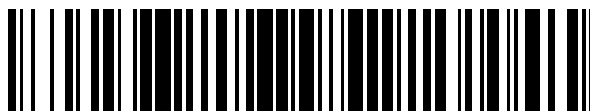


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 868**

51 Int. Cl.:

A23L 33/00 (2006.01)

A23L 33/19 (2006.01)

A23L 33/175 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2004 PCT/EP2004/011539**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2005 WO05039318**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2004 E 04790398 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 1675480**

54 Título: **Composición nutricional frente a los efectos secundarios de la quimioterapia o de la radioterapia**

30 Prioridad:

16.10.2003 EP 03023383

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

07.08.2018

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**SCHIFFRIN, EDUARDO;
BREUILL, DENIS;
BLUM-SPERISEN, STÉPHANIE;
DONNET-HUGHES, ANNE;
FAURE, MAGALI;
ROESSLE, CLAUDIA y
TURINI, MARCO, ENRICO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 677 868 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición nutricional frente a los efectos secundarios de la quimioterapia o de la radioterapia

La presente invención hace referencia a una composición nutricional adecuada para tratar o aliviar los efectos secundarios del tratamiento del cáncer por quimioterapia o radioterapia, tanto durante como después de dicho tratamiento.

5

Fundamento

10

La quimioterapia y la radioterapia son eficaces a la hora de destruir tumores porque atacan células con elevadas velocidades de proliferación y por tanto tejidos que crecen rápidamente. Puesto que las células madre del tracto gastrointestinal también tienen una velocidad de proliferación elevada un efecto secundario problemático de la quimioterapia o de la radioterapia es la muerte prematura de las células epiteliales.

15

En particular, la radioterapia y la quimioterapia, que a menudo son tratamientos que se eligen para los pacientes con cáncer, se pueden asociar a los síntomas de trastorno intestinal como náuseas, vómitos, diarrea con o sin sangre en las heces (ulceración) y dolor abdominal. Estos síntomas están relacionados con los trastornos o las lesiones de la mucosa intestinal, el revestimiento de los intestinos con la capa celular epitelial, que está en contacto directo con el contenido del tracto gastrointestinal. Durante la quimioterapia, el tracto gastrointestinal a menudo contiene fármacos anticancerígenos, que pueden inducir una intolerancia dietética y una mucositis. Frecuentemente también se observa una estomatitis y junto con la diarrea ésta altera fuertemente la calidad de vida del paciente.

20

Existen varios productos en el mercado que son beneficiosos en los pacientes con cáncer. Por ejemplo, PRO-SURE™ que es comercializado por Abbot Laboratories y es una bebida lista para beber (rtd) con una densidad energética de unas 1,27 kcal/ml, donde aproximadamente un 21% de la energía es aportada por proteínas. Además, el producto tiene un 0,021 g de fibra por ml. Sin embargo, una composición nutricional que es incluso más energética y proporciona más proteínas puede resultar ser mucho mejor que este producto.

25

RESOURCE SUPPORT™, una bebida rtd comercializada por Novartis, tiene unas 1,52 kcal/ml y un 23,3% de energía aportada por proteínas. Esta fórmula tiene 0,127 g de fibra por ml. Un objetivo de la presente invención consiste en aportar mezclas proteínicas únicas y un buen sabor a los pacientes con cáncer, mientras se evita la presencia de ingredientes que están presentes en cantidades insuficientes para ser eficaces.

30

El documento de B van't Land y cols, "El factor de crecimiento transformante β2 protege el intestino delgado durante el tratamiento con metotrexato en ratas posiblemente reduciendo la ciclación de las células madre", del British Journal of Cancer (2002) 87, 113-118, informa de que el TGF- β2 aislado de la leche bovina puede interrumpir reversiblemente el crecimiento de las células madre epiteliales durante la terapia. En un modelo de rata, la suplementación oral de las ratas expuestas al metotrexato con TGF- β2 reducía la pérdida de peso asociada a la quimioterapia.

35

La WO 96/34612 revela un método para prevenir el daño que la quimioterapia hace en el revestimiento del tracto alimentario, mediante la administración de una cantidad efectiva de un extracto del producto lácteo. Este extracto comprende GFE-2 (Extracto del factor de crecimiento), que es aislado del suero de leche y está prácticamente exento o libre de caseína.

40

La US 5.824.927 revela el uso del TGF- β3 para inhibir un envenenamiento citotóxico debido a la terapia anti-neoplásica como el tratamiento por radiación de la quimioterapia. El TGF- β3 se administra por vía tópica. La US 5.824.297 no revela ninguna composición nutricional.

45

En la WO 99/56758 se revela el uso de una composición alimenticia que incluye factores de crecimiento derivados del colostrum, donde la composición se administra para impedir un trastorno del intestino, por ejemplo, el resultante de la quimioterapia. Sin embargo, el colostrum se puede obtener únicamente durante un periodo corto después del nacimiento del ternero. Además, el WO 99/56758 no revela una materialización de una composición nutricional completa.

50

La EP1097646 revela una composición para bebés y niños pequeños que comprende leche en polvo modificada y glutamina y/o un péptido que contiene glutamina. A la vista del modelo anterior, un objetivo de la presente invención es conseguir una composición nutricional, que sea adecuada para aportar los macronutrientes y los micronutrientes y que impida y/o alivie las lesiones mucosales, en particular las resultantes de la radiación o quimioterapia.

55

Un objetivo específico es lograr una composición nutricional con buen sabor, que sea adecuada para promover el incremento de peso en los pacientes sometidos a una radiación o a quimioterapia. Este objetivo es importante a la luz del hecho de que los pacientes con cáncer que son tratados químicamente o por radiación a menudo tienen diferentes preferencias en el gusto si se comparan con las personas no tratadas. Un objetivo de la presente

60

invención consiste en aportar nutrición e impedir y/o tratar los efectos secundarios de la quimioterapia o de la radioterapia, por ejemplo con enfermos de cáncer.

5 Además, un objetivo consiste en aportar proteínas bioactivas derivadas o bien obtenidas de la leche, que sean capaces de mantenerse activas durante el paso por el tracto gastrointestinal.

Un objetivo consiste en lograr una composición nutricional que comprenda macronutrientes, como la proteína de la leche, que al mismo tiempo tengan proteínas bioactivas en cantidades efectivas.

10 Otro objetivo de la presente invención consiste en conseguir un suplemento nutricional, por ejemplo, un suplemento nutricional completo.

Resumen de la invención

15 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición nutricional que comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos y una fuente de carbohidratos, cuya composición tenga un contenido energético de al menos 1,3 kcal por ml, donde la fuente proteínica aporte de un 20% a un 30% de energía de la composición, comprenda entre un 40% y un 80% en peso de caseína y entre un 60% y un 20% en peso de suero de leche, comprenda entre 0,5 y 20 μg de TGF- β por 100 kcal de la composición y comprenda glutamina libre en una cantidad tal que aporte entre un 2 y un 15% de la energía de la composición.

20 En otro aspecto, la presente invención informa sobre el uso de la composición en la fabricación de una fórmula nutricional o suplemento para facilitar la nutrición a un paciente con cáncer sometido a quimioterapia.

25 Descripción detallada de la invención

En el contexto de esta especificación la palabra “comprende” significa que “incluye, entre otras cosas”. No pretende significar que “consiste solamente de”.

30 El término “energía de la composición” aportada por un nutriente en particular de la composición nutricional conforme a la presente invención, se entiende como la “energía total de la composición” referida a la energía aportada por todos los macronutrientes juntos.

35 El término TGF- β en una “forma activa” se refiere al TGF- β que ha mantenido la actividad biológica completa. De ahí que este término se refiera también al TGF- β que no es activo pero puede ser activado por las condiciones externas. En particular por el paso a través del tracto gastrointestinal. Esto se puede evaluar en modelos que simulen la acidez del estómago o el duodeno.

40 En el contexto de la presente invención, el término “fuente proteica” incluye cualquier materia proteínica basada en aminoácidos, como las proteínas dietéticas intactas o hidrolizadas, así como los péptidos añadidos o los aminoácidos libres y las mezclas de éstos, por ejemplo.

45 En una configuración preferida de la composición conforme a la presente invención, la fuente proteica incluye entre un 40% y un 80% en peso de caseína y entre un 60% y un 20% en peso de suero de leche.

50 Preferiblemente, la fuente proteica comprende entre un 45 y un 75%, más preferiblemente entre un 50 y un 70% y más preferiblemente entre un 55 y un 65% en peso de caseína. Preferiblemente, la fuente proteica comprende entre un 55 y un 25%, más preferiblemente entre un 50 y un 30%, más preferiblemente entre un 45 y un 35% en peso de suero de leche.

La caseína puede aportarse en forma libre o en forma de una sal, por ejemplo, una sal de sodio. También es posible aportar la caseína como una sal de calcio o de potasio.

55 El TGF- β es una proteína bioactiva especialmente importante. Por lo tanto, la composición de la presente invención aporta entre 0,5 y 20 μg de TGF- β , preferiblemente de TGF- β 2. El TGF- β 2 puede estar naturalmente presente en una forma activa en la caseína, por ejemplo si se utiliza la caseína ácida producida por el tratamiento de la leche. Un ejemplo de dicho proceso es donde la caseína es precipitada al reducir el pH de la leche con suero de leche descationizado y/o leche tal como se ha descrito, por ejemplo, en FR 1 469 793, que revela un proceso para obtener caseína por precipitación de la caseína reduciendo el pH con suero de leche descationizado. Este proceso sirve para la producción simultánea de suero de leche para la fabricación de lactosa y composiciones nutricionales para mastocitos. En este proceso el suero de leche usado como agente de precipitación ha sido liberado preferiblemente al menos parcialmente de la lactosa y/o de la albúmina previamente al tratamiento de intercambio de cationes. Por ejemplo, el suero de leche se puede obtener diluyendo la lechada de suero de leche tras retirar la lactosa elevando su pH a 4,3 hasta 4,8, con la ayuda de un producto como el suero de leche dulce de queso o bien el agua después

de lavar la lactosa, calentando luego (el suero diluido) a 90°C hasta 95°C, y después de haber eliminado la albúmina al tratarla en un intercambiador catiónico.

5 Sorprendentemente, al aportar caseína que contiene TGF- β 2 obtenido por un proceso "suave" tal como se ha indicado antes, el TGF- β 2 no es inactivado durante el proceso debido a la desnaturalización de proteínas. Además, el TGF- β 2 podría estar en forma inactiva – formando un complejo con la proteína enlazante- pero activarse durante el paso por el entorno ácido del estómago. Excepcionalmente, la fracción de caseína obtenida se asocia y protege el TGF- β 2 e impide su inactivación hasta la llegada al intestino delgado. Todavía es más sorprendente que la caseína se obtenga con el TGF- β 2, pues el TGF- β 2 es un factor soluble, que normalmente se encuentra en la fracción del suero de leche.

10 Debido a las propiedades protectoras de la caseína que contiene TGF- β 2, la cantidad de TGF- β que se debe administrar para obtener los efectos ventajosos aquí reivindicados, puede ser inferior si se compara con otras formas de administrar TGF- β , a las que les falta un aspecto protector.

15 En una configuración preferida de la composición conforme a la invención, la caseína que contiene TGF- β comprende 0,25-5, preferiblemente 0,3-2,5, más preferiblemente 1-2 μ g de TGF- β 2 por g de caseína.

20 En una configuración preferida, la composición conforme a la invención comprende preferiblemente 0,5-20, preferiblemente 0,8-6,5, más preferiblemente 1,5-4 μ g de TGF- β 2 activo por 100 kcal de la composición nutricional.

25 La proteína de suero de leche utilizada en la composición de la invención se puede obtener en el comercio. Los proveedores de productos lácteos como suero de leche y fracciones de suero de leche incluyen Aria Food Ingredients, Morinaga Milk Industry Co., Ltd (Japan) y Tatua en New Zealand. Glanbia Nutritionals, por ejemplo, comercializa el producto Salibra™ 700, un concentrado de suero de leche, que también contiene TGF- β .

30 La presencia cuantitativa de TGF- β en las fuentes disponibles en el comercio puede ser evaluada por los ensayos ELISA. Por ejemplo, un kit de ELISA cuantitativo se encuentra disponible en el comercio para el TGF- β 2 bovino de los sistemas R&D (número de catálogo, DB250).

35 La fuente de proteínas también comprende glutamina en forma de un aminoácido añadido. "Aminoácido añadido" en el contexto de la presente invención, se refiere a un aminoácido que no está ligado a las proteínas, pero que se añade por separado y procede de fuentes de proteínas dietéticas típicas como la leche, la carne y las proteínas vegetales. El aminoácido añadido puede estar presente como aminoácido libre o como un di- y/o tri-péptido que comprenda el aminoácido. Por ejemplo, la glutamina se puede añadir en forma de un dipéptido como la L-alanilglutamina. La elección de formato al cual se añade la glutamina viene dictada, por ejemplo, por si la composición se vende como una composición en polvo que debe ser reconstituida con agua inmediatamente antes de su consumo o bien si se vende como una composición líquida. En el primer caso, el aminoácido libre puede ser, y preferiblemente será utilizado por cuestiones de precio. Sin embargo, la glutamina libre no es estable en un entorno líquido y por lo tanto si la composición se tiene que vender como un líquido, la glutamina se tendrá que añadir como un dipéptido o bien otra forma estable líquida. Otra posibilidad si la composición se tiene que suministrar en forma líquida sería que una cantidad apropiada de glutamina en polvo se incluyera en forma modular para mezclarse con el líquido inmediatamente antes de su consumo.

45 Preferiblemente, la fuente proteínica comprende entre un 50 y un 85% en peso de caseína y de suero de leche y entre un 15 y un 50% de glutamina añadida, más preferiblemente, la fuente proteica de la composición comprende entre un 60 y un 75% en peso de caseína y de suero de leche y entre un 25% y un 40% en peso de glutamina añadida.

50 En términos de la energía aportada por la fuente proteica, la fuente proteica de la composición conforme a la presente invención aporta un 20-30%, preferiblemente un 21-29%, más preferiblemente un 22-27% de la energía de la composición nutricional.

55 Preferiblemente, la caseína y el suero de leche aportan un 10-22%, más preferiblemente un 15-20% de la energía de la composición nutricional. Preferiblemente, la glutamina añadida aporta un 4-13%, preferiblemente un 6-10% de la energía de la composición nutricional.

60 Claramente la caseína y las proteínas de suero de leche incluyen algo de glutamina y preferiblemente la suma de glutamina añadida y enlazada a las proteínas aporta un 7-15%, más preferiblemente un 8-12% de la energía de la composición.

65 La fuente proteica conforme a la invención puede presentarse en forma de proteínas intactas o pueden estar hidrolizadas. Sin embargo, preferiblemente, la fuente proteica consta de proteína intacta de caseína y suero de leche.

5 La composición nutricional conforme a la presente invención comprende una fuente lipídica. Las fuentes de lípidos a utilizar en la composición nutricional se pueden seleccionar del aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de colza (bajos niveles de ácido erúcico), aceite de avellana, aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de coco, grasa de leche, aceite de semilla de grosella negra, aceite de pescado, aceite de palma, aceite de cacahuete, así como aceite de células individuales y mezclas de estos, por ejemplo.

10 La fuente lipídica puede comprender ácidos grasos saturados (SFA), ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), y/o ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Los SFA pueden presentarse parcialmente como triglicéridos de cadena media (MCT), MCT en referencia a triglicéridos que comprenden ácidos grasos C₆-C₁₂.

En una configuración preferida de la presente invención, la fuente lipídica comprende, en un porcentaje en peso de la fuente lipídica, un 30-70%, preferiblemente un 40-60%, más preferiblemente un 45-55% de MCT.

15 Preferiblemente, la fuente lipídica aporta un 25-45%, preferiblemente un 30-40%, más preferiblemente, un 32-38% de la energía de la composición.

Preferiblemente, la fuente de lípidos de la composición comprende n-3 y/o n-6 PUFA.

20 Preferiblemente, la composición conforme a la invención comprende un porcentaje de ácidos grasos n-6/n-3 del orden de 2/1 a 8/1, preferiblemente de 2/1 a 7/1, más preferiblemente el porcentaje es de aproximadamente 2/1 a 5/1.

25 Preferiblemente un 5-15%, más preferiblemente un 8-12%, por ejemplo el 10% del total de ácidos grasos de la fuente lipídica están presentes en forma de n-3 ácidos grasos. Preferiblemente, el n-3 ácido graso se selecciona entre el ácido α -linolénico (18:3n-3), el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3), el ácido docosapentaenoico (DPA, 22:5n-3) o bien el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3) o mezclas de estos.

30 Preferiblemente, los ácidos grasos n-3 están presentes en una cantidad que corresponde a 1-6g, preferiblemente 2-4g de ácidos grasos n-3 por ingesta diaria de composición nutricional.

Preferiblemente, la composición conforme a la invención comprende EPA y DHA en una proporción de EPA/DHA de 1/1,5 a 1/ 2,5, por ejemplo 1/2. Puesto que los pesos moleculares de EPA y DHA son casi idénticos, estos porcentajes pueden ser considerados como porcentajes en peso o como porcentajes moleculares.

35 La composición conforme a la presente invención comprende al menos una fuente de carbohidratos digeribles. La fuente de carbohidratos digerible puede ser cualquier carbohidrato o mezcla de carbohidratos adecuada. Por ejemplo, la fuente de carbohidratos puede ser la maltodextrina, el almidón nativo o modificado de tapioca, maíz, arroz, otros cereales, patatas, por ejemplo, o almidón con elevado contenido en amilosa, sacarosa, glucosa, fructosa y/o mezclas de todo ello. Preferiblemente, la fuente de carbohidratos digerible comprende maltodextrina, más preferiblemente, maltodextrina y sacarosa.

40 Preferiblemente, la composición conforme a la presente invención está clínicamente exenta de lactosa. El término "clínicamente libre de lactosa" se refiere en el contexto de la presente invención, a las composiciones nutricionales que tienen un máximo de 0,2 g de lactosa por 100 kcal de la composición. Preferiblemente, la composición tiene menos de 0,2, más preferiblemente menos de 0,17 g de lactosa por 100 kcal de la composición.

45 La fuente de carbohidratos digeribles puede aportar un 25% a un 55% de la energía de la composición; preferiblemente entre un 30% y un 50%, más preferiblemente entre un 35% y un 45%, más preferiblemente entre un 37% y un 43% de la energía. Por ejemplo, la fuente de carbohidratos puede aportar aproximadamente un 40% de energía de la composición.

50 La composición enteral incluye preferiblemente un perfil completo de minerales y vitaminas. Por ejemplo, suficientes vitaminas y minerales para suministrar aproximadamente un 100% hasta un 250% de la dosis diaria permitida de vitaminas y minerales por 1500 calorías de la composición nutricional.

55 Pueden estar presentes varios aromatizantes, endulzantes y otros aditivos.

60 La composición puede contener además al menos un prebiótico. El término prebiótico se refiere a fibras dietéticas o bien otros componentes alimenticios que puedan servir como sustrato para bacterias intestinales eficientes. Preferiblemente, la composición comprende al menos un tipo de fibra soluble, que puede servir como de prebiótico.

65 El prebiótico puede ser un oligosacárido o una mezcla de diferentes oligo- y/o polisacáridos. Los oligosacáridos se pueden seleccionar entre los oligosacáridos basados en rafinosa, galactosa, fructosa, lactosacarosa, xilosa, por ejemplo. La EP 0 307 523 incluye la bibliografía conforme a la cual se pueden obtener los oligosacáridos.

Preferiblemente, el prebiótico se elige de la inulina y/o de los fructooligosacáridos o bien de una combinación de los mismos.

5 La inulina es una mezcla de polímeros de fructosa (F_2 - F_{60}), que se puede aislar a partir de la raíz de chicoria mediante extracción en agua caliente, por ejemplo. La inulina, que se obtiene de este modo se caracteriza prácticamente siempre por una unidad final de glucosa, que sigue la fórmula general GF_n , donde n se encuentra entre 2-60, preferiblemente entre 11-50. La inulina se obtiene en el comercio a partir de "Orafti" Belgium, bajo el nombre comercial Raffiline® o bien de Cosucra, bajo el nombre comercial Frutafit®.

10 Los fructooligosacáridos (FOS) son generalmente oligopolímeros de fructosa, que se pueden obtener de al menos dos formas diferentes:

- (1) Hidrólisis de inulina (ver antes), que se obtiene en el comercio de "Orafti", Bélgica, bajo distintos nombres comerciales de Raffilose®.
- 15 (2) Por síntesis de la sacarosa con ayuda de β -fructofuranosidasa de *Aspergillus niger*, que se obtiene en el comercio en Meiji Seika Co. de Japón. Este último método no produce oligosacáridos de más de 5 unidades de monosacárido de fructosa (la llamada cadena corta, SC FOS).

20 La composición conforme a la invención comprende preferiblemente una mezcla de inulina y FOS, que consta de un 30-80% de FOS y un 20-70% de inulina.

25 La composición puede comprender otros prebióticos, como otros polisacáridos solubles sin almidón. Para la categorización de la fibra en fibra soluble e insoluble conforme a la solubilidad en agua, el protocolo estándar se encuentra en L. Prosky y cols., J. Assoc. Off. Anal. Chem. 71, 1017-1023(1988). Ejemplos de polisacáridos sin almidón solubles son la inulina, pectina, los beta-glucanos, varias gomas como la goma arábiga, la de tragacanto, de mucilagos, de guar y de grano o semilla de algarrobo, agar, carrageninas, alginatos, xantano y similares. Estos ingredientes se encuentran disponibles en el comercio.

30 Una fuente típica de fibra soluble es la fibra interior de guisante, conocida como pared celular del guisante, disponible en el comercio bajo el nombre comercial de Sweelite® de Cosucra.

Preferiblemente, la composición comprende, en un porcentaje en peso de materia seca, 0-10%, preferiblemente 1-8%, más preferiblemente 2-5% de un prebiótico.

35 Preferiblemente, la composición conforme a la invención comprende uno o más prebióticos, es decir, microorganismos o bien su sustrato de fermentación que ejerce un efecto beneficioso en el consumidor.

40 Los probióticos se pueden obtener en el comercio o bien se pueden producir generalmente por un proceso de fermentación y un secado opcional. Las cepas específicas a menudo tienen preferencias en cuanto a medios o sustratos, que el experto conoce con detalle.

45 Los microorganismos pueden encontrarse en forma seca, o por ejemplo en forma de esporas para microorganismos que forman esporas. El secado de los microorganismos después de la producción por fermentación es bien conocido por la persona experta. Ver por ejemplo EP 0 818 529 (SOCIETE DES PRODUITS NESTLE) donde se ha descrito un proceso de secado por pulverización, o bien WO 0144440 (INRA). En general, los microorganismos bacterianos se concentran a partir de un medio y se secan mediante un secado por pulverización, un secado de lecho fluidizado, una liofilización (secado por congelación) o bien otro proceso de secado adecuado. Por ejemplo, los microorganismos se mezclan con un material soporte como un carbohidrato, por ejemplo, sacarosa, lactosa o maltodextrina, un lípido o proteína, por ejemplo, leche en polvo durante o antes del secado.

50 Sin embargo, los microorganismos no necesitan estar presentes necesariamente en una forma seca. Puede ser apropiado mezclarlos directamente después de la fermentación con una composición nutricional en polvo, por ejemplo, y realizar luego opcionalmente un proceso de secado, preferiblemente a bajas temperaturas (por debajo de 70°C). Dicho método se desglosa en la WO 02065840 (SOCIETE DES PRODUITS NESTLE).

55 Muchos probióticos se encuentran disponibles en el comercio y se pueden obtener en una forma en polvo como *la Bifidobacterium lactis* (DSM 20215) de Christian Hansen Biosystems A/S (CHL), 10-12 Boge Allé, P.O Box 407, DK-2970 Horsholm, Denmark. Dichos polvos se pueden añadir directamente (mezclados en seco) a las composiciones nutricionales en polvo.

60 La literatura menciona algunos de los microorganismos de los cuales se pueden seleccionar probióticos adecuados. Por ejemplo, el EP 0862 863A2, en particular en la página 3, líneas 25-37, comprende una lista de la cual se pueden seleccionar los probióticos para la presente invención.

Por ejemplo, el probiótico seleccionado es una *Bifidobacterium*. Preferiblemente se trata de la *Bifidobacterium lactis* o una *Bifidobacterium longum*.

5 Por ejemplo, el prebiótico seleccionado es una *Lactobacillus paracasei*. Preferiblemente, el producto seleccionado se elige del grupo compuesto por *Bifidobacterium longum* (CNCMI-2170), *Bifidobacterim lactis* (German Culture Collection: DSM20215), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I -2116, CNCM I-1292), *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225) o mezclas de los mismos.

10 El término probiótico también incluye bacterias probióticas muertas, sustratos de fermentación y/o material derivado probiótico.

15 Por ejemplo, la composición nutricional conforme a la invención puede constar de 10^5 - 10^{11} , más preferiblemente 10^6 - 10^9 cfu por porción o ración diaria de la composición nutricional. Si la composición de la invención sirve como nutrición completa, la ración diaria puede dividirse hasta en varias raciones y corresponde hasta aproximadamente 1,5 a 2 L de composición nutricional de la invención, opcionalmente si se reconstituye.

Si la composición es en polvo, consta preferiblemente de 10^5 - 10^{11} cfu por 75 g de composición en polvo.

20 Preferiblemente, el contenido energético de la composición conforme a la presente invención se encuentra entre 1,3 y 1,8 kcal/ml, más preferiblemente 1,4-1,6 kcal/ml.

La composición se puede usar como un suplemento para una dieta individual, pero también se puede diseñar para aportar un soporte nutricional completo.

25 Tal como se ha mencionado previamente, la composición conforme a la invención se puede vender en forma líquida o en polvo. Si es en polvo se puede reconstituir añadiendo agua, como agua del grifo enfriada o hervida, o bien agua segura desde el punto de vista nutricional. Se apreciará que en el caso de una composición en polvo, el contenido energético establecido en kcal/ml se refiere, como es costumbre en este campo, al contenido energético de la composición después de su reconstitución con agua de acuerdo con las instrucciones antes aportadas. Por ejemplo, 30 50-100 g, más preferiblemente 60-90 g de la composición en polvo se mezclan con 180 ml de agua y se agitan.

La composición puede ser administrada por sonda lo que permite que la composición entre en contacto con las células epiteliales orales que a menudo se ven seriamente afectadas por la quimioterapia.

35 La composición en polvo también se puede reconstituir con zumo, como zumo de manzana, agua aromatizada o bien otras bebidas. Preferiblemente, estas bebidas tienen un pH neutro. Sin embargo, si el líquido utilizado para la reconstitución en sí tiene un contenido calórico, es recomendable reducir la cantidad de polvo por 100 ml de líquido en comparación con el agua para que la composición fabricada no tenga un contenido energético demasiado elevado.

40 Cuando la composición de la invención se utiliza para aportar una nutrición completa, se administran diariamente preferiblemente 1,0-2,5, más preferiblemente 1,2-2,0 L, por ejemplo 1,5 L de la composición (reconstituida si es necesario).

45 La composición se puede utilizar para aliviar y/o reducir los efectos secundarios de la quimioterapia y/o radioterapia que se pueden atribuir a los daños en el tracto gastrointestinal. Dichos efectos secundarios pueden incluir ulceración, en particular en la boca, diarrea, estomatitis, mucositis, infecciones, permeabilidad intestinal elevada, absorción reducida de nutrientes. Además de los efectos secundarios que tienen una causa evidente y directa como la permeabilidad intestinal elevada (debido al estrés oxidativo en las células mucosales), los pacientes que sufren 50 cáncer y están sometidos a quimioterapia o radioterapia para tratar el cáncer a menudo no quieren comer porque comer es doloroso debido a las úlceras por ejemplo, o bien porque tienen percepciones alteradas de sabor o sensaciones de náuseas. Estos efectos secundarios esencialmente psicológicos son otro motivo por el cual a menudo es difícil mantener un status nutricional en los pacientes durante los periodos de quimioterapia y radioterapia.

55 La composición de la presente invención también puede ser utilizada en la preparación de fórmulas nutricionales, medicamentos u otras formas de terapia administrada por vía oral.

60 La composición nutricional conforme a la invención se puede preparar del modo convencional; por ejemplo, mezclando la fuente proteica, la fuente de carbohidratos y la fuente lipídica. Pueden incluirse emulsionantes en la mezcla. Las vitaminas y los minerales se pueden añadir en este momento pero también se pueden añadir más tarde para evitar la degradación térmica. Cualquier vitamina lipofílica, emulgentes y similares se puede disolver en la fuente lipídica antes de la mezcla. El agua, preferiblemente el agua, que se ha sometido a ósmosis inversa, puede mezclarse luego para formar una mezcla líquida. La temperatura del agua se encuentra entre 50°C y unos 80°C para

ayudar a dispersar los ingredientes. Los licuadores disponibles en el mercado se pueden utilizar para formar la mezcla líquida.

5 La mezcla líquida puede ser tratada térmicamente para reducir cargas bacterianas. Por ejemplo, la mezcla líquida se puede calentar rápidamente a una temperatura entre 80°C y unos 110°C durante 5 segundos hasta aproximadamente 5 minutos. Esto se puede hacer mediante una inyección de vapor o por intercambio térmico; por ejemplo, un intercambiador de calor de placas.

10 La mezcla líquida se puede enfriar entonces hasta aproximadamente 60°C hasta 85°C; por ejemplo, por refrigeración instantánea. Luego la mezcla líquida se homogeniza. La mezcla homogenizada se puede enfriar luego para añadir componentes sensibles al calor, como vitaminas y minerales. El pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogenizada es estandarizada convenientemente en este punto.

15 Si la composición se tiene que vender en forma de polvo, la mezcla se evapora luego y se seca hasta obtener el polvo; por ejemplo, mediante secado por pulverización. Se pueden usar procedimientos convencionales. Los probióticos y otros ingredientes sensibles al calor, si no se han añadido antes del secado, como ciertos minerales, se pueden añadir a la composición seca.

20 Si la mezcla se tiene que vender como un líquido, se ajustará a la concentración apropiada si es necesario y se someterá a los procesos convencionales de envasado como la retorta de los recipientes llenos o el tratamiento térmico seguido del llenado aséptico de los recipientes deseados.

Ejemplo 1

25 Una composición nutricional en polvo se prepara con los ingredientes indicados en la tabla 1 siguiente:

Ingrediente	g/100 g de componentes secos	Energía (1,5 kcal por ml)
Fuente de proteínas (total):	30	25%
Caseína	12,2	10,2%
Suero de leche	8,2	6,8%
Glutamina	9,6	8%
Fuente de lípidos (total):	18,4	35%
MCT (aceite de coco)	9,2	
Otros lípidos	9,2	
Cociente n-6/n-3	2/1	
Carbohidratos (total):maltodextrina	47,4	40%
Vitaminas y minerales se añaden conforme a los requisitos diarios (total):	60 mg	

30 Para preparar una composición nutricional, reconstituida, en polvo, la maltodextrina, la caseína ácida neutralizada, el suero de leche en polvo y los aminoácidos son hidratados en agua del grifo a unos 50-60°C para obtener una solución (el término solución se utiliza para incluir los términos técnicos de dispersión o suspensión). La solución es estandarizada hasta un contenido total en sólidos (TS) del 25%. El tiempo de hidratación se adapta a una buena hidratación de la proteína.

35 Se añaden vitaminas y minerales a la solución.

El pH se ajusta con KOH o ácido cítrico hasta un valor entre 6,8-7.

40 La solución se precalienta a 50°C. La fuente lipídica que comprende MCT, aceite de colza de bajo nivel de ácido erúrico y aceite de maíz se precalienta por separado, luego se añade a la línea y la mezcla se calienta a 105°C mediante una inyección directa de vapor y esta temperatura se mantiene durante 5 segundos.

Luego el producto se pulveriza directamente en un evaporador, en el cual el producto se concentra hasta un 40-50% de sólidos (materia seca) mediante un evaporador de Scheffers de película cayente.

45 Posteriormente, la solución concentrada se mantiene en un tanque amortiguador para su homogenización, donde se precalienta a 75°C, se homogeniza a 150 bars con una bomba de alta presión y luego se seca mediante pulverizado.

50 El polvo se mezcla luego con Soya Lecitina y pre-mezclas de vitaminas y minerales, y una pequeña parte de maltodextrina.

El polvo puede introducirse en bolsas o botes gaseados bajo una atmósfera inerte de N₂ y CO₂.

ES 2 677 868 T3

El polvo obtenido es una composición nutricional especialmente adecuada como nutrición completa para pacientes sometidos a tratamientos anticancerígeno. El polvo puede ser reconstituido con agua del grifo. El tamaño de la ración diaria recomendada para un paciente adulto sería de 152 g de polvo al día.

5

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición nutricional a utilizar en el suministro de alimentos a un paciente, que padece cáncer, durante las épocas de tratamiento quimioterapéutico y de radioterapia e inmediatamente después de estos periodos de tiempo, que comprende una fuente de proteínas, una fuente de lípidos y una fuente de carbohidratos, cuya composición tiene un contenido energético de al menos 1,3 kcal/ml, donde la fuente proteica:
- 10 proporciona entre un 20% y un 30% de la energía de la composición;
 comprende un 50-85% en peso de suero de leche y caseína y un 15-50% en peso de glutamina añadida;
 y entre 0,5 y 20 µg de TGF-β por 100 kcal de la composición,
- 15 2. Uso de una composición que comprende una fuente proteica, una fuente de lípidos y una fuente de carbohidratos, cuya composición tiene un contenido energético de al menos 1,3 kcal/ml, donde la fuente proteica:
- 20 proporciona entre un 20% y un 30% de la energía de la composición;
 comprende un 50-85% en peso de suero de leche y caseína y un 15-50% en peso de glutamina añadida;
 y entre 0,5 y 20 µg de TGF-β por 100 kcal de la composición, en la fabricación de una fórmula nutricional o suplemento para suministrar alimentos a un paciente que padece cáncer durante periodos de quimioterapia y/o radioterapia e inmediatamente después de dichos periodos de tratamiento
- 25 3. Composición a utilizar conforme a la reivindicación 1, o bien uso conforme a la reivindicación 3, donde el TGF-β es TGF-β2 aportado por la caseína ácida y donde el componente de caseína de la fuente proteica contiene al menos suficiente caseína ácida para suministrar el TGF-β2.
- 30 4. Composición a utilizar o uso conforme a la reivindicación 3, donde la composición comprende entre 1,5 y 4 µg de TGF-β2 por 100 kcal.
- 35 5. Composición a utilizar o uso conforme a cualquier reivindicación anterior, donde el contenido energético oscila entre 1,3 y 1,8 kcal/ml.
- 40 6. Composición a utilizar o uso conforme a cualquier reivindicación anterior, donde la glutamina es glutamina libre y aporta entre un 5% y un 10% de la energía de la composición.
- 45 7. Composición a utilizar o uso conforme a cualquier reivindicación anterior, donde la fuente de lípidos aporta entre un 25% y un 45% de la energía de la composición.
8. Composición a utilizar o uso conforme a cualquier reivindicación anterior, donde la fuente de lípidos comprende, en un porcentaje en peso de la fuente de lípidos, entre un 30% y un 70% de los triglicéridos de cadena media.
9. Composición a utilizar o uso conforme a cualquier reivindicación anterior, donde la fuente de carbohidratos aporta entre un 25% y un 55% de la energía de la composición.