peso, o aún más de 14.0 % en peso de equivalentes de aspartato es particularmente preferida.

[0044] Una fracción de proteína según la invención preferiblemente comprende una fracción de aspartato que se digiere y absorbe rápidamente, y por lo tanto está disponible en el cuerpo. Esta se puede conseguir mediante la inclusión de al menos parte de los equivalentes de aspartato en una forma que pasa al estómago rápidamente y no supone demandas grandes de actividad de enzimas digestivas como pepsina, tripsina y quimiotripsina. En una forma de realización, así se prefiere que al menos una parte, preferiblemente al menos 0.2 % en peso, más preferiblemente al menos 0.5 % en peso, aún más preferiblemente al menos 0.7 % en peso y de la forma más preferible al menos 1.0 % en peso, en particular al menos 1.5 % en peso de los equivalentes de aspartato sean sintéticos o aminoácidos aislados y/o sales o ésteres de los mismos, y/o dipéptidos que contienen al menos una molécula de equivalentes de aspartato.

[0045] Además, la fracción de proteína de la invención preferiblemente comprende 0.2 - 30 % en peso de equivalentes de glutamato, preferiblemente en una cantidad de 2.0 - 25.0 % en peso, más preferiblemente 4.0 - 22.0 % en peso, incluso más preferiblemente 5.0 - 22.0 % en peso y de la forma más preferible 8.0 - 21.0 % en peso, en particular 10.0 - 20.5 % en peso, basado en el peso de la fracción de proteína. A veces una fracción de proteína que contiene 12.0 - 18 % en peso de equivalentes de glutamato se prefiere.

[0046] Una proporción en peso relativamente alto de equivalentes de aspartato (asp) a equivalentes de glutamato (glu) tiene un efecto beneficioso según la invención. Especialmente en productos para infantes jóvenes y bebés, la proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glutamato es de gran importancia. Por lo tanto, la fracción de proteína tiene una proporción en peso de asp:glu de entre 0.41:1 y 5:1, preferiblemente entre 0.45:1 y 4:1, más preferiblemente entre 0.50:1 y 3:1, en particular entre 0.53:1 y 2:1. En otra forma de realización, especialmente para aquellos casos donde el producto consiste en gran medida en proteínas basadas en soja, preferiblemente más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 60 % en peso, de la forma más preferible más del 70 % en peso de la fracción de proteína, se prefiere incluso una proporción en peso más alta asp:glu. Luego la fracción de proteína tiene preferiblemente una proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glutamato que es preferiblemente entre 0:58:1 y 2:1, preferiblemente en el rango de 0.59:1 - 1.8:1, más preferiblemente 0.60:1 - 1.6:1, incluso más preferiblemente 0.62 - 1.4:1 y de la forma más preferible en el rango de 0.70:1 - 1.2:1.

[0047] Obviamente se obtienen mejores resultados cuando se amplía la extensión en la se cumplen los criterios establecidos en el producto según la invención. En particular, esto es real para la composición de aminoácido total y la inclusión de una fuente de equivalentes de aspartato que está disponible más rápidamente para el consumidor del producto en comparación con la fracción de glucosa.

Fracción de proteína; perfil de aminoácido

[0048] "Fracción de proteína", como se usa en toda la descripción y reivindicaciones, se define por ser la suma de todas las proteínas, péptidos y aminoácidos en el producto, y con proteína se entiende también proteína aislada, concentrada y/o hidrolizada. La fracción de proteína es eficaz cuando reúne los criterios siguientes:

Además de las condiciones en las cantidades de aspartato y equivalentes de glutamato, la cantidad de aminoácidos esenciales en la fracción de proteína, tal como metionina, aminoácidos de valina de cadena ramificada, leucina e isoleucina, y además lisina, tirosina, fenilalanina, histidina, treonina y triptófano, que estará disponible para el organismo del mamífero después de la digestión de la fracción de proteína debería proporcionar suficientes cantidades para asegurar el anabolismo y funcionamiento apropiado del cuerpo.

[0049] En particular, se ha descubierto que las cantidades de L-metionina y L-lisina pero también L-leucina son críticas. Salvo en el caso donde el paciente padece de crecimiento tumoral, la cantidad de L-metionina es preferiblemente 1.5 - 4 % en peso y más preferiblemente 1.7 - 3.3 % en peso de la fracción de proteína. Luego, la suma de la cantidad de L-metionina y L-cisteína en la fracción de proteína está preferiblemente por encima de 2.7 % en peso, más preferiblemente por encima de 2.9 % en peso y más preferiblemente 3.5 - 8 % en peso de la fracción de proteína. En el caso de que un paciente que sufre de resistencia a la insulina neta y/o hiperglicemia también padezca de crecimiento tumoral, se prefiere que la fracción de proteína no se suplemente con L-metionina.

[0050] Los pacientes que sufren de acidemia propiónica no toleran altas cantidades de isoleucina, valina, metionina y treonina que catabolizan ácido propiónico en la dieta. Con el producto de la invención, la cantidad que se tolera puede ser aumentada. La cantidad total de estos aminoácidos en la fracción de proteína está por lo tanto por encima de 10, preferiblemente 12 - 30, más preferiblemente 16 - 26 % en peso de la fracción de proteína. El mismo criterio se sostiene para productos que se usan por personas que padecen de aciduria metilmalónica.

[0051] La cantidad de L-lisina es preferiblemente 5.5 - 15, más preferiblemente 6.6 - 12 y de la forma más preferible 7.1-11 % en peso de la fracción de proteína. Sin embargo, si se administra a personas que sufren de acidemia glutárica, las cantidades de lisina deben estar por debajo del 7 % en peso, preferiblemente 5.5 - 6.9 % en peso de la fracción de proteína. En este caso, los niveles de triptófano deberían estar por debajo de 1.7, preferiblemente 1.3 - 1.6 % en peso de la fracción de proteína.

[0052] Para evitar una liberación grande de insulina en la administración, las concentraciones de arginina, glicina y fenilalanina en la fracción de proteína deben ser relativamente bajas.

[0053] La cantidad de arginina es preferiblemente menos del 7.9 % en peso, más preferiblemente menos del 7.8 % en peso, aún más preferiblemente menos del 7.0 % en peso y de la forma más preferible menos del 6.0 % en peso de la fracción de proteína. La proporción de L-arginina a L-lisina en el producto será típicamente 0.4:1 - 1.43:1, preferiblemente 0.5:1 - 1.40:1 y especialmente en productos para ser administrada a infantes jóvenes la proporción es preferiblemente 1:1 - 1.40:1. La proporción de equivalentes de aspartato a L-arginina en el producto es preferiblemente superior a 1.4, más preferiblemente 1.5 - 5, muchos preferiblemente 1.6 - 3.0 para conseguir el efecto máximo y un perfil de aminoácido equilibrado.

[0054] La cantidad de L-glicina es preferiblemente superior a 3.5, preferiblemente entre 3.6 y 4.5 % en peso y más preferiblemente menos del 4.2 % en peso de la fracción de proteína. La proporción en peso de Asp/Gly está preferiblemente en el rango de 2.8:1 - 100:1 y que de Asp/Phe en el rango 2.4:1 - 100:1. En particular, la cantidad de L-serina debe exceder la cantidad de L-glicina por al menos un factor 1.5. Preferiblemente, la proporción L-serina/L-glicina es mayor que 2.0:1 y más preferiblemente al menos 2.3:1. Esta se puede conseguir añadiendo proteínas que comprenden una cantidad de L-serina con respecto a L-glicina y/o añadiendo L-serina sintética o dipéptidos que comprenden L-serina.

[0055] La cantidad de L-fenilalanina es preferiblemente inferior a 5.6 % en peso y más preferiblemente menos del 5.3 % en peso de la fracción de proteína. El aspartamo es una fuente inapropiada de aspartato, también debido a su dulzor extremo.

[0056] La cantidad de leucina en la fracción de proteína de los productos según la invención es 7.7 - 13 % en peso. Las personas que padecen de niveles de acidemia isovalérica deseados de leucina por debajo de 10 % en peso, preferiblemente por debajo de 9.0 % en peso. Para personas que están infradesarrolladas y/o tienen funciones metabólicas impartidas como infantes jóvenes, infantes prematuros y personas que tienen una función de hígado impartido severamente, la proporción en peso de aspartato con respecto a leucina está preferiblemente en el rango de 0.85:1 - 1.5:1, más preferiblemente 0.88:1 - 1.4:1, incluso más preferiblemente 0.9:1 - 1.1:1 y más preferiblemente en el rango de valor de 0.95:1 - 1.04:1. Para tener la cantidad de aspartato y leucina en equilibrio se recomienda incluir parte de la cantidad de leucina como alfa cetoisocaproato. Este componente es un contraión excelente para componentes como aminoácidos u ornitina o betaína en cuanto a efectividad y sabor.

[0057] Se prefiere especialmente usar una fracción de proteína que satisfaga el nivel de equivalentes de aspartato según la invención en la preparación de un producto para el tratamiento de trastornos metabólicos, donde la fracción de proteína comprende además uno de: a) 7.7 - 19 % en peso de la suma de todos los aminoácidos de cadena ramificada; b) 7.7 - 9.0 % en peso de leucina y 3.6 - 4.5 % en peso de glicina; c) 16 - 26 % en peso de la suma de isoleucina, metionina, valina y treonina; y d) 5.5 - 6.9 % en peso de lisina y 1.3 - 1.6 % en peso de triptófano, donde los números se basan en el peso de la fracción de proteína.

[0058] La cantidad de L-histidina es preferiblemente 2.3 - 4 y más preferiblemente 2.5 - 3.2 % en peso de la fracción de proteína. La cantidad de alanina en la fracción de proteína será típicamente 4.8 - 8, preferiblemente 5.1 - 7.5 y más preferiblemente 5.3 - 7.0 % en peso.

[0059] Las moléculas orgánicas que comprenden un grupo de guanidino pueden ser beneficiosamente incluidas en el producto. Sin embargo, se recomienda no incluir arginina libre o sus equivalentes como sales o péptidos pequeños que comprenden L-arginina. En cambio, las cantidades bajas de acetato de guanidino o 3-guanidino-propionato pueden ser incluidas, por ejemplo en cantidades por debajo de 2 g por dosis diaria y preferiblemente en cantidades de 0.1 - 1 g por dosis diaria. En un producto líquido 3-guanidino-propionato es una fuente excelente y su concentración será típicamente 0.005-0.05 % en peso. Por lo tanto, se prefiere incluir ninguna cantidad o cantidades relativamente bajas tales que la proporción en peso de equivalentes de creatina/aspartato en la fracción de proteína sea inferior a 0.2:1, preferiblemente incluso menos del 0.1:1, incluso más preferiblemente menos del 0.5:1 para evitar el efecto deletéreo potencial de creatina en algunas enzimas de las vías de transulfuración. Es importante que el producto tiene que actuar en algunos efectos secundarios de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina como algunos trastornos vasculares como hipertensión y disfunción eréctil.

[0060] Como una fuente de L-metionina sintética de metionina, las sales derivadas, por ejemplo aquellas con metales alcalinos, calcio, magnesio, zinc o ácidos orgánicos como ácido cítrico o ácido málico o aminoácidos como ácido aspártico pueden ser usados. Se prefiere usar una forma que gust emás que la L-metionina sintética. Las formas adecuadas son metionina acilada, por ejemplo la metionina de n-acetilo como ha sido descrita en la EP 0758852 y US 1560000, y los análogos de metionina como se han descrito en la US 5,430,064. Una pequeña cantidad de la metionina puede adecuadamente ser adicionada como complejo de metionina de zinc. Para evitar que la dosis total de zinc exceda 100 mg al día la cantidad de metionina de zinc debería estar por debajo de 1 % en peso de la fracción de proteína.

Ejemplos de realización

[0061] La preparación nutricional o farmacéutica comprende una fracción de proteína que comprende 12.0 - 40 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso de la fracción de proteína, donde la fracción de proteína comprende proteína de soja y proteína de suero de leche enriquecida con alfa-lactalbumina.

[0062] La preparación comprende al menos dichas dos proteínas. Para encontrar todo este criterio nutricional al mismo tiempo, parece que una combinación de una proteína de origen vegetal y una de origen animal es más adecuada. Además, parece que de esta manera el sabor resultante a la fuente de proteína es mucho mejor que cuando se usan proteínas que solo consisten en proteína de origen vegetal. El uso de la combinación de una proteína de origen vegetal y una de origen animal también permite la disponibilidad rápida de los equivalentes de aspartato, especialmente en el caso donde al menos una de las proteínas es hidrolizada parcialmente. Si una proteína es parcialmente hidrolizada, se prefiere que sea la proteína de origen vegetal, especialmente en caso de una formulación líquida, mientras que la proteína de origen de animal puede ser no hidrolizada o poco hidrolizada para aumentar la solubilidad de la proteína y para obtener un líquido que es estable también durante el tratamiento, en particular durante el calentamiento. El grado de hidrólisis es luego preferiblemente 5 - 70%, más preferiblemente 8 - 60%, muy preferiblemente 11 - 50 %. La proporción en peso entre la proteína de origen de planta y la proteína de origen de animal es preferiblemente entre 4:1 y 1:4, más preferiblemente entre 3:1 y 1:3, de la forma más preferible entre 2:1 y 1:2.

[0063] La tabla 1 proporciona algunos datos comparables que clarifican las diferencias entre la composición de proteína según la invención y proteínas individuales conocidas en la técnica.

Tabla 1: composición de aminoácido de constituyentes comúnes (% en peso de fracción de proteína)

	Soja	suero de leche[#]	EWP[#]	leche[#]	Caseína	Guisante	Patata	Invención	invención (opcional)
aspartato eq.	11.8	10.4	9.9	8.0	7.8	8.4-11[$]	21		12.0-40.0
glutamato eq.	20.5	18.2	**15.3**	22.7	25.0	15.1	22.5		0.2-30

Peso proporción asp/glu	0.57	0.57	0.64	0.35	0.31	0.55-0.73	0.93	0.41-5	
L-lisina	5.6	9.2	6.5	8.8	10.2	9.3	6.4		5.5-15
L-metionina	1.6	1.9	4.3	2.7	3.3	1.5	1.5		1.5-4
L-arginina	7.8	3.0	6.2	3.6	4.0	16	5.9		1.0-7.9
L-glicina	4.4	1.9	4.7	2.1	2.0	2.6	5.9		1.0-4.5
L-fenilalanina	5.5	3.2	6.9	5.1	5.6	6.1	4.9		3.2-5.6
L-histidina	2.5	1.6	2.3	3.0	3.2	3.4	2.0		2.3-4
L-leucina	7.7	10.4	8.4	10.2	10.5	7.5	5.7		7.7-13

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

[0064] Cuando la composición de aminoácidos óptima, como se describe en la Tabla 1, se aplica a productos para personas que padecen de un transtorno metabólico hereditario, es importante que el resto de los aminoácidos presentes en el producto cumplan con la demandas nutricionales específicas de este tipo particular de paciente. Por ejemplo, si el producto lo utilixa una persona que sufre la enfermedad de la orina de jarabe de arce, el producto debe contener bajas cantidades de aminoácidos de cadena ramificada, p. ej. menos del 20% en peso de la proteína, p. ej. 7.7-19%.

[0065] Varios materiales crudos se pueden usar efectivamente en la fracción de proteína, según la invención. Suero de leche, soja, lupino, patata, carne, hígado, pescado, habichuelas blancas, haba de lima, lenteja, guandú, otras especies de guisante, tales como guisante amarillo canadiense, frijol negro comprenden niveles relativamente altos de proteínas que son relativamente ricas en aspartato en comparación con equivalentes de glutamato. Fracciones de suero de leche específicas de la leche de todos los mamíferos, en particular, de vaca, búfala, yegua, cabra, oveja y camello se pueden usar en la medida en que reúnan los criterios arriba mencionados. Por razones prácticas y por su composición de aminoácido beneficiosa, el suero de leche de leche de vaca es particularmente adecuado como material inicial en la mayoría de los casos, por ejemplo, suero de leche dulce que resulta después de la elaboración del queso o suero de leche ácido. El último es una fuente muy adecuada debido a la ausencia de glicomacropéptido.

[0066] El suero de leche crudo de leche de vaca comprende proteínas numerosas como beta-lactoglobulina, inmunoglobulinas, lactoferrina, albúmina de suero bovino, alfa-lactalbumina y muchas otras. La alfa-lactalbumina pura pero también fracciones de suero de leche que comprenden más del 20% de la suma de estas proteínas y preferiblemente entre 30-90 % en peso y de la forma más preferible 33-70 % en peso pueden beneficiosamente ser usadas con motivo de la invención. La fracción de proteína comprende proteínas enriquecidas con α-lactalbumina de suero de leche con un contenido de equivalentes de aspartato de al menos 12 % en peso y una proporción asp:glu de al menos 0.58, como se ha ejemplificado en la tabla 2.

Tabla 2: Ejemplos de la composición de aminoácido de dos fracciones de suero de leche adecuadas de leche de vaca para usar en los productos según la invención

	LP$	a-suero de leche#
equivalentes de aspartato	12.3	13- 13.5
equivalentes de glutamato	21.2	16.2
proporción en peso asp:glu	0.58	0.80-0.83
L-lisina	10.7	9-10.1
L-metionina	2.4	1.6
L-arginina	3.0	1.8
L-glicina	2.2	2.1
L-fenilalanina	3.7	3.3-3.8
L-histidina	1.6	2.4
L-leucina	11.8	12.1

suero de leche de una fracción de suero de leche específica aislada de leche de vaca y que se enriquece con alfa lactoalbúmina;
$LP representa una fracción de suero de leche disponible comercialmente que se enriquece con alfa-lactalbumina.

[0067] La proteína de patata es una forma muy adecuada de aspartato disponible rápidamente e hidrólisis como tal no se requiere cuando se incluye en productos secos. Sin embargo en productos líquidos debe ser hidrolizada para aumentar su solubilidad. Lo mismo se aplica a proteínas que son fácilmente digeridas, como productos de

carne en productos nutricionales sin grasa. La carne o proteínas de hígado tal como los que tienen un contenido equivalente de aspartato entre 8.5 y 11 % en peso y una proporción asp:glu entre 0.55 y 0.9 son muy adecuados.

[0068] Varios de los constituyentes crudos que comprenden una fracción de proteína que satisface los requisitos de la invención son ricos en factores antinutricionales como hemaglutinina, ácido fítico, taninos, flavonoides e inhibidores de proteasa. La cantidad de estos componentes en las fracciones de proteína deberían preferiblemente ser muy bajas, lo que se puede conseguir aplicando prácticas de aislamiento adecuadas bien solas o en combinación con tratamiento térmico (así llamado "tostado") como se describe en la técnica. Para asegurar que una fuente de aspartato disponible rápidamente se incluya en el producto es importante que la cantidad de inhibidores de proteasa sea baja, en particular cuando las proteínas intactas o proteínas hidrolizadas ligeramente se han incluido como equivalentes de aspartato. La cantidad de inhibidores de proteasa puede por ejemplo ser cuantificada como actividad de inhibidor de tripsina restante (TIA) o como concentración de inhibidores de Bowman-Birk usando métodos conocidos en la técnica. Los niveles típicos están por debajo de 0.12 g, preferiblemente por debajo de 0.06 g, más preferiblemente por debajo de 0.02 g y de la forma más preferible por debajo de 0.007 g por kg de la fracción de proteína. En particular, el nivel de inhibidores de quimotripsina debería estar por debajo de 0.01, preferiblemente por debajo de 0.004 por kg de la fracción de proteína. La cantidad de aislados de proteína de soja tratada adecuadamente es 1-6 TIA por g de la fracción de proteína.

[0069] Mediante la mezcla de diferentes de las fracciones de proteína de los constituyentes tal y como se menciona un perfil de aminoácido se puede obtener que cumple los criterios como conjunto según la invención para una nutrición completa. La invención usa mezclas de proteína de soja y proteínas de suero de leche que se enriquecen con alfa-lactalbumina.

[0070] Se prefiere que al menos una de las proteínas se hidrolice en caso de que ningún ácido L-aspártico libre o sales derivadas se incluyan en el producto, aunque una parte importante de la proteína total debería permanecer intacta para consideraciones de sabor. Típicamente 30 - 95 % en peso de la fracción de proteína es intacta, preferiblemente 40 - 92, más preferiblemente 50 - 89 % en peso, aún más preferiblemente al menos 60 % en peso y especialmente al menos 70 % en peso de la fracción de proteína. Como se ha descrito anteriormente, es preferible que la fuente de proteína vegetal se hidrolice antes que la proteína de origen de animal, en particular debido a cuestiones organolépticas y de estabilidad de producto, por ejemplo durante el tratamiento térmico y/o vida útil.

[0071] En algunas formas de realización se prefiere usar una fracción grande de proteínas de soja aisladas o hidrolizadas. Sin embargo, se prefiere usar menos del 92 % en peso de aislado de proteína de soja, que proporciona aproximadamente 10 % en peso de equivalentes de aspartato, preferiblemente menos del 90 % en peso de aislado de proteína de soja e incluso más preferiblemente menos del 85 % en peso de aislado de proteína de soja. La fracción de proteína se fortifica al nivel requerido de equivalentes de aspartato que usa proteína sin soja que contiene al menos 12.0 % en peso de equivalentes de aspartato.

[0072] Los ejemplos de combinaciones de proteínas que satisfacen el criterio de la invención son una mezcla de 83 % en peso de concentrado de proteína de soja hidrolizada, 15 % en peso de proteína de suero de leche enriquecida con alfa-lactalbumina hidrolizada (como se ha proporcionado por Arla) y 0.5 % en peso de L-metionina, 0.5 % en peso de L-histidina y 1 % en peso de L-serina.

[0073] Donde este se prefiere para preparar una composición en la base de productos lácteos, especialmente en el tratamiento de infantes jóvenes que sufren de o con riesgo de desarrollar hiperglicemia, resistencia a la insulina u obesidad infantil o diabetes, la cantidad de productos lácteos o proteínas de leche es al menos 50 % en peso de la fracción de proteína, preferiblemente al menos 60 % en peso, más preferiblemente al menos 70 % en peso y de la forma más preferible al menos 80 % en peso de la fracción de proteína. Tal composición se debe fortificar con una fuente rica en aspartato para hacer la composición satisfacer el criterio de al menos una proporción asp:glu en peso según la invención.

[0074] Aunque muchos componentes pueden servir como un precursor metabólico de aspartato después de la digestión en el tracto gastrointestinal varios de estos componentes se prefieren. Las proteínas intactas de diferentes fuentes al igual que sus hidrolizados se recomiendan. Por lo tanto, se prefiere que la fracción de proteína comprenda péptidos, proteínas intactas y/o hidrolizados de las mismas.

[0075] Los equivalentes de glutamato están abundantemente presentes en las proteínas como seleccionadas para reunir los requisitos de los aminoácidos. Sin embargo, es útil solo incluir glutamina de n-acetilo siempre y cuando los requisitos anteriormente mencionados para la composición de proteína total se reúnan y la cantidad total de glutamina de n-acetilo no exceda el 50 % en peso de la cantidad de equivalentes de glutamato, es preferiblemente en el rango de 2 - 40 y más preferiblemente 5-25 por ciento en peso de la cantidad de

equivalentes de glutamato, basada en el peso de la fracción de proteína. Por último es importante evitar problemas de homeostasis con equilibrio de nitrógeno. Sin embargo, ya que este no juga un papel dominante en casos de hiperamonemia, la restricción en la fracción de glutamina de n-acetilo no se aplica cuando la hiperamonemia se diagnostica en un paciente.

[0076] Se prefiere que si las proteínas se usan en combinación con carbohidratos en la dieta total, la cantidad de proteína prevista debe ser menor que la cantidad de carbohidrato digerible. Las cantidades típicas de proteína en productos que están destinados a ser usados como nutrición completa comprenderán un porcentaje de energía de 10 - 30, preferiblemente 15 - 25 y más preferiblemente 18 - 22, en particular aproximadamente un porcentaje de energía de 20.

[0077] La fracción de proteína preferiblemente comprenderá ninguna cantidad o cantidades bajas de caseínas o sus hidrolizados, porque es una fuente pobre de equivalentes de aspartato y comprende demasiados equivalentes de glutamato con motivo de la invención. La cantidad debe ser menor del 40 % en peso, preferiblemente menos del 25 % en peso de la fracción de proteína, más preferiblemente menos del 10 % en peso y de la forma más preferible menos del 5 % en peso.

[0078] Para estimar la cantidad diaria de los constituyentes de la composición nutricional que se debe administrar para conseguir un efecto beneficioso en los niveles de glucosa, los porcentajes de peso de proteína en todo el texto se pueden convertir a una dosificación diaria utilizando el cálculo siguiente, asumiendo así que el suministro de energía total a un paciente es aproximadamente 2000 kcal/día a un peso corporal de 70 kg: una composición nutricional típica de la invención contiene aproximadamente un 20 por ciento de energía de una fracción de proteína, y así la cantidad total de fracción de proteína administrada a un paciente al día es aproximadamente 400 kcal, o en términos de peso, aproximadamente 100 g de fracción de proteína. Por lo tanto, una dosis diaria se puede calcular en la base en un consumo de proteína de 100 g al día y, por medio de ejemplo, un contenido de ácido aspártico requerido de por ejemplo 12 % en peso de la fracción de proteína corresponde a una dosificación diaria de 12 g de aspartato. Si se desea, estas cantidades se pueden adaptar al peso corporal real multiplicando la cantidad requerida por B/70, donde B es el peso corporal en kilogramos. Para el cálculo de las dosis óptimas para un bebé, un suministro de energía de 560 kcal y un contenido de proteína de 10 por ciento de energía se puede asumir, lo que lleva a un consumo de proteína de 56 kcal o 14 gramos, y esto produce la multiplicación del contenido de aspartato requerido por un factor de 0.14 (1/7). Por ejemplo, un contenido de aspartato requerido de 12 % en peso corresponde a una dosificación diaria de 12 x 0.14 = 1.68 g. Si se desea, estas cantidades se pueden adaptar al peso corporal multiplicando por B/2,2 kg siendo el peso de un infante utilizado como un punto de partida para estos cálculos.

Fracción de carbohidrato

[0079] Se prefiere usar la fracción de proteína en combinación con al menos una fracción de carbohidrato. La fracción de carbohidratos en la dieta debe ser digerida de forma relativamente lenta en el tracto gastrointestinal del mamífero en comparación con la fracción de proteína que comprende los equivalentes de aspartato. Se obtienen mejores resultados utilizando un producto que demuestra un índice glucémico por debajo de 70 y preferiblemente por debajo de 55. Esto se puede conseguir ventajosamente utilizando una fracción de carbohidrato que exhibe un índice glucémico por debajo de 90, preferiblemente entre 15 y 70, más preferiblemente entre 25 y 55. El índice glucémico compara el efecto inmediato de la fracción de carbohidrato en los niveles de glucosa en sangre en comparación con glucosa, que se da el valor 100. El método para determinar índice glucémico que incluye valores para diferentes carbohidratos se describe en la técnica.

[0080] Las fuentes adecuadas de carbohidratos digeribles pueden ser cualquier extracto de carbohidrato de calidad alimenticia de tubérculos o cereales como cebada, avena, patata, maíz, trigo, centeno, triticale, mijo, sorgo, amaranto, arroz, azúcar de caña, remolacha azucarera, mandioca, tapioca, etc.

[0081] La fracción de carbohidrato digerible puede comprender dos tipos de carbohidratos: (i) los equivalentes de glucosa, que se entiende que son polímeros de glucosa, oligómeros de glucosa, disacáridos que comprenden glucosa y la misma glucosa, y (ii) carbohidratos que comprenden unidades predominantemente monosacáridas que difieren de glucosa. La categoría última es típicamente difícil de asimilar en el tracto gastrointestinal del hombre. Sin embargo, frecuentemente los mismos monosacáridos y diferentes disacáridos son relativamente fáciles de absorber y asimilar.

[0082] Preferiblemente, los equivalentes de aspartato se administran en una cantidad correspondiente con una proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glucosa de 0.037:1 - 2:1, más preferiblemente de 0.045:1 - 1.8:1, incluso más preferiblemente de 0.050:1 - 1.5:1 y de la forma más preferible 0.060:1 - 1:1. Con los equivalentes de glucosa se entiende toda la glucosa que se administra en una o más partes del producto farmacéutico o nutricional, pero también los equivalentes que están comprendidos en la

comida que la persona consume dentro de 60 minutos después de la administración de la preparación rica en aspartato. Con motivo de calcular la proporción de aspartato a glucosa se incluye cualquier glucosa que se produzca en α-glucanos, la misma glucosa, sacarosa y lactosa se absorba o digiera o no de forma fácil o difícil el glucano.

[0083] Las fuentes de carbohidratos digeribles se pueden tratar de manera que los carbohidratos sean difíciles de aproximarse por las enzimas digestivas. Los ejemplos son almidones resistentes. Los carbohidratos también pueden comprender fracciones de glucosa que se fijan una a la otra vía beta-1,6- o alpha-1,1 enlaces glicosídicos que son difíciles de hidrolizar por las enzimas digestivas normales. Los ejemplos de este tipo de carbohidratos se han descrito en la técnica, por ejemplo en la WO 2004/023891, almidones modificados y pululano como se describe en la WO 03/105605. También el uso de carbohidratos altamente ramificados como carbohidratos de amilopectina alta retrasa la digestión y se pueden incluir idóneamente, como aquellos almidones que comprenden más del 75 % en peso de amilopectina, preferiblemente cuando estos se hidrolizan ligeramente. Las fuentes adecuadas han sido modificadas genéticamente u obtenidas vía selección de plantas como patata, tapioca, maíz, mandioca o cereales como sorgo, trigo, centeno, triticale, cebada, avena o mijo. Otras fuentes que pueden parcialmente incluirse en la fórmula son aquellas maltodextrinas que comprenden altas cantidades de polímeros con más de 9 unidades monosacáridas. Usando un grado pequeño de hidrólisis de los almidones intactos se obtiene una fuente adecuada de glucosa. La digestión puede además retardarse usando aditivos durante la hidrólisis del almidón, que deja la estructura de la membrana del gránulo de almidón más intacta, como se ha descrito en la US 6,720,312.

[0084] Aproximadamente 40 - 100 % en peso de la fracción de carbohidrato debe estar formada de equivalentes de glucosa. Preferiblemente, esta cantidad es 45 - 90, más preferiblemente 49 - 80 y de la forma más preferible 52 - 75 % en peso. Los equivalentes de glucosa útiles son por ejemplo polímeros de glucosa con una longitud de cadena superior a 9 unidades, que por ejemplo ocurren en maltodextrinas DE 2 - 31, y algunos jarabes de glucosa. Otros oligómeros de glucosa útiles son aquellos donde se produce glucosa junto con otros monosacáridos como galactosa, fructosa, xilosa, arabinosa, manosa, fucosa, ramnosa, ácido siálico o ácidos hexurónicos, que se incluyen en una cantidad de 1 - 60 % en peso de los equivalentes de glucosa. Para infantes jóvenes se prefiere incluir equivalentes de glucosa donde se incluy uno de fucosa, ramnosa, ácido siálico o ácidos hexurónicos. Los constituyentes adecuados pueden ser extraídos de leche, en particular leche de cabra. Los ejemplos han sido dados en la EP0957692. Para el grupo último de usuarios estos son preferiblemente usados en una cantidad de 1 - 40 % en peso de los equivalentes de glucosa.

[0085] Los polisacáridos de glucosa que comprenden más del 80 % en peso de glucosa son útiles particularmente para la inclusión en productos secos. Los ejemplos son tipos de almidón que demuestran la digestión retardada debido a la sustancia química o modificación física del gránulo o las moléculas de almidón. Con motivo de la invención, el almidón resistente se puede determinar aplicando el método de Englyst an Cummings, Adv.Exp.Med. Biol. 270,205-225 (1990). El almidón resistente puede preferiblemente estar presente a un nivel de 10-80, preferiblemente 15-60, más preferiblemente 20-40% en peso de la fracción de (fibra) de carbohidrato no digerible.

[0086] Otros ejemplos de equivalentes de glucosa adecuados son oligosacáridos que comprenden más del 50 % en peso de glucosa y que tienen una longitud de cadena de 3 - 9. La cantidad de estos oligoglucósidos debería ser menos del 50, preferiblemente menos del 40, y de la forma más preferible menos del 30 % del peso de los carbohidratos digeribles. La cantidad de glucosa pura debe ser baja debido a su aportación de valor osmótico y su dulzor. Preferiblemente, la cantidad está por debajo de 10 % en peso de la fracción de carbohidrato, más preferiblemente 1 - 8 % en peso.

[0087] De la categoría de disacáridos que comprende una fracción de glucosa, en particular sacarosa y lactosa, se prefiere no incluir sacarosa a más del 5 % en peso de la fracción de carbohidrato digerible debido a su dulzor y aportación a la presión osmótica del producto. A pesar del hecho de que la última propiedad también se aplica a lactosa, se prefiere incluir lactosa en el producto a menos que exista una intolerancia clara a la lactosa. El último también sostiene para productos nutricionales que comprenden una fracción de proteína con más del 5 % en peso de proteína que se origina de plantas, como soja, lupino, guisante, patata, etc.

[0088] La categoría de monosacáridos además de la glucosa también puede incluirse en el producto, aunque en cantidades pequeñas, porque estos contribuyen fuertemente al valor osmótico y hasta cierto punto al dulzor y pueden causar dolencias abdominales. Los ejemplos de monosacáridos son arabinosa, arabitol, manosa, ribosa, galactosa, ramnosa, xilulosa, xilitol y fructosa. La cantidad de sacáridos de hepta-carbón como sedoheptulosa debería ser menos de 10 y preferiblemente menos de 5 % de la cantidad de peso de monosacáridos. La cantidad de la suma de todos los monosacáridos que son diferentes a glucosa debe ser menor que la cantidad de equivalentes de glucosa en el producto y preferiblemente menor que 0.8 veces la cantidad de equivalentes de glucosa. En otras palabras, estas cantidades serán por lo tanto 1 - 40, preferiblemente 2-30 y más preferiblemente 3-20 % en peso de la fracción de carbohidratos digeribles.

[0089] Cuando la fructosa se incluye, se prefiere incluir esta en cantidades limitadas relativamente. La cantidad de fructosa debe estar en el rango de 0.1 - 20 % en peso de los carbohidratos digeribles en el orden para mantener el nivel de plasma por debajo de 150 y preferiblemente por debajo de 120 microM. Esto se consigue preferiblemente por la inclusión de 0.2 - 15 % en peso, preferiblemente 0.3 - 10 % en peso, más preferiblemente 0.4 - 5 % en peso, y de la forma más preferible 0.5 - 4 % en peso de fructosa, basado en el peso de la fracción de carbohidrato. De esta manera, menos del 2 g de fructosa se consume por comida y preferiblemente menos de 1 g. Por otro lado, al mismo tiempo más de 2 g de unidades de glucosa se consumen y preferiblemente más de 10 g por comida. La proporción en peso de glucosa/fructosa está por encima de 2:1 y preferiblemente 5:1 - 100:1 y de la forma más preferible 10:1 a 50:1.

[0090] Aparte de glucosa y fructosa también d-galactosa es un monosacárido preferido. Cuando el último se incluye, la cantidad debe ser 1 - 20 y preferiblemente 2 - 10 % del peso de los monosacáridos en los productos.

[0091] Los carbohidratos digeribles se definen por ser aquellos carbohidratos que serán hidrolizados a más del 80% después de la exposición a las enzimas digestivas como ocurre en el tracto gastrointestinal y posteriormente se absorberá por el intestino. La cantidad total de carbohidratos digeribles debe ser 10-70 10-70 por ciento de energía, preferiblemente 20-65, más preferiblemente 30-60 y de la forma más preferible 34-55 % de la composición nutricional total.

[0092] Utilizando los cálculos anteriormente mencionados en la conversión de la cantidad de proteínas en la nutrición a las dosis diarias de los mismos, asumiendo así un suministro de energía total para un paciente de aproximadamente 2000 kcal/día, un peso corporal de 70 kg y un preferido 40 % de carbohidratos digeribles, la cantidad total de carbohidratos digeribles administrada a un paciente es aproximadamente 800 kcal/día o en términos de peso aproximadamente 200 g de carbohidratos digeribles al día. Es fácil para una persona experta determinar la dosificación diaria para un paciente particular por conversión de estos números al peso corporal apropiado.

[0093] La digestión de carbohidratos también pueden ser retardada por coinclusión de los componentes que reducen el índice de digestión tal como compuestos polifenólicos o fibras dietéticas. Se prefiere no incluir polifenoles en el producto, para evitar interacciones no deseadas con proteínas como aquellas que se producen en el producto o con las enzimas que actúan en el sistema digestivo. En particular, la cantidad de flavonoides y taninos, en particular las isoflavonas, como puede ocurrir en las fracciones de proteína disponibles comercialmente de soja u otras plantas, debería permanecer por debajo de 200 mg, preferiblemente por debajo de 100 mg y más preferiblemente por debajo de 50 mg por dosis diaria. Por litro de producto, las concentraciones serán, por lo tanto, menos de 100 mg, preferiblemente menos del 50 y más preferiblemente menos de 25 mg de polifenol por litro de producto. Para conseguir esto, las fracciones de proteína aisladas de material de vegetal que es rica en el contenido de polifenol serán típicamente tratadas por ejemplo mediante lavado con un solvente orgánico como etanol.

[0094] Se prefiere que la fracción de carbohidrato contenga fibras dietéticas. Las fibras dietéticas pueden ser polisacáridos aniónicos u otros poli u oligosacáridos como por ejemplo aquellos originados de gomas como goma xantana, goma arábiga, goma Konjac, goma gellan, goma tara y goma guar, de pectinas, inulina, alginatos, carragenanos, como la kappa o variantes de iota, dextranas sulfatadas, beta-glucanos especialmente aquellos derivados de levaduras como *Saccharomyces cerevisiae*, fibras de guisante, como cáscara de guisante, cebada, trigo, avena o arroz, o formas hidrolizadas de estas fibras dietéticas. Las fibras deberían tener una viscosidad intrínseca baja para permitir la inclusión en cantidades eficaces en una alimentación por sonda. La viscosidad de la forma de líquido final del producto necesita ser 1 - 30 cP como medida a 20 °C y a 100 por segundo. El uso de oligosacáridos obtenidos por hidrólisis de las fibras de origen natural o selección de específicos ailados de las fibras de origen natural está recomendado. Las cantidades eficaces - 30 típicamente 1 - 30, preferiblemente 1.5 - 20 y más preferiblemente 1.8 - 15 g de fibra alimentaria por dosis diaria para un adulto. En los productos de líquido, las cantidades son típicamente 0.05-4.0, preferiblemente 0.075-2.5 y más preferiblemente 0.09-1.5, especialmente 0.1-1.0 % en peso de la fracción de carbohidrato. La cantidad para infantes se puede calcular por corrección vía peso corporal. Sorprendentemente, se ha descubierto que especialmente salvado de trigo o pectinas poco metiladas son fibras dietéticas especialmente eficaces. Como se ha descrito anteriormente, el almidón resistente es una parte importante de la composición de fibra.

Fracción lipídica

[0095] Si está presente, la fracción lipídica debería ser predominantemente digerible y en particular no impartir el índice de digestión y absorción de la fracción de aspartato en comparación con los equivalentes de glucosa.

[0096] Los ácidos grasos en la fracción lipídica predominantemente tienen una longitud de cadena de 18 átomos de carbono o más, la denominada cadena larga de ácidos grasos. En particular, más del 50 % en peso,

preferiblemente 60-90 % en peso y más preferiblemente 65-80 % en peso de los ácidos grasos son LC ácidos grasos, es decir con una longitud de cadena de 18 o más alta. La cantidad de ácidos grasos insaturados que tienen una configuración trans es inferior a 0.8 % en peso, preferiblemente < 0.5 % en peso y más preferiblemente 0-0.3 % en peso de la suma de los ácidos grasos. La cantidad de triglicéridos de cadena media puede ser 0-20 % en peso de la suma de los ácidos grasos y preferiblemente 0-10 % en peso. La cantidad de ácido araquidónico es pequeña relativamente: 0-5 % y preferiblemente 0-3 % del peso de los ácidos grasos. Esto hará la proporción en peso de zinc a ácido araquidónico mayor que 0.5 y preferiblemente más del 0.8. La cantidad total de ácidos grasos en el producto se puede determinar por extracción de la fracción lipídica y determinación de los ácidos grasos en la fracción lipídica aplicando el método AOAC 992.25.

[0097] El ácido oleico es un constituyente importante en la fracción lipídica. La cantidad está en el rango de 30-60 % en peso de los ácidos grasos. La cantidad de ω-3 ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de los LC-PUFA, como ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) es relativamente alta. La cantidad total de ω-3 de los LC-PUFA es 0.5-20 % en peso y preferiblemente 1-15 % en peso de los ácidos grasos. La suma de EPA y DHA es preferiblemente 0.5 - 10 % en peso, más preferiblemente 1 - 10 % en peso de los ácidos grasos. La cantidad de ácidos grasos saturados debería preferiblemente ser menos del 10 % en peso del peso de la suma de los ácidos grasos.

[0098] La fracción lipídica incluye ácidos grasos de cadena larga esenciales como ácido linoleico y ácido alfa-linolénico como recomendado por autoridades alimenticias, en cantidades de 0.8 - 1.5 veces, preferiblemente 1 - 1.2 veces la dosis diaria requerida. La cantidad de ω-6 de los LC-PUFA, en la fracción lipídica es relativamente pequeña. La cantidad de ácido linoleico debe ser 5 - 35, preferiblemente 6 - 25, más preferiblemente 7 - 20 % en peso de la suma de todos los ácidos grasos.

[0099] Se prefiere incluir los ácidos grasos para una extensión importante como fosfolípidos. La cantidad de fosfolípidos es 6 - 50, preferiblemente 7 - 30 y más preferiblemente 8 - 25 % en peso de la fracción lipídica.

[0100] Las fuentes importantes de ácidos grasos incluyen lípidos estructurados y aceites naturales como aceites marinos tipo aceite de pescado y extracto de krill, aceite de salvado de arroz y aceites de vegetales alto oleicos, como aceite de oliva y aceite de alazor alto oleico, aceite de cacahuete y aceite de canola o alto extracto de aceite de girasol oleico como trisun-80.

[0101] La cantidad total de lípidos en fórmulas completas para adultos y adolescentes es por lo tanto más de 30, preferiblemente 32 - 60 y más preferiblemente 35 - 45 por ciento de energía de la composición nutricional. En el caso de que el producto esté dirigido a ser usado para infantes, infantes prematuros especialmente, los lípidos proporcionan 30 - 42, preferiblemente 31 - 40, más preferiblemente 31 - 39 por ciento de la energía total en la fórmula. Esto es en particular importante para bebés que tienen sistemas metabólicos subdesarrollados como bebés prematuros y para infantes que están en riesgo de desarrollar resistencia a la insulina u obesidad temprana o diabetes, como por ejemplo se vuelve aparente de prevalencia de estos trastornos o enfermedades en familiares, o se vuelve aparente en bebés con sistemas inmunitarios desequilibrados. Los ejemplos del grupo último de bebés son aquellos bebés que tienen una actividad baja de células T de tipo 1 en relación a la actividad de células T de tipo 2. Esto se puede determinar por medición de la cantidad de citocinas que son específicas para células T de tipo 1 (como interferón gamma) y para células T de tipo 2 (como interleucina-4 o 5) y en comparación con sus cantidades de peso. Los infantes que demuestran valores anormales (demasiado bajos) de la proporción en peso de interferón gamma a (IL-4 + IL-5), por ejemplo una proporción por debajo de 1 se definen por tener un sistema inmunológico desequilibrado y también pueden conducir a reacciones alérgicas o atópicas.

Producto

[0102] Los productos según la invención pueden tener muchas formas. Puede ser un líquido, un producto seco tal como una barrita o un polvo o ser un producto con un contenido en humedad intermedio tal como un pudin, un helado o tentempiés de diferentes formas. Sin embargo, se prefiere usar la forma líquida para alimentación de pacientes por sonda y alimentación por sorbo. El producto puede ser nutricionalmente completo o ser una fórmula adicional. El producto puede ser un producto farmacéutico que es para consumir simultáneamente con o antes de una comida que comprende equivalentes de glucosa para preparar el cuerpo para la absorción de glucosa de la sangre. En el caso de que el producto farmacéutico o nutricional rico en aspartato deba ser consumido antes de la comida, se prefiere consumir la preparación como mucho 60 minutos antes de una comida que comprende equivalentes de glucosa, preferiblemente como mucho 45 minutos, más preferiblemente como mucho 30 minutos, aún más preferiblemente como mucho 15 minutos y de la forma más preferible como mucho 10 minutos, especialmente como mucho 5 minutos antes de la comida.

[0103] Se prefiere que el producto esté en forma líquida. Una alta osmolaridad del producto debería ser evitada. La osmolaridad de la fórmula preparada para usar es típicamente por debajo de 500 mOsm/l y preferiblemente

250 - 400 mOsm/l. La osmolaridad del producto se puede medir usando métodos estándar para productos nutricionales conocidos en la técnica. Aparte de la fracción de aspartato disponible rápidamente el resto de equivalentes de aspartato en la fracción de proteína pueden ser digeribles algo más lentamente como es el caso cuando el aspartato está presente como proteínas intactas. Por cuestiones de sabor es muy preferido usar una fuente de proteína intacta.

[0104] Las fórmulas completas líquidas para adultos y adolescentes son típicamente diseñadas para proporcionar 2000 kcal al día a una persona que pesa 70 kg, así aproximadamente 28 kcal por kg peso corporal al día. El volumen de las fórmulas que se dan, por lo tanto, depende de su densidad energética. Cuando el producto tiene una densidad energética de 1.0 kcal por ml, 2 1 se requiere realizar las dosis diarias requeridas. Cuando la densidad energética es 1.25 kcal/ml se requieren al día aproximadamente 1600 ml.

[0105] Típicamente, la composición nutricional tiene una densidad energética de al menos 0.95 kcal/ml, preferiblemente al menos 1.0 kcal/ml, más preferiblemente al menos 1.1 kcal/ml y una proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glucosa de 0.046:1 - 2:1, preferiblemente al menos 0.050:1, más preferiblemente al menos 0:060:1. Sin embargo, en el caso de que la composición nutricional deba ser administrada a un infante, la composición preferiblemente tiene una densidad energética inferior a 0.8 kcal/ml, más preferiblemente menos del 0.7 kcal/ml, de la forma más preferible menos del 0.6 kcal/ml. Con la administración de la composición, se realiza una proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glucosa de 0.037:1 - 2:1, preferiblemente al menos 0.040:1, más preferiblemente al menos 0:045:1 y de la forma más preferible al menos 0:050:1. Aquí, la proporción en peso de asp:glucosa se basa en las cantidades de aspartato y equivalentes de glucosa que están presentes en la composición al igual que aquellos dados en una comida dentro de 60 minutos después de la administración de la composición, los números se basan en el peso total de proteínas y carbohidratos, respectivamente.

[0106] Para los infantes, la cantidad de energía que se prevé al día es aproximadamente 540 kcal para un infante que pesa 3 kg, así aproximadamente 180 kcal/kg de peso corporal al día. Esta cantidad de energía se reduce rápidamente con el aumento de peso corporal a una cantidad de aproximadamente 60 kcal/kg en peso corporal al día después de varios meses de edad. Cuando el producto es un suplemento que sostiene la nutrición completa y previene el hipo e hiperglicemia y/o resistencia a la insulina, la cantidad de energía que será prevista al día estará en el rango de 100-800, preferiblemente 180-600 y más preferiblemente 190-560 kcal. Cuando el producto se usa como una composición nutricional o farmacéutica en combinación con comidas existentes, la cantidad de energía prevista será 10-200 kcal por dosis, preferiblemente 15-160 kcal y más preferiblemente 20-140 kcal por dosis. Esto también se aplica al caso donde el producto se aplica simultáneamente con o antes de una comida que comprende equivalentes de glucosa.

[0107] Los fórmulas infantiles se definen por ser productos nutricionales destinados a la nutrición completa de bebés o infantes de nacimiento a una edad de 24 meses después del nacimiento y que comprenden 6-12.5 % en de una fracción de proteína, 38- 50 % en carbohidratos digeribles, 40- 52 % en de una fracción lipídica y todos los minerales, oligoelementos y vitaminas según las recomendaciones oficiales en una cantidad de 0.8-1.2 veces las tomas diarias recomendadas por dosis diaria y tienen una densidad energética de 55-76 kcal por mililitro.

[0108] La composición nutricional puede comprender al menos dos partes separadas, donde una porción comprende una fracción rica en proteínas y una fracción relativamente carbohidrata y pobre en grasa y otra porción comprende relativamente una gran cantidad de equivalentes de glucosa y menos proteínas en una base de peso que la primera porción, y cuyas partes se administran consecutivamente y donde la porción que comprende la fracción rica en proteínas se administra no anteriormente a 60 minutos antes de la administración de una fracción rica en carbohidrato. Preferiblemente, el tiempo entre la administración de la fracción rica en proteínas y la fracción rica en carbohidrato es inferior a 45 minutos, preferiblemente menos de 30 minutos, más preferiblemente menos de 15 minutos, aún más preferiblemente menos de 10 minutos y de la forma más preferible menos de 5 minutos, donde la porción que comprende la fracción rica en proteínas se da primero. Las dos partes juntas satisfacen los criterios anteriormente mencionados del producto nutricional de la invención.

[0109] En el caso de administración secuencial, se prefiere que el nivel de proteína en la primera porción sea mayor típicamente que la cantidad de carbohidratos digeribles en cuanto a energía. Típicamente, el nivel de proteína es 40 - 80 % en la primera porción, mientras que la fracción de carbohidrato en la primera porción es inferior a 60 % en, preferiblemente inferior a 50 % en, de la forma más preferible inferior a 40 % en basado en el contenido energético total de la primera porción. En fórmulas líquidas, esta primer porción comprenderá 8 - 10 % en peso de fracción de proteína y la cantidad de carbohidratos digeribles 5 - 15 % en peso, preferiblemente 6 - 12 % en peso, basados en el peso total de la primera porción, con el líquido. En la forma relativamente seca, la primera porción puede tomar la forma de un tentempié o una barrita. Se prefiere incluir fibra dietética en una cantidad de 3 - 30 % en peso de la masa seca de la primera porción.

[0110] La segunda parte puede ser cualquier producto alimenticio regular que comprenda una fuente de glucosa. Típicamente esta segunda parte comprenderá 10 - 32, preferiblemente 14 - 30 y más preferiblemente 18 - 22 en % proteína, en base al contenido energético de la segunda porción. Los carbohidratos contribuyen 25 - 70, preferiblemente 30 - 60, más preferiblemente 34 - 56, muchos preferiblemente 38 - 54 en % de la segunda porción. La fracción lípidica origina para 80 - 100 % desde la segunda parte en la dieta, que asciende típicamente a 20 - 130 gramos de lípidos.

[0111] La aportación de proteínas, carbohidratos y lípidos al contenido energético de un producto se calcula usando los métodos conocidos en la técnica, utilizando los factores 4 kcal por gramo de proteína equivalente o carbohidrato digerible equivalente y utilizando el factor 9 kcal por gramo de lípidos que incluyen los fosfolípidos.

[0112] Se prefiere que la composición proporcione más de 1800 kcal. Al día, más preferiblemente 1900 - 2500 kcal/día, preferiblemente aproximadamente 2000 kcal/día para adultos y adolescentes. Si la composición se usa para administración a infantes prematuros, la composición proporciona más del 225, preferiblemente 300 - 1000 kcal/día.

Minerales etc.

[0113] La composición nutricional según la invención opcionalmente comprende otros componentes que la proteína anteriormente mencionada, carbohidrato digerible y fracciones lípidicas. Por debajo se mencionan varios componentes con constituyentes y dosis preferidos.

[0114] En aquellos ejemplos de realización donde los niveles de arginina en la fracción de proteína son relativamente bajos, por ejemplo por debajo de 4.0 % en peso y ciertamente por debajo de 3.0 % en peso de la fracción de proteína, resulta aconsejable incluir L-ornitina y/o L-citrulina en el producto. Se prefiere que la cantidad de arginina más ornitina y cualquier citrulina sea al menos 3.0, especialmente al menos 4.0 % en peso de la fracción de proteína. Se prefiere usar L-ornitina o sus equivalentes en una proporción L-ornitina/citrulina > 1 y preferiblemente > 5. Se prefieren L-isómeros. Las cantidades recomendadas son 0.3 - 5 % en peso y preferiblemente 0.5 - 4 % en peso, basadas en el peso de la fracción de proteína. La proporción en peso de L-ornitina + L-citrulina a L-arginina está en el rango 0.07:1 - 2:1 y preferiblemente 0.12:1 - 1.2:1. La cantidad de L-ornitina a L-arginina en el producto que comprende proteínas intactas y/o formas hidrolizadas de la misma por lo tanto estará en el rango de 0.11-1.1 y preferiblemente 0.2-0.9. La L-ornitina puede también estar incluida como un extracto de constituyentes crudos como carne o hígado. Las formas adecuadas son también sales, en particular aquellas con ácidos orgánicos como aminoácidos por ejemplo la sal de aspartato o ácidos orgánicos como ácido málico o ácido cítrico o α-ceto-isocaproato (o 2-oxo-isocaproato).

[0115] Por inclusión de L-ornitina adicional y/o L-citrulina o sus equivalentes, en particular en combinación con los equivalentes de metionina suplementada, el índice de biosíntesis de poliamina endógena está asegurado. La inclusión de ornitina adicional o sus equivalentes en la fórmula sostienen la función renal en personas que sufren de hiperglicemia o resistencia a la insulina. Para otro aumento de estos efectos resulta importante incluir carbonatos o bicarbonatos en el producto. Las formas adecuadas son las sales con metales como sodio, potasio, litio, magnesio, zinc, hierro, cobre y calcio. El uso de carbonato cúprico, carbonato cálcico y bicarbonatos de sodio, magnesio y potasio es recomendado. El pH de la fórmula debe estar en el rango 6.3 - 7.1 y preferiblemente en el rango 6.4 - 6.8. La cantidad de carbonatos y bicarbonatos, con el contraión debe estar en el rango de 0.8 - 10, preferiblemente 1.0 - 6 g y más preferiblemente 1.2 - 5 g por 100 g de masa seca de la fórmula.

[0116] En pacientes que sufren de resistencia a la insulina o niveles aumentados en sangre de glucosa, que dan como resultado complicaciones renales o un trastornos en la función de riñón, los niveles de biotina se deben aumentar a un nivel entre 40 y 4000 µg/100 ml. El magnesio debería estar incluido en una concentración de 4 - 20 mg/100 ml de producto líquido según la invención. Los niveles de proteína en esta forma de realización de la invención deben ser entre 10 y 22 por ciento de energía de la composición.

[0117] Los productos nutricionales según la invención no demuestran esencialmente ninguna actividad hormonal cuando se consumen por vía oral. Los componentes tipo hormona seleccionados de glucagones y compuestos esteroidales están por lo tanto presentes en cantidades menores de 10 mg de glucagón por litro de producto. Los niveles de esteroides están típicamente por debajo de 0.1 ppm y preferiblemente no son detectables.

[0118] Donde la fracción de proteína muestra una proporción en peso de serina a glicina inferior a 2,3:1, un componente seleccionado del grupo colina, betaína, dimetilglicina y sarcosina debe estar incluido para sostener la eficacia en el tratamiento de hiperglicemia y durante la resistencia a la insulina neta, en particular en aquellos pacientes que padecen también de desnutrición e inflamación. La dosis diaria de estos componentes debería ser más del 0.5 g y preferiblemente más del 0.8 g. En un producto líquido según la invención la concentración se

vuelve por lo tanto más del 0.025 % en peso o preferiblemente 0.032-2, más preferiblemente 0.04-0.4 % en peso y de la forma más preferible 0.06-0.25 % en peso. En productos secos, la cantidad será típicamente 0.04-3 % en peso. La eficacia se puede establecer vía la medición de marcadores circulantes de inflamación como niveles sanguíneos de proteína C-reactiva o de diferentes citocinas.

[0119] Es importante que el producto no demostrará una reacción Maillard extensa es decir pardeamiento, durante la producción y, en particular, durante la esterilización. Esto se consigue evitando la inclusión de componentes como carnosina junto a azúcares reductores en productos líquidos. La proporción en peso de L-lisina en comparación con carnosina en el producto es por lo tanto mayor típicamente que 5:1 y preferiblemente mayor que 10:1.

[0120] El zinc es un mineral esencial para personas que padecen de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina. La cantidad de zinc es típicamente más del 14 mg, preferiblemente más del 18 - 40 mg, más preferiblemente 20 - 35 mg y más preferiblemente 22 - 30 mg por dosis diaria. Resulta importante tener la cantidad de cobre relativamente baja, por ejemplo en una proporción en peso de zinc para cobre de 7-16:1, y preferiblemente 8-15:1 y de la forma más preferible 9-13:1. A pesar de la concentración alta relativamente de zinc en el producto, la proporción en peso de zinc a L-histidina en el producto es, debido a la cantidad relativamente alta de L-histidina, preferiblemente en el rango 0.002:1 - 0.2:1.

[0121] El calcio puede ventajosamente ser incluido en una cantidad superior a 40 mg, preferiblemente 50-200 y más preferiblemente 60-120 mg por 100 ml.

[0122] El magnesio se puede incluir en fórmulas líquidas en una dosis de 20-60, preferiblemente 25-40 y más preferiblemente 28-35 mg por 100 ml de producto líquido. El trifosfato de magnesio, carbonato y bicarbonato son fuentes adecuadas de magnesio para usar en fórmulas líquidas.

[0123] Los niveles de sodio son típicamente menores de 100, preferiblemente 50-80 y más preferiblemente 55-74 mg por 100 ml de producto líquido según la invención. La proporción en peso de sodio a potasio será típicamente 0.3-0.66, preferiblemente 0.4-0.64 y más preferiblemente 0.45-0.62.

[0124] El cromo o vanadio debería ser incluido en una cantidad de 1 - 50 µg por 100 ml de producto líquido según la invención.

[0125] Es importante que en dietas completas todas las vitaminas, minerales y oligoelementos se incluyan en cantidades suficientes para reunir los requisitos nutricionales como por ejemplo establecidos por la Administración de Medicamentos y Alimentos y al mismo tiempo no excedan estas recomendaciones para evitar dosis excesivas durante largo plazo y uso frecuente, excepto donde se indica en la descripción.

[0126] Se prefiere incluir vitamina B6 en la composición nutricional de la invención. Los niveles de esta son preferiblemente seleccionados para ser al menos dos veces las cantidades diarias recomendadas para asegurar que una mayoría de la población que padece de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina reaccionará a las composiciones de proteína como se ha reivindicado.

[0127] La piridoxina, piridoxamina o piridoxal o sus sales, fosforilado glicosilado u otros derivados, bien preparados sintéticamente o aislados de fuentes naturales se pueden usar como fuentes adecuadas de vitamina B6 y en particular piridoxina. Se prefiere incluir 3.2 - 100 y preferiblemente 3.5 - 30 mg de vitamina B6 o una fuente de la misma por dosis diaria para un adulto. La cantidad de peso de vitamina B6 en la fórmula será menos de la cantidad de peso de equivalentes de aspartato o magnesio en el producto. Típicamente la cantidad de vitamina B6 es inferior a 0.01 veces la cantidad de equivalentes de aspartato en el producto y menos de 0.1 veces la cantidad de magnesio. Para una fórmula para lactantes completa, la cantidad de vitamina B6 es preferiblemente más del 75 µg por 100 kcal, especialmente 80-120 µg/100 kcal.

[0128] Además, se recomienda incluir niveles relativamente altos de ácido pantoténico, ácido lipoico y biotina. El ácido pantoténico debería estar incluido en una cantidad de 12 - 300, preferiblemente 14 - 100 y más preferiblemente 18 - 40 mg por dosis diaria como ácido o sus sales o pantetina o pantenol para un adulto. Por 100 ml de producto líquido según la invención, las cantidades son por lo tanto 0.6-15, preferiblemente 0.7-5 y de la forma más preferible 0.9-2 mg. Para una fórmula para lactantes completa, la cantidad preferida de ácido pantoténico es más del 480 µg, especialmente 500 µg - 2.0 mg. Ácido lipoico se puede incluir en una cantidad de 5 - 500, preferiblemente 10 - 300, y de la forma más preferible 20 - 200 mg por dosis diaria, en formas que se conocen en la técnica como la sal libre, sales derivadas o mejores derivados de sabor. Por 100 ml de un producto líquido según la invención las cantidades son por lo tanto 0.25-25, preferiblemente 0.5-15 y de la forma más preferible 1-10 mg de ácido lipoico. La biotina o vitamina H debe ser incluida en una cantidad de 0.2 - 50,

preferiblemente 0.3 - 30 y más preferiblemente 0.4 - 20 mg por dosis diaria. Por 100 ml de producto líquido según la invención las cantidades son 10 µg - 2.5 mg, preferiblemente 15 µg - 1.5 mg y más preferiblemente 20 µg - 1 mg de biotina. Las fuentes adecuadas son D-biotina o sales derivadas aceptables biológicamente y tecnológicamente como se conocen en la técnica.

[0129] El ácido fólico, sales de las mismas o derivados metilados de las mismas se incluyen preferiblemente en una cantidad de 300 - 3000, preferiblemente 350 - 2000 más preferiblemente 400 - 1500 y más preferiblemente 500-1200 microgramos por dosis diaria para un adulto. Por 100 ml de producto líquido según la invención la concentración de ácido fólico es por lo tanto 15, preferiblemente 17.5-100, más preferiblemente 20-75 y de la forma más preferible 25-60 microgramos. En una fórmula para lactantes completa, la cantidad preferida de ácido fólico está por encima de 18 µg por 100 kcal, especialmente 19-40 mg por 100 ml.

[0130] Cuando el presente producto nutricional se destina a ser administrado para el tratamiento de hiperglicemia o resistencia a la insulina en el infante joven que puede padecer de sistemas metabólicos subdesarrollados, se prefiere incluir también limoneno. Este compuesto se puede dar como (R)-(+)-limoneno puro como preparado sintéticamente o como aislado de frutas como frutas cítricas. Este aislamiento es preferiblemente aplicado vía destilación por vapor. La concentración debería estar en el rango 1-1000 mg por 100 g de sustancia seca del producto.

Tratamiento

[0131] La composición nutricional según la invención es adecuada para regular concentraciones de glucosa en sangre y aumentar la sensibilidad a la insulina en un mamífero en necesidad de la misma. En particular, aquellos mamíferos que padecen de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina tienen problemas para controlar la glucosa y/o insulina se considera que necesitan la presente composición. Estos mamíferos típicamente padecen de un nivel de glucosa y/o insulina demasiado alto, que está frecuentemente asociado a los trastornos descritos en la introducción, en particular, con enfermedades secundarias o trastornos del grupo de enfermedades cardiovasculares, en particular aterosclerosis y problemas microvasculares, problemas cerebrovasculares en particular accidentes isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares, enfermedades renales, obesidad, obesidad de infancia, ojo impartido, presión sanguínea alta y pérdida de tejido o función de órgano, función inmunitaria impartida, disfunción de los órganos sexuales, en particular, libido impartido, catabolismo especialmente después del traumatismo, cirugía o durante fases severas en enfermedades como cáncer, infección, problemas tipo gangrena con extremidades, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome metabólico, diabetes, niveles HbA1C aumentados, inflamación crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades de hígado.

[0132] El efecto del producto se puede determinar por medición de los niveles de glucosa en sangre después del consumo del producto nutricional según la invención. El consumo de la fracción de proteína que comprende la cantidad relativamente alta de aspartato disponible rápidamente reducirá los niveles de glucosa postprandial o de post-cirugía como se ha observado después del consumo de una fuente de glucosa. Este es particularmente el caso cuando el aspartato está disponible más rápidamente para el organismo que la fuente de glucosa. En particular, el sistema de liberación lenta de la fracción de carbohidrato como se describe asegura una disponibilidad más lenta de la glucosa dietética en comparación con el aspartato. Otra vía de realización de este efecto es la administración secuencial a través de proteína separada y fracciones de carbohidrato digeribles, donde la fracción de proteína se administra antes de la fracción de carbohidrato. El índice de espacio libre de glucosa e insulina (t 1/2) se puede monitorear al igual que el efecto en la glucosa estable y niveles de insulina. La eficacia del régimen dietético se vuelve por ejemplo claro desde el número de veces que se produce un estado hipoglucémico (glucosa en sangre por debajo de 50 mg/100 ml), en combinación con el número de veces que se produce un estado hiperglucémico.

[0133] La eficacia de la inclusión de los aminoácidos como específica en la descripción se puede determinar por medición de pérdida en la masa corporal magra en personas que padecen de hiperglicemia y resistencia a la insulina y en particular en pacientes diabéticos desnutridos.

[0134] El efecto de la inclusión de las vitaminas como se especifica en la descripción se puede determinar por el índice de medición de lipolisis, resistencia a la insulina y masa corporal magra en personas obesas que padecen de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina.

[0135] El riesgo de complicaciones se puede monitorear por medición de la reducción en niveles sanguíneos de HbA1c y/o proteína C-reactiva. La incidencia de complicaciones típicas como problemas cardiovasculares puede ser tabulada. En personas que padecen de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina y problemas renales adicionales se deberían medir niveles de amoníaco en sangre.

[0136] En personas que sufren resistencia a la insulina aumentada debido a liberación aumentada de hormonas de estrés, los niveles de glucosa en plasma y cambios en la masa corporal magra después de experimentar por ejemplo el traumatismo o cirugía severa se deberían medir incluyendo la morbilidad y mortalidad.

[0137] Resulta importante extender las mediciones a un periodo de 2 días o más largo para permitir la adaptación del organismo a la composición de proteína dietética. El efecto luego puede sin embargo inmediato o a largo plazo, dependiendo del paciente.

Ejemplos

Ejemplo 1: producto nutricional de líquido completo para pacientes diabéticos que sufren de altos niveles de plasma de glucosa posprandial y/o resistencia a la insulina

[0138] La composición líquida comprende por 100 ml:

Energía:	1.08 Kcal/ml
Proteína:	5.5 g (= 22 kcal = 20.4 %)

(su contenido dado debajo)

[0139] Lípidos: 4.0 g (= 36 kcal = 33.3 %)

Aceite marino	0.4 g
Aceite de semilla de colza	1.2
Aceite de MCT	0.3
Aceite de oliva	0.8
Aceite de linaza	0.5
Fosfolípidos	0.8

[0140] Carbohidratos: 12.5 g (= 50 kcal = 46.3 en %)

Oligómero de isomaltulosa	4 g
Oligonucleótidos/polímero de glucosa	6 g
Oligómero de galactosa	0.5 g
Maltosa	0.3
Lactosa	1.7 g

[0141] Fibra 1 g

De guar hidrolizado	0.2 g
De inulina	0.7 g
De galactosa	0.1 g

[0142] Microingredientes

Na	100 Mg	K	150 Mg
Cl	125 Mg	Ca	80 Mg
P	72 Mg	Mg	23 Mg
Fe	1.6 Mg	Zn	3.0 Mg
Cu	0.25 Mg	Mn	0.33 Mg
F	0.1 µg	Mo	15 µg
Se	5.7 µg	Cr	6.7 µg
I	13 µg		
VitA	82 µg RE	Vit D	0.7 µg
Vit E	1.3 Mg α-TE	Vit K	10 µg
Vit B1	0.2 Mg	Vit B2	0.16mg
Niacina	1.8 MgNE	Ácido pantoténico	1.3 Mg
Vit B6	0.6 Mg	Ácido fólico	40 µg

Biotina	40 µg	Colina	37 Mg
Vit C	10 Mg		

[0143] La fracción de proteína de la composición líquida anterior es un de las siguientes:

Ejemplo 1a: (ninguna parte de la invención como se reivindica)

[0144]

Soja	5 g
Ácido L-aspártico	0.5 g

Ejemplo 1b:

[0145]

Soja	4g
Suero de leche enriquecido de alfa-lactalbumina (aLW)	1.5 g

Ejemplo 1c:

[0146]

Hidrolizado de proteínas de soja	2 g
Suero de leche enriquecido de alfa-lactalbumina (aLW)	3.5 g

Ejemplo 1d:

[0147]

Proteína de soja hidrolizada	3.5 g
Suero de leche enriquecido de alfa-lactalbumina (aLW)	1.9 g
L-metionina	0.1 g

Ejemplo 1e: (ninguna parte de la invención como se reivindica)

[0148]

Proteína de soja hidrolizada	2 g
Hidrolizado de proteínas de patata	3 g
L-lisina	0.2 g
L-metionina	0.2 g
L-serina	0.1 g

Ejemplo 2: nutrición completa para pacientes de unidad de cuidados intensivos (ninguna parte de la invención como se reivindica)

La densidad energética es 1.25 kcal/ml

[0149] La nutrición comprende por 100 ml:

Proteína: 7.5 g = 24 %en

Caseína 3.1 g
Suero de leche enriquecido de alfa-lactalbumina 3.7 g

Ácido L-aspártico 0.8 g
Ornitina 0.3 g
L-leucina 0.2 g
L-glutamina 0.9 g

Carbohidratos: 14.5 g = 46 en %

Maltodextrinas 12 g
Fructosa 0.3 g
Galactosa 1 g
Glucosa y otros azúcares 1.2 g

Grasas: 4.2 g = 30 en %

Monoinsaturado 2.8 g
Saturado 0.4 g
Poliinsaturado 1.0 g
ω-3/ω-6 Proporción en peso en de los LC-PUFA = 1-10

Fibra alimentaria: 1.6 g

Pectina metoxilada baja 0.2 g
Salvado de trigo: 0.2 g
Otro 1.2 g

Microingredientes: como RDI

Na:	134 mg	Vitamina A
K	263 mg	vit. D
Cl	139 mg	vit. E
Ca	67 mg	vit. K
P	67 mg	vit. B1
mg	28 mg	vit. B2
Fe	1 mg	Niacina
Zn	1.4 mg	Ácido pantoténico
Cr	10 µg	vit. B6
F	0.1 mg	Ácido fólico
Cu	0.3 mg	
Se	0.02 mg	biotina
Mo	0.01 mg	vit. C
I	0.02 mg	

Betaína: 0.4 g
Acetil-1-carnitina: 0.02 g
Mioinositol: 0.1 g

Ejemplo 3: producto nutricional completo para infantes para prevenir la obesidad infantil

[0150] El producto comprende por 100 ml:

Proteína: 1.4 g (produciendo 0.16 g aspartato (=11.4 % en peso), 0.307 g deglutamato y proporción en peso de proporción asp/glu de 0.52)

Suero de leche enriquecido con alfa-lactalbumina: 1.12 g
Aislado de proteínas de soja hidrolizada: 0.28 g

Carbohidratos 8.9 g

Lactosa 5 g
Jarabe de maltodextrinas/glucosa 3.9 g

Lípidos: 3.1 g

Aceite marino	0.4 g
Llecitina de huevo	0.6 g
Grasa láctea	0.2 g
Aceite aleatorio	0.4 g
Semilla de colza	0.8 g
Aceite de oliva	0.7 g

Microingredientes

Na	23 mg	K	66 mg
Cl	50 mg	Ca	45 mg
P	23 mg	mg	6 mg
Fe	0.53 mg	Zn	0.8 mg
Cu	0.09 mg	Se	1.5 µg
I	12 µg		
Vitamina A	84 µg RE;	Vitamina D	1.4 µg;
Vitamina E	0.8 mg alfa TE;	Vitamina K	4.9 µg;
Vitamina B1	0.1 mg;	Vitamina B2	0.1 mg;
Niacina	1.2 mg NE;	Pantoténico	Ácido 0.8 mg;
Vitamina B6	0.06 mg;	Ácido fólico	15 µg;
Biotina	3 µg;	Vitamina C	8 mg;
Taurina	10 mg		

Ejemplo 4: producto farmacéutico para uso antes de una comida (ninguna parte de la invención como se reivindica)

[0151] La barra de 10 g proporciona:

4 g de puré de carne molida seca;
1.7 g de proteína de suero de leche enriquecida con alfa-lactalbumina;
0.3 g de ácido L-aspártico;
3 g de matriz que consiste en una fracción de carbohidrato que incluye un jarabe de glucosa y aproximadamente 1 g de gomas que solidifican el producto y aproximadamente 0.7 g de salvado de trigo; y
1 g de hierbas, especias, minerales y aditivos

Ejemplo 5: sopa seca para la reconstitución en el agua de ebullición para uso antes de una comida (ninguna parte de la invención como se reivindica)

[0152] La sopa comprende por 20 g de producto seco:

10 g de carne seca y molida
1 g de ácido L-aspártico
0.5 g de espesantes (gomas)
6.5 g de verduras e hierbas secas
2 g de ceniza, con cloruro sódico

Ejemplo 6: producto seco (por ejemplo, una barrita, bon-bon o caramelo) para uso antes de una comida normal (ninguna parte de la invención como se reivindica)

[0153] **Ejemplo 6a:** tentempié en forma de un producto friable que proporciona por 100 g de sustancia seca 75 g de proteína, 12 g de lípidos, 8 g de carbohidratos, 3 g de fibra alimentaria (salvado de trigo) y 5 g de minerales, oligoelementos y vitaminas que usan extracto de carne, proteína de patata, lecitina de huevo, minerales, oligoelementos, vitaminas y especias.

[0154] **Ejemplo 6b:** embutidos fabricados usando proteínas de guisante/soja/pescado/lupino/carne/hígado o patata, pectina metilada baja, lecitina de huevo, maltodextrinas y especiea y minerales que comprenden por 100 g de sustancia seca: 60 g de proteínas, 20 g de lípidos, 8 g de fibra alimentaria, 8 g de carbohidratos y 4 g de minerales, oligoelementos y especias.

[0155] **Ejemplo 6c:** barrita de 30 g que comprende por 100 g de desustancia seca:

35 g de proteína, 40 g de carbohidratos, 5 g de fibra alimentaria, 10 g de lípidos y 10 g de minerales, oligoelementos y vitaminas utilizando proteína de patata, proteína de lupino, maltodextrinas, salvado de trigo, frutas, lecitina de huevo y vitaminas sintéticas, minerales y oligoelementos.

[0156] Tentempié, salchicha o barrita es la primera porción. En combinación con una segunda parte que podría ser uno o más productos nutricionales líquidos o secos, un total de 15 - 22 en % de proteína, 45 - 55 en % de carbohidratos y 30 - 40 en % de lípidos se administra.

Ejemplo 7: efecto beneficioso de fracción de proteína rica en aspartato en el nivel de glucosa en sangre

[0157] El efecto de aspartato en el nivel de glucosa en sangre después de la absorción de alimento se evaluó por administración de un alimento rico en aspartato a un grupo de 8 ratas y medición de niveles de sangre de glucosa en varias veces. Las cánulas fueron aplicadas en el estómago, para administración controlada del alimento y en el corazón para tomar muestras de sangre antes y después de la administración del alimento. En el tiempo cero una dosis de bolo se dio bien solo de glucosa o la misma cantidad de glucosa y una cantidad fija de fracción de proteína. La dosis fue 2.5 g de fracción de proteína por peso corporal de kilogramos y 1 g de glucosa por kg de peso corporal. Las ratas pesaron aproximadamente 300 g.

[0158] En las Figuras 1 y 2, la respuesta de glucosa se fija en el tiempo. La Figura 1 muestra que los niveles de glucosa alcanzan valores máximos inferiores tras la administración de más equivalentes de aspartato; la concentración de glucosa máxima disminuye de 2.5 g de caseinato (7.8 % en peso de equivalentes de aspartato), 2.5 g de soja (10.8 % en peso de equivalentes de aspartato) a soja enriquecida con equivalentes de aspartato. La composición nutricional que comprende una mezcla de hidrolizado de soja y alfa-lactalbumina, y además suplementada con metionina mejora la absorción de glucosa del plasma sanguíneo en comparación con los efectos conseguidos para 2.5 g de soja (ver figura 2). Además, ambas figuras muestran que los alimentos enriquecidos con aspartato equilibran los niveles de glucosa en sangre después de la absorción del alimento que comprende glucosa se producen más rápido.

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene una fracción de proteína que comprende 12,0 - 40 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso de la fracción de proteína, donde la fracción de proteína comprende proteína de soja y proteína de suero de leche enriquecida con alfa-lactalbumina.

2. Composición según la reivindicación 1, donde la proporción en peso entre proteína de origen vegetal y proteína de origen de animal está entre 4:1 y 1:4, más preferiblemente entre 3:1 y 1:3.

3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una fracción de carbohidrato que presenta un índice glucémico por debajo de 90, preferiblemente entre 15 y 70, más preferiblemente entre 25 y 55.

4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende monosacáridos diferentes de glucosa, preferiblemente en una cantidad de 1 - 40 % en peso de la fracción de los carbohidratos digeribles en la composición.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende fructosa en una cantidad en el rango de 0.1 - 20 % en peso de los carbohidratos digeribles en la composición; y/o donde la proporción en peso de glucosa:fructosa está por encima de 2:1, preferiblemente 5:1 - 100:1, más preferiblemente 10:1 - 50:1.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende guanidio-acetato o 2-guanidino-propionato, preferiblemente en cantidades por debajo de 2 g por dosis diaria, más preferiblemente en cantidades de 0.1 - 1 g por dosis diaria.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende arginina en una cantidad por debajo de 4.0 % en peso de la fracción de proteína y donde la composición comprende L-ornitina y/o L-citrulina, preferiblemente en una cantidad de arginina más ornitina y cualquier citrulina de al menos 3.0 % en peso, especialmente al menos 4.0 % en peso de la fracción de proteína y/o donde la proporción L-ornitina:citrulina es mayor que 1, preferiblemente mayor que 5.

8. Composición para usar en la regulación de concentraciones de glucosa en plasma y/o aumento de sensibilidad a la insulina, y/o para usar en tratamiento y/o prevención de la diabetes, hiperglicemia y/o resistencia a la insulina en un mamífero, donde dicha composición es una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

9. Composición para uso según la reivindicación 8, donde el mamífero sufre de obesidad, obesidad infantil.

10. Composición para uso según la reivindicación 8 o 9, donde la composición se usa para alimentación de pacientes por sonda y alimentación por sorbo.

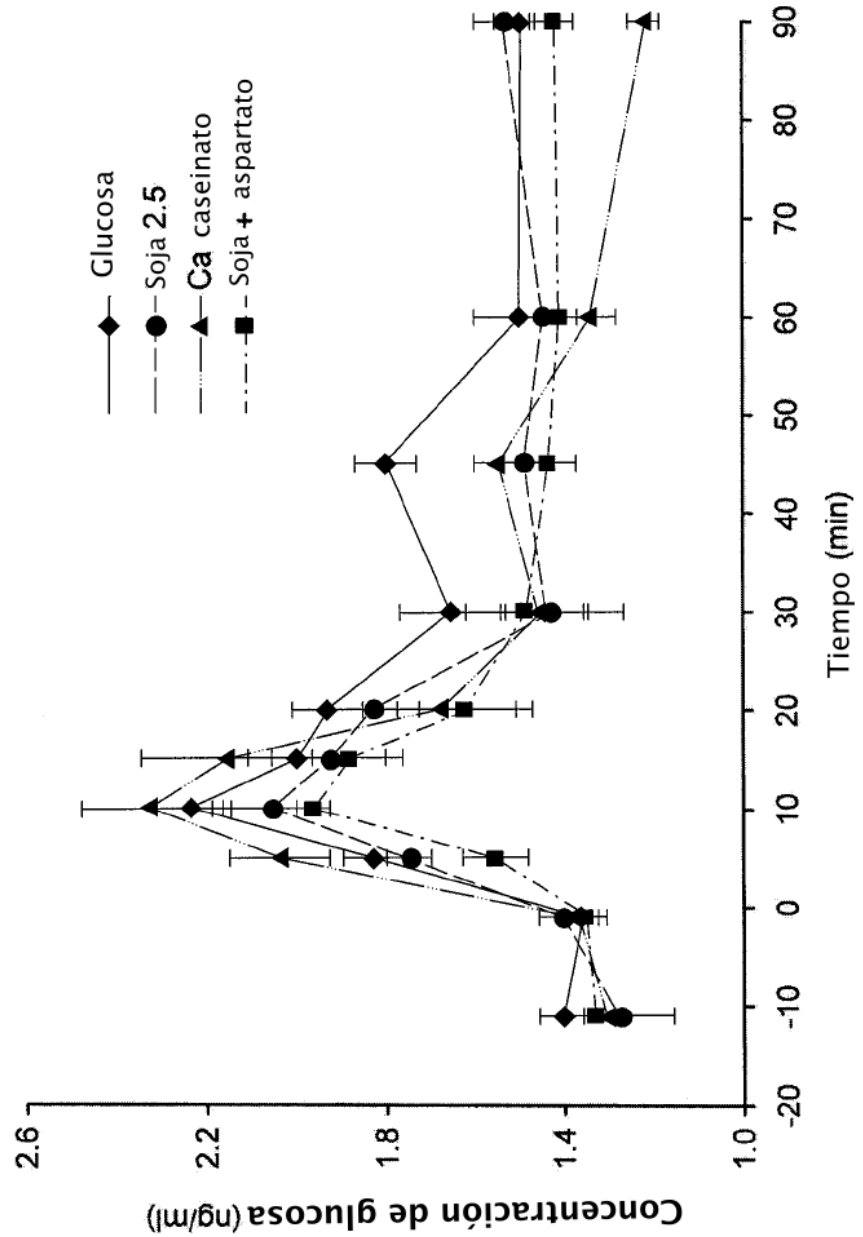
Glucosa
Soja 2.5
Ca caseinato
Soja + aspartato
Concentración de glucosa (ng/ml)
2.6
2.2
1.8
1.4
1.0
-20
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Tiempo (min)

Fig 1

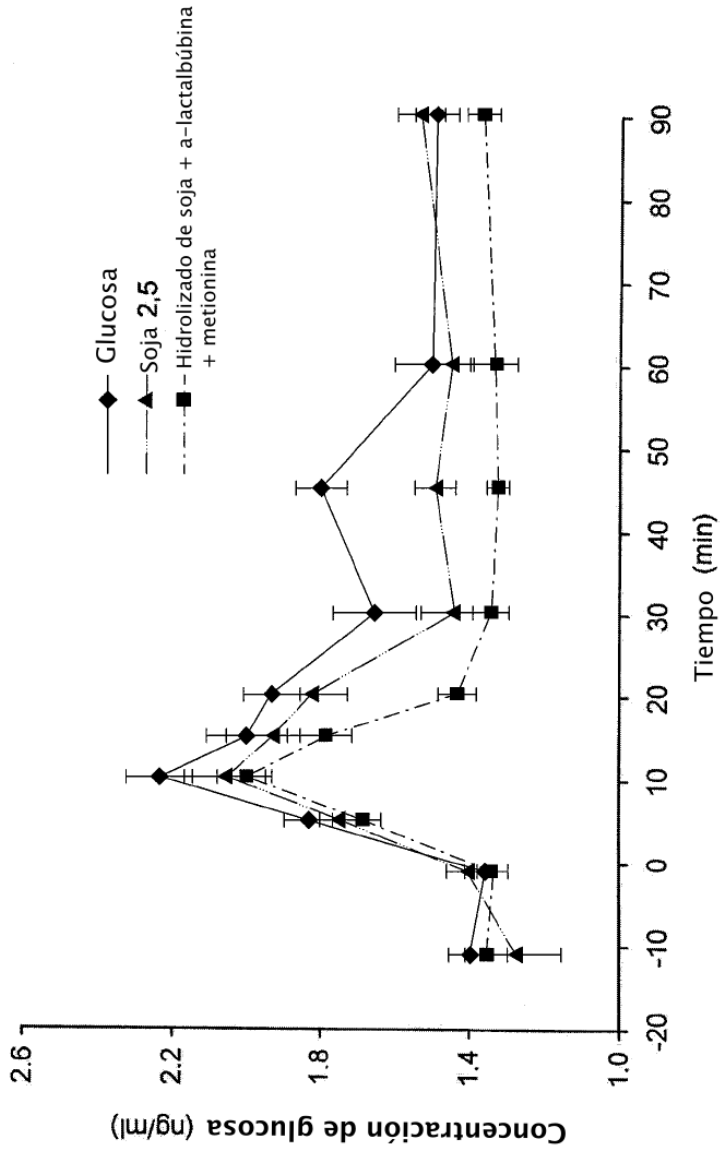
Glucosa
Soja 2,5
Hidrolizado de soja + a-lactalbúbina + metionina
Concentración de glucosa (ng/ml)
2.6
2.2
1.8
1.4
1.0
-20
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Tiempo (min)

Fig 2