(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 688 181**

(51) Int. CI.:

A61K 33/30	(2006.01)	***A61K 33/24***	(2006.01)	***A23L 33/15***	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)	***A61K 47/36***	(2006.01)		
A61K 31/355	(2006.01)	***A61P 3/00***	(2006.01)		
A61K 31/375	(2006.01)	***A61P 37/04***	(2006.01)		
A61K 31/4415	(2006.01)	***A61K 45/06***	(2006.01)		
A61K 31/455	(2006.01)	***A61K 9/00***	(2006.01)		
A61K 31/51	(2006.01)	***A61K 47/46***	(2006.01)		
A61K 31/525	(2006.01)	***A61K 33/04***	(2006.01)		
A61K 31/593	(2006.01)	***A23L 33/10***	(2006.01)		
A61K 31/714	(2006.01)	***A23L 33/16***	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2009 PCT/JP2009/050018**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2009 WO09087987**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2009 E 09700459 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2236147**

(54) Título: **Composición para mejorar el estado nutricional, reducir la frecuencia de fiebre y/o aumentar la capacidad inmunológica de personas de edad avanzada**

(30) Prioridad:

10.01.2008 JP 2008003072

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2018

(73) Titular/es:

NUTRI CO., LTD. (100.0%)
1-122 Fuji Cho Yokkaichi-shi
Mie 510-0013, JP

(72) Inventor/es:

KAWAGUCHI, SUSUMU

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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 para mejorar el estado nutricional, reducir la frecuencia de fiebre y/o aumentar la capacidad inmunológica de personas de edad avanzada

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición para mejorar el estado nutricional, reducir la frecuencia de fiebre, y/o aumentar la capacidad inmunológica de las personas de edad avanzada.

Antecedentes en la técnica

Las personas de edad avanzada son propensas a malnutrición crónica debido a una disminución en la ingesta básica de energía, un metabolismo reducido, una enfermedad subyacente, y similares. Incluso cuando las personas de edad avanzada ingieren suficiente energía y se dan suficientes cantidades de los tres nutrientes principales y similares, a menudo no pueden metabolizar de forma eficaz los nutrientes ingeridos debido a que su capacidad metabólica de energía ha disminuido. En la malnutrición o en un estado catabólico, la capacidad inmunológica se reduce debido a una disminución en la síntesis de células inmunológicas causada por un agotamiento marcado o una deficiencia en diversos nutrientes, y la susceptibilidad a la infección aumenta. La administración de vitaminas que contribuyen a un metabolismo eficaz de los tres nutrientes principales y de los micronutrientes implicados en la síntesis de proteínas es importante para proporcionar el estado nutricional y el aumento de la capacidad inmunológica de las personas de edad avanzada y reducir su susceptibilidad a la infección (Documento de No Patente 1). El Documento de Patente 1 describe una composición alimentaria en forma de gel que se traga con facilidad que contiene ≥ 7 % en peso de componente de proteína que tiene ≥ 90 de puntuación de aminoácidos, ≥ 10 % en peso de glúcidos y agua, y que tiene ≥ 1 kcal/g caloría y ≤ 5 x 10^3 N/m^2 de resistencia del gel en la ruptura. El Documento de Patente 2 informa de un suplemento alimentario útil para pacientes diabéticos que entran en baja concentración de glucosa en sangre cuando se recuperan en casa. El suplemento alimentario tiene glucosa como componente principal, contiene glucosa en jalea y contiene de 10 a 20 g de glucosa en el envase. El Documento de Patente 3 informa de un suplemento nutricional en forma de una composición nutricional gelificada que contiene proteína de trigo gelificada, una fuente de carbohidratos, minerales y vitaminas. Se describe que la composición es adecuada para pacientes con disfagia, niños y atletas. El Documento de No Patente 2 es una revisión de la suplementación con vitaminas/minerales, el envejecimiento de la respuesta inmune, y el riesgo de infección. El Documento de Patente 4 se refiere a composiciones y métodos para la suplementación profiláctica y terapéutica de nutrición en sujetos.

Documento de No Patente 1: FUTAMURA, Akihiko *et al*., Journal of Medical Technology, Vol. 48, n.º 9, 2004, 3. Evaluation of Immunocompetence
Documento de No Patente 2: Simin Nikbin Meydani, Brief Critical Reviews, 1993: 106-115

Documento de Patente 1: JP 2005 013134 A
Documento de Patente 2: EP-A-1 604 670
Documento de Patente 3: US 7.008.654
Documento de Patente 4: WO 03/002148

Divulgación de la invención

Problema que se soluciona con la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para mejorar el estado nutricional, reducir la frecuencia de fiebre, y/o aumentar la capacidad inmunológica de las personas de edad avanzada.

Medios para solucionar el problema

Los presentes inventores pidieron a pacientes de una edad de 65 años y superior que tomaran una composición que contenía los siguientes componentes (a) a (e) con el fin de verificar la utilidad de la composición. Como resultado, los inventores han descubierto que la composición es eficaz en mejorar el estado nutricional, reducir la frecuencia de fiebre, y/o aumentar la capacidad inmunológica de las personas de edad avanzada, completando de ese modo la presente invención:

(a) un agente antioxidante;
(b) al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en vitamina B_1, vitamina B_2, vitamina B_6, niacina, y ácido pantoténico;
(c) al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en ácido fólico y vitamina B_{12};
(d) cinc; y
(e) selenio.

La presente invención se resume como sigue a continuación.

(1) Una composición para su uso en un método de reducción de la frecuencia de fiebre en las personas de edad avanzada, comprendiendo dicha composición, por unidad de dosificación, 350 ± 70 mg de vitamina C, 14 ± 2,8 mg de vitamina E, 4,6 ± 0,92 mg de β-caroteno, 2,1 ± 0,42 mg de vitamina B_1, 2,1 ± 0,42 mg de vitamina B_2, 3,5 ± 0,7 mg de vitamina B_6, 10,5 ± 2,1 mg de niacina, 7,0 ± 1,4 mg de ácido pantoténico, 560 ± 112 µg de ácido fólico, 7,0 ± 1,4 µg de vitamina B_{12}, 7,0 ± 1,4 mg de cinc, 35 ± 7 µg de selenio, 2,6 ± 0,52 µg de vitamina D_3, y 3,5 ± 0,7 mg de hierro, y que tiene una energía de 47 ± 9,4 kcal;
en la que la composición se administra a la persona de edad avanzada en una dosis de una unidad de dosificación por día.
(2) La composición para el uso de acuerdo con (1), que comprende además galacto-oligosacárido, potasio, calcio, magnesio, y fósforo.
(3) La composición para el uso de acuerdo con (2), que comprende, por unidad de dosificación, 1,1 ± 0,22 g de galacto-oligosacárido, 41 ± 8,2 mg de potasio, 41 ± 8,2 mg de calcio, 2,2 ± 0,44 mg de magnesio, y 11 ± 2,2 mg de fósforo.
(4) La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de (1) a (3) que usa zumo de fruta y/o zumo de vegetal como base.
(5) La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) que forma un gel.
(6) La composición para el uso de acuerdo con (5), en el que el agente de gelatinización usado es uno o más espesantes de polisacárido.
(7) La composición para el uso de acuerdo con (6) que tiene una resistencia de gel de 7.000 ± 2.000 N/m^2 a 5 ºC.
(8) La composición para el uso de acuerdo con (7), en la que, cuando la resistencia de gel es 7.000 ± 2.000 N/m^2, la energía de adhesión es 60 ± 40 J/m^3 y la cohesividad es 0,7 ± 0,1 J/m^3.
(9) La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) que tiene un volumen de 70 ± 14 ml por unidad de dosificación.
(10) La composición para el uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) en el que dicha composición también se usa en un método de mejora del estado nutricional y/o aumento de la capacidad inmunológica de la persona de edad avanzada.
(11) La composición para el uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9), en el que aumenta el nivel de prealbúmina en sangre.

Ventaja de la invención

De acuerdo con la composición de la presente invención, son posibles una mejora en el estado nutricional, una reducción en la frecuencia de fiebre, y/o un aumento en la capacidad inmunológica de las personas de edad avanzada.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los resultados de la medición de las proteínas totales (TP). Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. Los valores de la medición se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de ese modo se representaron gráficamente. El eje vertical representa la concentración de proteínas totales en suero (g/dl), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. Un nivel normal de proteínas totales es de 6,5 a 8,2 g/dl. Aunque se exhibió una tendencia decreciente en los dos grupos, no se observó ninguna diferencia significativa en comparación con la línea base;
la Figura 2 muestra los resultados de la medición de albúmina (ALB). Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. Los valores de la medición se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de ese modo se representaron gráficamente. El eje vertical representa la concentración de albúmina en suero (g/dl), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. Un nivel normal de albúmina es de 3,7 a 5,3 g/dl. Se exhibió una tendencia decreciente en los dos grupos, y se observó una disminución significativa ($p < 0,05$) en el grupo de administración en comparación con la línea base;
la Figura 3 muestra los resultados de la medición de prealbúmina (TTR). Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. Los valores de la medición se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de ese modo se representaron gráficamente. El eje vertical representa la concentración de prealbúmina (mg/dl), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. Un nivel normal de prealbúmina es de 22 a 40 mg/dl. Se observó un aumento significativo ($p < 0,05$) después de 30, 60, e incluso 90 días de administración en el grupo de administración en comparación con la línea base. Por otra parte, no se observó ningún cambio en el grupo sin administración;
la Figura 4 muestra los resultados de la medición del recuento de glóbulos rojos (RBC). Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. Los valores de la medición se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de ese modo se representaron gráficamente. El eje vertical representa el recuento de glóbulos rojos (diez mil/µl), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. El recuento normal de glóbulos rojos es de 4,2 millones a 5,7 millones/µl para hombres (M), y de 3,76 millones a 5 millones/µl para mujeres (F). El recuento de RBC fue considerablemente menor ($p < 0,05$) en el grupo de administración en comparación con el grupo sin administración. No se observó ningún cambio en

ningún grupo en comparación con la línea base;
la Figura 5 muestra los resultados de la medición del recuento de glóbulos blancos (WBC). Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. Los valores de la medición se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de ese modo se representaron gráficamente. El eje vertical representa el recuento de glóbulos blancos (µl), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. El recuento normal de glóbulos blancos es de 3800 a 9800 µl para hombres (M), y de 3500 a 9100 µl para mujeres (F). El recuento de glóbulos blancos aumentó considerablemente ($p < 0,05$) en el grupo de administración en el día 60 de administración en comparación con la línea base, y también aumentó considerablemente ($p < 0,05$) con respecto al grupo sin administración;
la Figura 6 muestra los resultados de la medición de la frecuencia de fiebre. Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. La frecuencia de fiebre se promedió para cada grupo y los valores obtenidos de ese modo se representaron gráficamente. El eje vertical representa la frecuencia media de fiebre (número de veces), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. Aunque se exhibió una tendencia creciente en el grupo sin administración (1,1 → 1,2 → 1,5 → 1,6 veces), se exhibió una tendencia decreciente en el grupo de administración (1,2 → 0,7 → 1,1 → 1,0 veces). Sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa entre los dos grupos;
la Figura 7 muestra los resultados de la medición del recuento de plaquetas (PLT). Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. Los valores de la medición se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de ese modo se representaron gráficamente. El eje vertical representa el recuento de plaquetas ($x10^4$/µl), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. El recuento normal de plaquetas es de 14,0 a 36,0 x 10^4 mil/µl. El recuento de PLT de línea base en el grupo de administración fue considerablemente mayor ($p < 0,05$) que en el grupo sin administración. Sin embargo, los dos grupos mostraron una tendencia similar, sin ningún cambio de importancia observado;
la Figura 8 muestra los resultados de la medición de la frecuencia acumulada de fiebre. Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. La frecuencia acumulada media de fiebre se representó gráficamente. El eje vertical representa la frecuencia acumulada de fiebre (número de veces), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. El grupo sin administración exhibió una tendencia creciente en la frecuencia acumulada de fiebre en comparación con el grupo de administración;
la Figura 9 muestra los resultados de la medición de hemoglobina (Hb). Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. Los valores de la medición se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de ese modo se representaron gráficamente. El eje vertical representa la concentración de hemoglobina (g/dl), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. La concentración normal de hemoglobina es de 13,2 a 17,6 g/dl para hombres (M), y de 11,3 a 15,2 g/dl para mujeres (F). Se exhibió una tendencia decreciente en el grupo sin administración, mientras que no se exhibió casi ningún cambio en el grupo de administración. Sin embargo, la concentración de hemoglobina en el grupo de administración fue menor que la del grupo sin administración;
la Figura 10 muestra los resultados de la medición del hematocrito (Ht). Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. Los valores de la medición se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de ese modo se representaron gráficamente. El eje vertical representa el nivel de hematocrito (%), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. El nivel normal de hematocrito es de un 39,2 a un 51,8 % para hombres (M), y de un 33,4 a un 44,9 % para mujeres (F). El nivel de hematocrito de línea base en el grupo de administración tendió a ser menor que en el grupo sin administración. Sin embargo, el nivel de hematocrito aumentó significativamente ($p < 0,05$) en el día 60 en el grupo de administración en comparación con la línea base;
la Figura 11 muestra los resultados de la medición del recuento de linfocitos (TLC). Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. Los valores de la medición se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de ese modo se representaron gráficamente. El eje vertical representa el recuento total de linfocitos (/µl), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. El recuento normal de linfocitos es de 1500 a 4000/µl. Se exhibió una tendencia creciente en el día 30 y el día 60 en el grupo de administración en comparación con la línea base; y
la Figura 12 muestra los resultados de la medición del recuento de neutrófilos (NEUTR). Un diamante ♦ representa el grupo de administración, y un cuadrado ■ representa el grupo sin administración. Los valores de la medición se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de ese modo se representaron gráficamente. El eje vertical representa el recuento de neutrófilos (/µl), y el eje horizontal representa el número de días transcurrido. El recuento normal de neutrófilos es de 1830 a 7250/µl. Aunque casi no se observó ningún cambio en el grupo sin administración, se exhibió una tendencia creciente en el grupo de administración. En el día 60, el recuento de neutrófilos aumentó significativamente ($p < 0,05$) con respecto al grupo sin administración.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán con mayor detalle realizaciones de la presente invención.

La presente invención se refiere a una composición para reducir la frecuencia de fiebre en las personas de edad avanzada, que comprende los siguientes componentes (a) a (e):

(a) un agente antioxidante;
(b) al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en vitamina B_1, vitamina B_2, vitamina B_6, niacina, y ácido pantoténico;
(c) al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en ácido fólico y vitamina B_{12};
(d) cinc; y
(e) selenio.

Como se ha descrito anteriormente, una composición que contiene vitaminas, cinc, y similares induce una función biológica, por ejemplo, induce la estimulación del metabolismo, la síntesis de proteínas, la síntesis de linfocitos tales como linfocitos T, y la activación del crecimiento celular, y refuerza la acción antioxidante y similar, mediante lo cual mejora el estado nutricional de la persona de edad avanzada, y por lo tanto se puede reducir la frecuencia de fiebre y/o se puede aumentar la capacidad inmunológica.

Los componentes de la composición para el uso de acuerdo con la presente invención se clasifican ampliamente en un agente antioxidante, un cofactor metabólico, y un factor de estimulación del crecimiento celular.

Un agente antioxidante tiene una fuerte acción de reducción en el estrés oxidativo asociado a una enfermedad y al envejecimiento. Los agentes antioxidantes incluyen las vitaminas antioxidantes, vitamina C, vitamina E, y β-caroteno. Debido a que estas vitaminas antioxidantes actúan en diferentes etapas, es preferente usarlas de forma simultánea, en lugar de usar sola cualquiera de ellas. Además, la vitamina C no solo funciona como agente antioxidante sino que está directamente implicada en la mejora de AMPc y la solubilización de lípidos, y tiene diversas acciones tales como formación de colágeno, detoxificación de una sustancia extraña en un cuerpo vivo, inducción de la producción de interferón, acción antihistamínica, mejora de la función inmunológica, acción antiviral, y acción antibacteriana.

Cuando se usa una vitamina antioxidante como agente antioxidante, la cantidad que se añade a la composición es, en términos del contenido por unidad de dosificación, de 350 ± 70 mg en el caso de la vitamina C, 14 ± 2,8 mg en el caso de la vitamina E, y 4,6 ± 0,92 mg en el caso del β-caroteno.

Otros agentes antioxidantes incluyen una sustancia antioxidante contenida en el alimento y similar tal como polifenol y catequina. Además, el selenio es una sustancia constitutiva de la glutatión peroxidasa que es una enzima antioxidante, y el cinc es una sustancia constitutiva de la superóxido dismutasa que es otra enzima antioxidante.

Como cofactor metabólico contenido en la composición, se añaden vitamina B_1, vitamina B_2, vitamina B_6, vitamina B_{12}, niacina, ácido pantoténico, y ácido fólico. Estas vitaminas que ayudan al metabolismo tienen un papel como coenzima asociada al metabolismo de sacáridos, lípidos, y aminoácidos y son componentes importantes para la actividad vital de la vida. Por ejemplo, la vitamina B_1 está implicada en la regulación de la glucólisis, el ciclo de los TCA, y la β-oxidación como pirofosfato de tiamina (TPP) y la vitamina B_2 está implicada en la regulación descrita anteriormente como mononucleótido de flavina (FMN) y dinucleótido de flavina-adenina (FAD). La vitamina B_6 está implicada en el metabolismo de aminoácidos como fosfato de piridoxal y similar. La niacina está implicada en la glucólisis y el metabolismo de lípidos como NAD y NADP. Además, el ácido pantoténico está implicado en el ciclo de los TCA, el metabolismo de aminoácidos, y el metabolismo de lípidos como CoA. El ácido fólico participa en el metabolismo de aminoácidos y el metabolismo de ácidos nucleicos como FH4. La vitamina B_{12} está implicada en el metabolismo de aminoácidos como CoB12.

Por lo tanto, estas vitaminas son componentes que constituyen diferentes coenzimas, de modo que todas estas vitaminas se usan como el cofactor metabólico que se ha descrito anteriormente. En particular, la cantidad de ingesta de tales vitaminas varía dependiendo de las cantidades de energía y proteínas ingeridas, y la cantidad de ingesta de estas vitaminas tiende a ser generalmente insuficiente en las personas de edad avanzada que las ingieren solo en pequeñas cantidades de comida y en las personas de edad avanzada que padecen tasas de absorción o tasas de utilización reducidas. Por lo tanto, con el fin de asegurar que se pueda llevar a cabo de forma eficaz un suministro de energía intracelular como se requiere en las personas de edad avanzada, se añaden todos los miembros del grupo de vitaminas descrito anteriormente a la composición.

La cantidad de las vitaminas descritas anteriormente que se añade a la composición es, en términos del contenido por unidad de dosificación, 2,1 ± 0,42 mg en el caso de la vitamina B_1, 2,1 ± 0,42 mg en el caso de la vitamina B_2, 3,5 ± 0,7 mg en el caso de la vitamina B_6, 7,0 ± 1,4 µg en el caso de la vitamina B_{12}, 10,5 ± 2,1 mg en el caso de la niacina, 560 ± 112 µg en el caso del ácido fólico, y 7,0 ± 1,4 mg en el caso del ácido pantoténico.

Además, el factor de estimulación del crecimiento celular que está contenido en la composición es un factor capaz de estimular la diferenciación y proliferación celulares. Como factor de estimulación del crecimiento celular, ácido fólico, vitamina B_{12}, β-caroteno, y cinc son ejemplos, y se usan todos estos. El ácido fólico y la vitamina B_{12} mencionados anteriormente no solo funcionan como cofactores metabólicos en el cuerpo vivo sino que también tienen la función de estimular la diferenciación y la proliferación celulares. Además, el β-caroteno tiene la función de estimular la diferenciación y el crecimiento celulares, además de su función como vitamina antioxidante. Dado que la estimulación de la proliferación y diferenciación celulares también permite la estimulación de la proliferación de las células inmunes tales como el linfocito T que es uno de los linfocitos, se puede aumentar la capacidad inmunológica

y, como resultado, la capacidad para curar heridas y similares y se puede fortalecer la defensa frente a la infección.

La cantidad de cada componente que se añade a la composición es, en términos del contenido por unidad de dosificación, como se ha descrito anteriormente con respecto al ácido fólico, vitamina B_{12} y β-caroteno, mientras que la cantidad de cinc que se añade es 7,0 ± 1,4 mg.

Además, también se puede usar el cinc como cofactor para ácido nucleico y proteína sintasas. El cinc que se une a albúmina, globulina, y similares en el cuerpo vivo y circulara través del cuerpo, alcanzando cada parte del mismo. Se conoce que, en la hipocincemia, el cinc se moviliza desde las células epiteliales en la piel, el tracto gastrointestinal, y similares, y desde el hueso, y similares al hígado, causando fácilmente una deficiencia de cinc en estos tejidos epiteliales. Es preferente añadir un cofactor para ácido nucleico y proteína sintasas, por ejemplo, cinc, con el fin de mejorar el estado nutricional de las personas de edad avanzada. Además, cuando se usa cinc, es preferente usar un componente de cinc producido por levadura (levadura de cinc), que está probado como aditivo alimentario y tiene una biodisponibilidad elevada.

Como se ha descrito anteriormente, los componentes constitutivos de la presente composición son un agente antioxidante, un cofactor metabólico, y un factor de estimulación del crecimiento celular. Debido a que uno de estos componentes puede tener acciones duplicadas, no existe la necesidad de usar sustancias diferentes como los respectivos elementos constitutivos, y se puede usar una sustancia como una pluralidad de elementos constitutivos.

Además, se pueden complementar otras sustancias adicionales además de los elementos constitutivos que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, considerando que la deficiencia de hierro y similar se desarrolla en las personas de edad avanzada que ingieren solo pequeñas cantidades de alimento, también se añade hierro a la composición. Además, también se puede añadir calcio, así como vitamina D que estimula la absorción de calcio (por ejemplo, la vitamina D_3), y similares. La cantidad que se añade a las composiciones es, en términos del contenido por unidad de dosificación, 3,5 ± 0,7 mg en el caso del hierro, y 2,6 ± 0,52 µg en el caso de la vitamina D_3.

Además, se puede añadir una sustancia de regulación intestinal, por ejemplo, rafinosa.

Además de lo anterior, se pueden añadir vitamina A, biotina, cromo, coenzima Q, ácido α-lipoico, y similares. La vitamina A tiene la función de estimular la diferenciación y proliferación celulares, además de su función como vitamina antioxidante. Dado que estimula la proliferación y diferenciación celulares también puede estimular la proliferación de células inmunes tales como linfocitos T, puede aumentar la capacidad inmunológica, y por lo tanto se puede fortalecer la defensa frente a una infección. La biotina es una coenzima que tiene acción en el metabolismo de los ácidos grasos, y se puede causar inflamación en la piel y pérdida capilar cuando la biotina es deficiente. El cromo aumenta la sensibilidad a la insulina mediante la potenciación de la capacidad de unión al receptor de insulina que aumenta el número de receptores de insulina, y la potenciación de la actividad del receptor de quinasa de insulina. Como la coenzima Q10 tiene una fuerte de acción antioxidante, se anticipa que exhibe efectos profilácticos y preventivos en enfermedades atribuibles a estrés oxidativo. Además, debido a que la coenzima Q10 es un componente implicado en la producción de ATP, se anticipa el efecto de suavizar el metabolismo de nutrientes mediante la suplementación de coenzima Q10. El ácido α-lipoico está implicado en la estimulación del metabolismo de la glucosa. Se considera que el ácido α-lipoico estimula la movilización del transportador de glucosa intracelular (GLUT-4) a la membrana celular, mediante lo cual aumenta considerablemente la cantidad de captación de glucosa mediada por insulina en el músculo y los miocitos.

La presente invención proporciona una composición para su uso en un método de reducir la frecuencia de fiebre en las personas de edad avanzada, comprendiendo dicha composición, por unidad de dosificación, 350 ± 70 mg de vitamina C, 14 ± 2,8 mg de vitamina E, 4,6 ± 0,92 mg de β-caroteno, 2,1 ± 0,42 mg de vitamina B_1, 2,1 ± 0,42 mg de vitamina B_2, 3,5 ± 0,7 mg de vitamina B_6, 10,5 ± 2,1 mg de niacina, 7,0 ± 1,4 mg de ácido pantoténico, 560 ± 112 µg de ácido fólico, 7,0 ± 1,4 µg de vitamina B_{12}, 7,0 ± 1,4 mg de cinc, 35 ± 7 µg de selenio, 2,6 ± 0,52 µg de vitamina D_3, y 3,5 ± 0,7 mg de hierro, y que tiene una energía de 47 ± 9,4 kcal, en el que la composición se administra a la persona de edad avanzada en una dosis de una unidad de dosificación por día.

La composición para el uso de acuerdo con la presente invención puede contener además otros componentes además de los componentes que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, la composición puede contener galacto-oligosacárido, potasio, calcio, magnesio y fósforo. La deficiencia de cierto componente en una dieta restringida tal como alimento de enfermería y alimento de entrenamiento de tragar se puede prevenir mediante la incorporación de los componentes que se han descrito anteriormente en la composición.

El contenido de galacto-oligosacárido, por ejemplo, en la composición es, por unidad de dosificación, de forma apropiada de 0,1 a 20 g, preferentemente de 1,0 a 10 g, el contenido de potasio es de forma apropiada de 10 a 1.000 mg, preferentemente de 15 a 500 mg, el contenido de calcio es de forma apropiada de 1,0 a 2.300 mg, preferentemente de 10 a 600 mg, el contenido de magnesio es de forma apropiada de 0,1 a 10 mg, preferentemente de 1,0 a 5,0 mg, y el contenido de fósforo es de forma apropiada de 1,0 a 3.500 mg, preferentemente de 5,0 a 1.000 mg.

Una realización preferente de la presente invención es una composición para el uso de acuerdo con la presente invención que contiene, por unidad de dosificación, 1,1 ± 0,22 g de galacto-oligosacárido, 41 ± 8,2 mg de potasio, 41 ± 8,2 mg de calcio, 2,2 ± 0,44 mg de magnesio, y 11 ± 2,2 mg de fósforo.

Los componentes que se han descrito anteriormente se mezclan y la composición se puede preparar en formas de dosificaciones tales como polvo, gránulo, comprimido, y líquido. La composición se proporciona preferentemente en forma de un producto gelificado de un modo tal que la persona de edad avanzada pueda ingerir con facilidad la composición. Cuando la composición se proporciona en forma de un producto gelificado, las personas de edad avanzada que son capaces de ingestión oral pueden ingerir la composición por vía oral.

Cuando la composición es para que se proporcione en forma de un producto gelificado, se puede disolver un agente de gelatinización en agua, y después incorporar cada componente de la composición, la mezcla resultante se puede poner en un recipiente y enfriarse. Según sea necesario, se puede aplicar calor para disolver el agente de gelatinización en agua, o el recipiente se puede cerrar herméticamente, o la composición se puede someter a una esterilización térmica. Para administración oral, se puede usar zumo de fruta, zumo de vegetal, y similar en lugar de agua con el fin de mejorar el sabor. La cantidad de agua, zumo de fruta, o zumo de vegetal que se añade a la composición es de forma apropiada de 5,0 a 50,0 g, preferentemente de 10,0 a 20,0 g, más preferentemente 15,0 ± 0,3 g, en lo que se refiere al contenido por unidad de dosificación. Algunos ejemplos del zumo de fruta y el zumo de vegetal incluyen zumo de arándano, zumo de uva, zumo de pomelo, zumo de limón, zumo de naranja, zumo de zanahoria, zumo de manzana, zumo de piña, y zumo de melocotón. Entre ellos, son preferentes el zumo de zanahoria, zumo de arándano, y zumo de uva por la razón de que se pueden relevar la acidez y el olor de la vitamina C y el grupo de vitaminas B. En el caso de un producto gelificado, el volumen es de forma apropiada de 25 a 200 ml, preferentemente de 50 a 100 ml, y más preferentemente 70 ± 14 ml, por unidad de dosificación. Además, en el caso de un producto gelificado, el contenido de agua puede ser, por ejemplo, aproximadamente 61 ± 12,2 g por unidad de dosificación.

Algunos ejemplos del agente de gelatinización que se pueden usar incluyen espesantes de polisacárido tales como dextrina, agar, goma de xantano, goma de locubín, carragenano, y pectina, así como goma de gelano, goma de semilla de psyllium, goma de tara, goma de guar, glucomanano, ácido algínico, goma de semilla de tamarindo, celulosa, y similares. Es preferente usar uno o más espesantes de polisacárido. La cantidad del agente de gelatinización que se añade a la composición es de forma apropiada de 0,5 a 2,0 g, preferentemente de 0,75 a 1,0 g, y más preferentemente 0,82 ± 0,16 g, en lo que respecta al contenido por unidad de dosificación.

Aunque la resistencia del gel del producto gelificado no se limita de forma particular siempre que la persona de edad avanzada pueda consumir el producto, es preferentemente 7.000 ± 2.000 N/m^2 a 5 ºC.

Además, es preferente que la energía de adhesión sea 60 ± 40 J/m^3 y la cohesividad sea 0,7 ± 0,1 J/m^3, cuando la resistencia del gel es 7.000 ± 2.000 N/m^2. Un gel que tiene una baja adherencia y una alta cohesividad como se ha descrito anteriormente es el más adecuado para tragar.

La resistencia del gel se puede medir como sigue a continuación. Se usa un instrumento de medición de resistencia del gel que consiste en un texturómetro Yamaden y un émbolo con un diámetro de 16 mm, la medición se lleva a cabo con una temperatura de medición de 25 ºC, una velocidad de compresión (velocidad a la que se presiona el émbolo) de 10 mm/s, una tasa de tensión de la medición (tasa de indentación con respecto al espesor de la muestra) de un 40,00 %, y una distancia de 10,00 mm, mediante lo cual el émbolo se presiona, con dos impulsiones del émbolo.

En la medición de la resistencia del gel que se ha descrito anteriormente, la energía de adhesión se mide como la energía negativa que se observa a medida que el émbolo que se levanta después de haberse presionado una vez.

En la medición de la resistencia del gel que se ha descrito anteriormente, la cohesividad se mide como la proporción entre la energía observada en la primera impulsión del émbolo y la energía observada en la segunda impulsión.

La cantidad de energía en la composición para el uso de acuerdo con la presente invención es aproximadamente 47 ± 9,4 kcal por unidad de dosificación. Además, con respecto a los componentes generales, el componente de proteína, por ejemplo, puede ser aproximadamente 0,7 ± 0,14 g, el contenido de carbohidrato puede ser aproximadamente 10,5 ± 2,1 g, el contenido de fibra alimentaria puede ser aproximadamente 0,7 ± 0,14 g, el contenido de sodio puede ser aproximadamente 16,8 ± 3,36 mg, y el contenido de agua puede ser aproximadamente 61 ± 12,2 g, por unidad de dosificación.

Un ejemplo de una tabla estándar para componentes en la composición de la presente invención (en 70 ml ± 14 ml) se muestra a continuación en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Energía	47 ± 9,4 kcal

Componentes generales	Proteínas	0,7 ± 0,14 g
	Lípidos	0 g
	Carbohidratos	10,5 ± 2,1 g
	Fibra alimentaria	0,7 ± 0,14 g
	Sodio	16,8 ± 3,36 mg
Minerales	Potasio	41 ± 8,2 mg
	Calcio	41 ± 8,2 mg
	Magnesio	2,2 ± 0,44 mg
	Fósforo	11 ± 2,2 mg
Elementos traza	Hierro	3,5 ± 0,7 mg
	Cinc	7 ± 1,4 mg
	Cobre	0,01 ± 0,002 mg
	Selenio	35 ± 7 µg
Vitaminas	β-caroteno	4,6 ± 0,92 mg
	Vitamina B_1	2,1 ± 0,42 mg
	Vitamina B_2	2,1 ± 0,42 mg
	Vitamina B_6	3,5 ± 0,7 mg
	Vitamina B_{12}	7 ± 1,4 µg
	Vitamina C	350 ± 70 mg
	Niacina	10,5 ± 2,1 mg
	Ácido fólico	560 ± 112 µg
	Vitamina D_3	2,6 ± 0,52 µg
	Vitamina E	14 ± 2,8 mg
	Ácido pantoténico	7 ± 1,4 mg
Galacto-oligosacárido		1,1 ± 0,22 g
Agua		61 ± 12,2 g

Las materias primas incluyen glucosa, leche fermentada, galacto-oligosacárido, zumo de zanahoria, leche desnatada en polvo, levadura de cinc, levadura de selenio, un agente de gelatinización (un espesante de polisacárido), vitamina C, un condimento (un aminoácido), lactato de calcio, un aroma, un acidulante, vitamina E, β-caroteno, citrato férrico de sodio, acesulfamo de potasio, niacina, ácido pantoténico, vitamina B_6, vitamina B_2, vitamina B_1, vitamina D, ácido fólico, vitamina B_{12}, gelatina, y similares.

El efecto de mejora del estado nutricional, el efecto de reducción de la frecuencia de fiebre, y/o el efecto de aumento de la capacidad inmunológica de la persona de edad avanzada, los efectos exhibidos por la composición preparada como se ha indicado anteriormente, se pueden confirmar mediante la medición de elementos de examen tales como proteínas, albúmina, prealbúmina, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, hemoglobina, hematocrito, recuento de linfocitos totales, recuento de neutrófilos, y proteína C reactiva, así como la frecuencia de fiebre, tanto antes como después de la administración de la composición a la persona de edad avanzada, y a continuación la observación de cualquier diferencia entre los valores medidos antes y después de la administración. Alternativamente, se puede comparar el valor medido en un grupo al que se ha administrado la composición y el valor medido en un grupo al que se ha administrado un placebo (por ejemplo, una gelatina disponible en el mercado) (grupo de control).

El nivel normal de cada una de las sustancias indicadas anteriormente en la sangre es el que sigue a continuación; proteínas totales, de 6,5 a 8,2 g/dl; albúmina, de 3,5 a 5,0 g/dl; prealbúmina, de 10 a 40 mg/dl; recuento de glóbulos rojos, de 4,4 millones a 5,4 millones/mm^3 (hombres) y de 3,8 millones a 4,6 millones/mm^3 (mujeres); recuento de glóbulos blancos, de 4000 a 8000/µl; recuento de plaquetas, de 130 mil a 400 mil/µl; hemoglobina, de 13,0 a 16,6 g/dl (hombres) y de 11,4 a 14,6 g/dl (mujeres); hematocrito, de un 38,0 a un 48,9 % (hombres) y de un 34,0 a

un 43,9 % (mujeres); recuento de linfocitos totales, de 1500 a 4000/µl; y recuento de neutrófilos, de 1830 a 7250/µl. Si, como resultado del examen de la persona de edad avanzada a la que se administra la composición de la presente invención, se descubre que los valores medidos en los elementos de examen que se han descrito anteriormente están dentro de los intervalos de los niveles normales mostrados anteriormente, se puede decir que se ha mejorado el estado nutricional o se ha mejorado la capacidad inmunológica en la persona de edad avanzada.

Como se ha descrito anteriormente, la composición se puede usar para mejorar el estado nutricional, reducir la frecuencia de fiebre, y/o aumentar la capacidad inmunológica de las personas de edad avanzada. La invención proporciona la composición para su uso en un método de reducción de la frecuencia de fiebre en las personas de edad avanzada. La composición se administra a las personas de edad avanzada en una dosis de una unidad de dosificación por día. La composición se administra de forma ventajosa por vía oral.

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe específicamente con Ejemplos. Se ha de observar que los Ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención, no para limitar el alcance de la presente invención.

[Ejemplo de Preparación 1] Preparación de la composición

Se describe un método para ajustar una mezcla que tiene un volumen de 300 l. En 220 l de agua, se disuelven 12,3 kg de galacto-oligosacárido, después de lo cual se disuelven 1,1 kg de pectina, 3,6 kg de agente de gelatinización, 1,6 kg de leche desnatada en polvo, y 40,0 kg de glucosa. Mientras se agita, la temperatura se eleva a 80 ºC, y se mezcla la solución resultante con una solución preparada por separado de 0,64 kg de levadura de cinc, 0,16 kg de levadura de selenio, 4,05 kg de mezcla de vitaminas (una mezcla que contiene 22,9 g de β-caroteno, 1718,7 g de vitamina C, 9,7 g de vitamina B1, 14,5 g de vitamina B2, 16,9 g de vitamina B6, 0,061 g de vitamina B12, 49,1 g de niacina, 3,1 g de ácido fólico, 0,012 g de vitamina D, 70,7 g de vitamina E, y 42,2 g de ácido pantoténico), 0,26 kg de vitamina C, 0,066 kg de acesulfamo de potasio, 1,16 kg de lactato de calcio, 0,162 kg de citrato férrico de sodio, y 10,9 kg de zumo de zanahoria concentrado. Además, se añadieron 32,4 kg de bebida de lactobacillus y 0,64 kg de un aroma a la mezcla resultante, después de lo cual la mezcla se puso en recipientes que tenían cada uno un volumen de 70 ml. A continuación, la solución se sometió a esterilización por ebullición, y a continuación se enfrió. La composición tenía las siguientes propiedades; una resistencia de gel de 7.000 ± 2.000 N/m^2, una energía de adhesión de 60 ± 40 J/m^3, y una cohesividad de 0,7 ± 0,1 J/m^3, a 5 ºC.

[Ejemplo 1] Utilidad de la composición

1. Objetivo

Verificar si la administración de la composición preparada en el Ejemplo de Preparación 1 a la persona de edad avanzada aumenta la eficacia de energía para permitir la inhibición del catabolismo de proteínas, el aumento de las proteínas en la sangre, y la inhibición de la frecuencia de fiebre.

2. Método

Los sujetos fueron pacientes que tenían una edad de 65 años o superior. Los sujetos se asignaron a un grupo de administración y un grupo en el que no se administraría la composición (en lo sucesivo en el presente documento, grupo sin administración), y el grupo de administración consumió una ración de la composición que se ha descrito anteriormente (70 ml) además de la comida regular, mientras que el grupo sin administración consumió solo una dieta regular. El periodo de administración fue de 90 días, y se extrajo sangre después de la administración y en el día 30, el día 60, y el día 90 después de la administración para la medición de transtiretina (TTR), el recuento de linfocitos totales (TLC), y similares. Además, se comprobó la frecuencia de fiebre durante el período.

3. Resultados

Los resultados obtenidos de ese modo se muestran en las Figuras 1 a 12. Hubo 31 casos en el grupo de administración (9 hombres y 22 mujeres), y 23 casos en el grupo sin administración (6 hombres y 17 mujeres). Además, BMI fue 18,5 en el grupo de administración y 19,7 en el grupo de control, sin ninguna desviación observada entre los dos grupos.

Aunque los dos grupos mostraron una tendencia ligeramente decreciente en las proteínas totales que fue el índice de estado nutricional, la disminución fue de aproximadamente 0,25 g/dl en el grupo sin administración y aproximadamente 0,1 g/dl en el grupo de administración. Los dos grupos exhibieron una tendencia decreciente en la albúmina, que disminuyó significativamente ($p < 0,05$) en el grupo de administración en comparación con la línea base. TTR disminuyó considerablemente en el día 30, el día 60, y el día 90 en el grupo de administración en comparación con la línea base (16,3 → 18,4 → 18,9 → 17,8 mg/dl); sin embargo, no se observó ninguna diferencia entre los dos grupos. Casi no se observó ningún cambio en los dos grupos con respecto al recuento de glóbulos

rojos, mientras que el recuento de glóbulos bancos aumentó significativamente ($p < 0,05$) en el grupo de administración en comparación con la línea base. Casi no se observó ningún cambio en los dos grupos con respecto al recuento de plaquetas y hemoglobina. El hematocrito aumentó significativamente ($p < 0,05$) en el grupo de administración. Los neutrófilos aumentaron significativamente ($p < 0,05$) en el grupo de administración en el día 60 de administración en comparación con el grupo sin administración. El grupo de administración exhibió una tendencia creciente en TLC. Con respecto a la frecuencia media de fiebre, se exhibió una tendencia decreciente en el grupo de administración (1,2 → 0,7 → 1,1 → 1,0 veces), mientras que se observó una tendencia creciente en el grupo sin administración (1,1 → 1,2 → 1,5 → 1,6 veces); sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa entre los dos grupos. En el día 30, el día 60, y el día 90, la frecuencia acumulada media de fiebre cambió en 0,71 → 1,74 → 2,74 veces en el grupo de administración, y en 1,17 → 2,65 → 4,17 veces en el grupo sin administración; de ese modo, la fiebre fue menos frecuente en el grupo de administración pero no se observó ninguna diferencia significativa. El análisis de correlación para la frecuencia acumulada media de fiebre y TTR mostró una correlación negativa solo en el grupo de administración.

4. Discusión y conclusión

Basándose en los resultados obtenidos de ese modo, se sugirió que la administración de micronutrientes mejoró el estado nutricional y, como resultado, aumentó la capacidad inmunológica, lo que condujo a una menor frecuencia de fiebre. A menudo, se considera que las cantidades de administración de calorías y proteínas es la única forma de efectuar el control nutricional de las personas de edad avanzada; sin embargo, se especula que si se administran micronutrientes implicados en el metabolismo en cantidades sin estar unidas por sus niveles requeridos, se inhibirá el catabolismo y se inducirá la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, con el resultado de que aumentan las proteínas en la sangre, lo que conduce al mantenimiento de las funciones biológicas. Se ha considerado que ajustar la prioridad de micronutrientes alta es absolutamente necesario para el control nutricional de las personas de edad avanzada.

Aplicabilidad industrial

La composición de la presente invención se puede usar como alimento de suplemento de elementos traza para las personas de edad avanzada, y es útil para mejorar el estado nutricional, reducir la frecuencia de fiebre, y/o aumentar la capacidad inmunológica de las personas de edad avanzada.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su uso en un método de reducción de la frecuencia de fiebre en las personas de edad avanzada, comprendiendo dicha composición, por unidad de dosificación, 350 ± 70 mg de vitamina C, 14 ± 2,8 mg de vitamina E, 4,6 ± 0,92 mg de β-caroteno, 2,1 ± 0,42 mg de vitamina B_1, 2,1 ± 0,42 mg de vitamina B_2, 3,5 ± 0,7 mg de vitamina B_6, 10,5 ± 2,1 mg de niacina, 7,0 ± 1,4 mg de ácido pantoténico, 560 ± 112 µg de ácido fólico, 7,0 ± 1,4 µg de vitamina B_{12}, 7,0 ± 1,4 mg de cinc, 35 ± 7 µg de selenio, 2,6 ± 0,52 µg de vitamina D_3, y 3,5 ± 0,7 mg de hierro, y que tiene una energía de 47 ± 9,4 kcal;
en el que la composición se administra a las personas de edad avanzada en una dosis de una unidad de dosificación al día.

2. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además galacto-oligosacárido, potasio, calcio, magnesio, y fósforo.

3. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende, por unidad de dosificación, 1,1 ± 0,22 g de galacto-oligosacárido, 41 ± 8,2 mg de potasio, 41 ± 8,2 mg de calcio, 2,2 ± 0,44 mg de magnesio, y 11 ± 2,2 mg de fósforo.

4. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que usa zumo de fruta y/o zumo de vegetal como base.

5. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que forma un gel.

6. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el agente de gelatinización usado es uno o más espesantes de polisacárido.

7. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 que tiene una resistencia de gel de 7.000 ± 2.000 N/m^2 a 5 ºC.

8. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que, cuando la resistencia de gel es 7.000 ± 2.000 N/m^2, la energía de adhesión es 60 ± 40 J/m^3 y la cohesividad es 0,7 ± 0,1 J/m^3.

9. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que tiene un volumen de 70 ± 14 ml por unidad de dosificación.

10. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que dicha composición también se usa en un método de mejora del estado nutricional y/o aumento de la capacidad inmunológica de las personas de edad avanzada.

11. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que se aumenta el nivel de prealbúmina en la sangre.

Fig.1

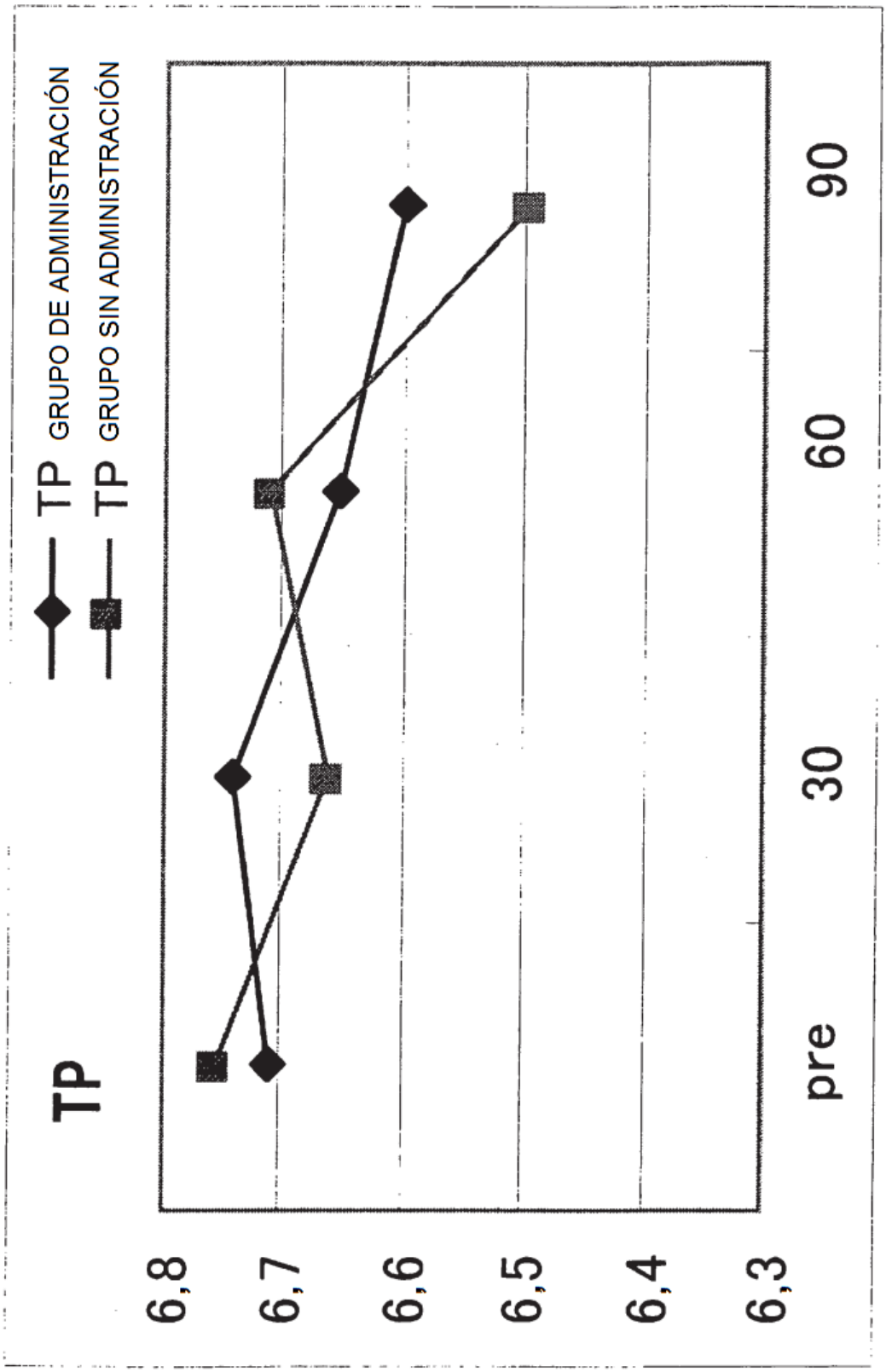

TP
TP GRUPO DE ADMINISTRACIÓN
TP GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
6,8
6,7
6,6
6,5
6,4
6,3
pre
30
60
90

Fig.2

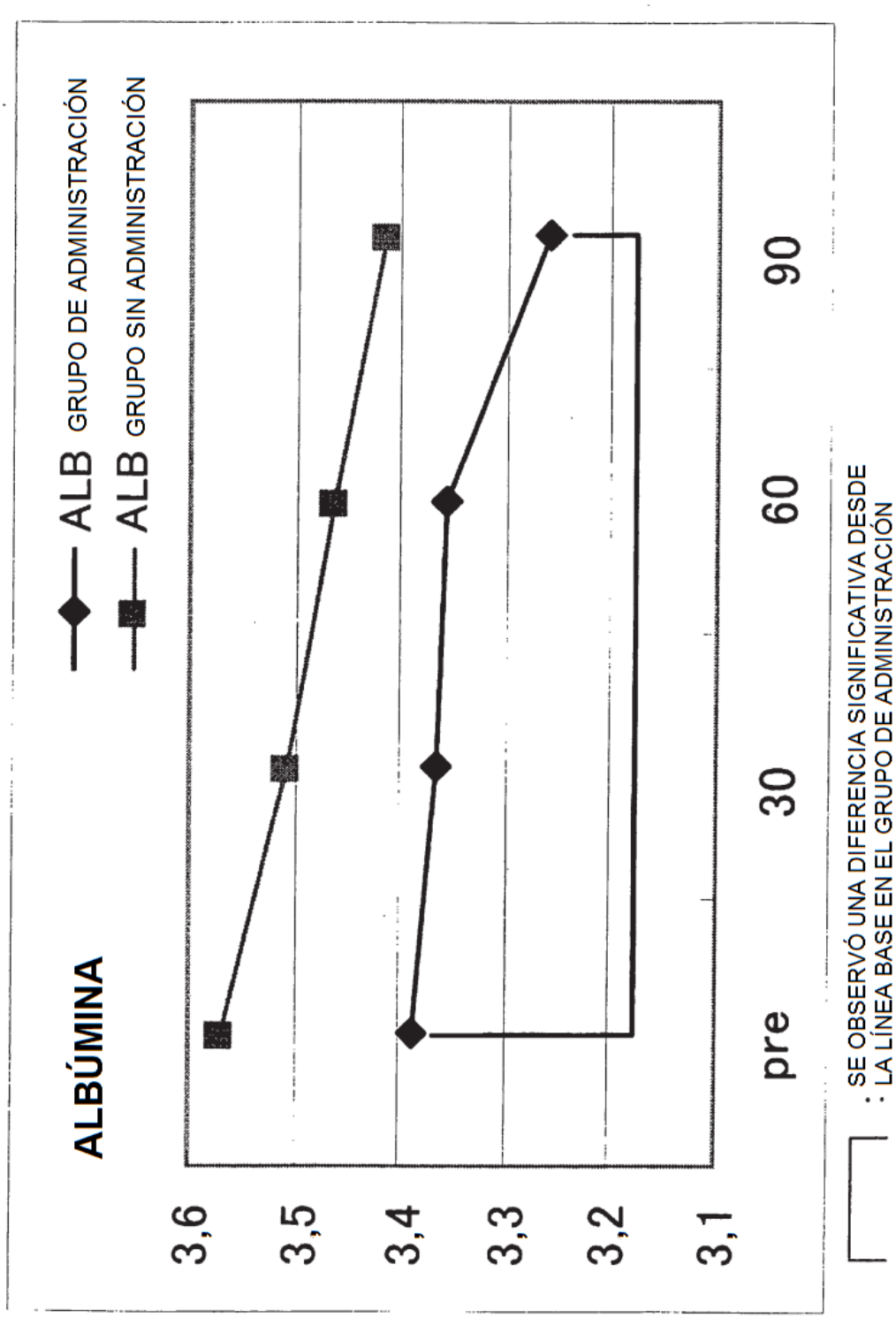

ALBÚMINA
ALB GRUPO DE ADMINISTRACIÓN
ALB GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
3,6
3,5
3,4
3,3
3,2
3,1
pre
30
60
90
: SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA DESDE
: LA LÍNEA BASE EN EL GRUPO DE ADMINISTRACIÓN

Fig.3

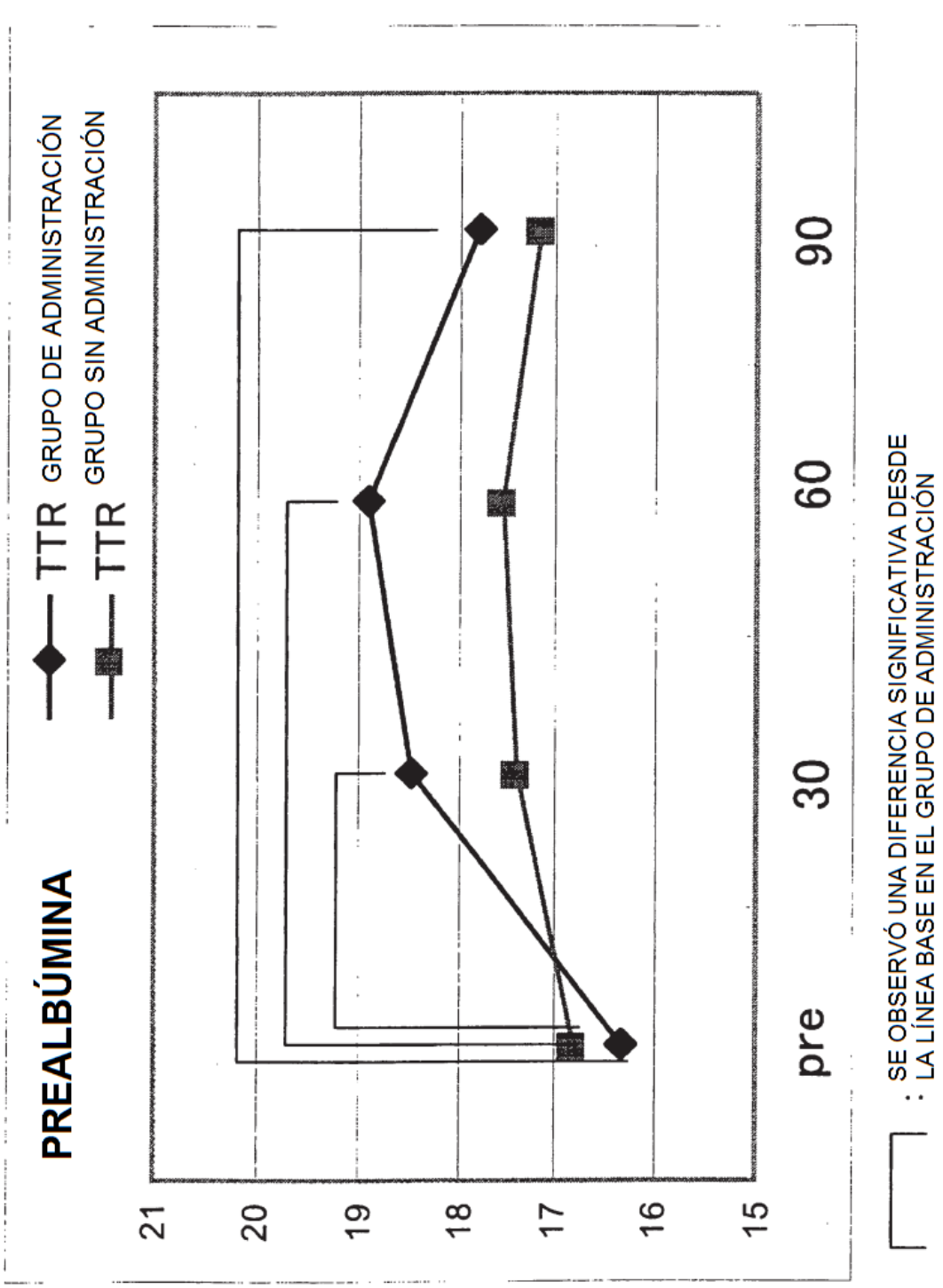

PREALBÚMINA
TTR GRUPO DE ADMINISTRACIÓN
TTR GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
21
20
19
18
17
16
15
pre
30
60
90
: SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA DESDE LA LÍNEA BASE EN EL GRUPO DE ADMINISTRACIÓN

Fig.4

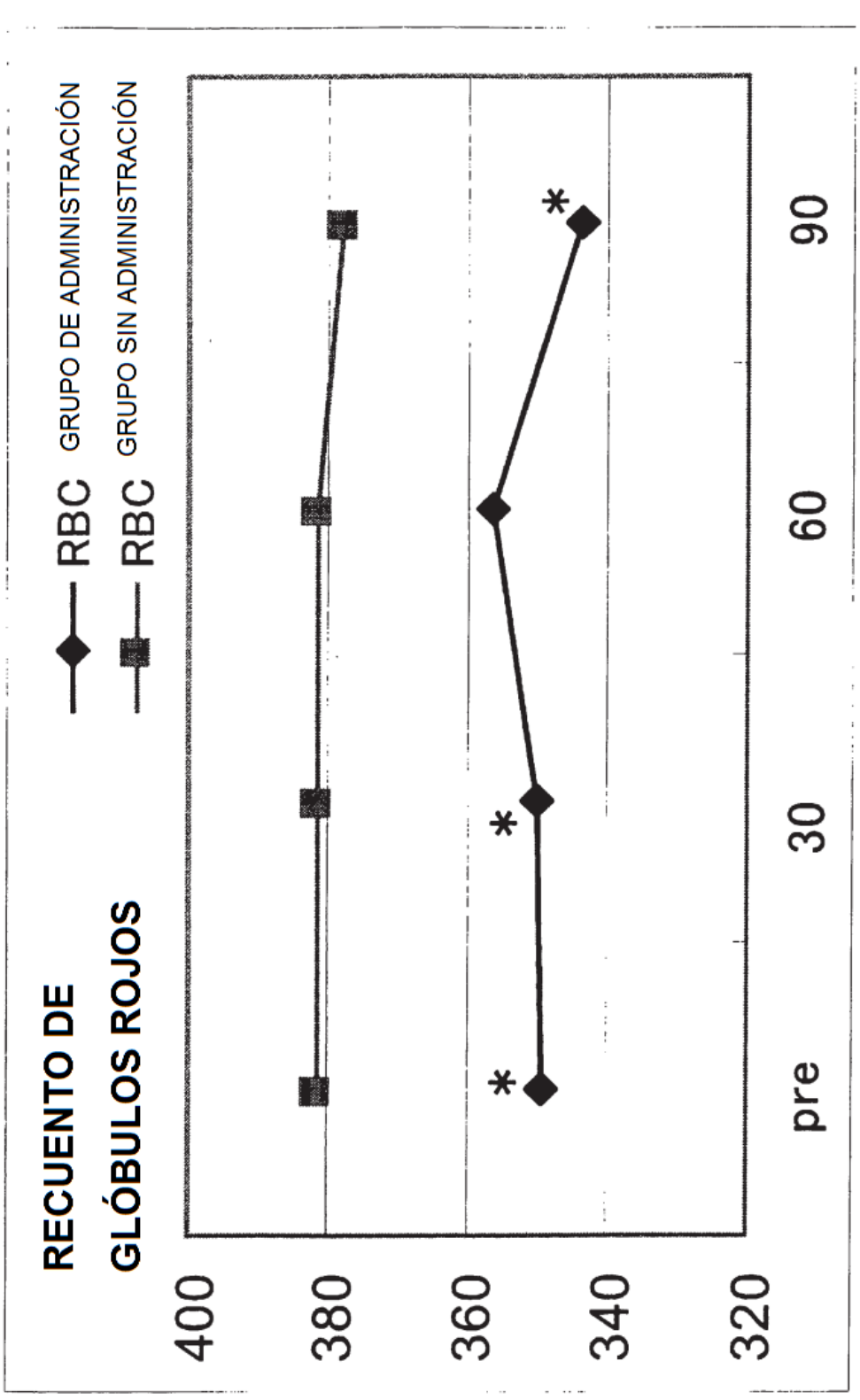

RECUENTO DE GLÓBULOS ROJOS
RBC GRUPO DE ADMINISTRACIÓN
RBC GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
400
380
360
340
320
pre
30
60
90
*
*
*
*
* : SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA DEL GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN

Fig.5

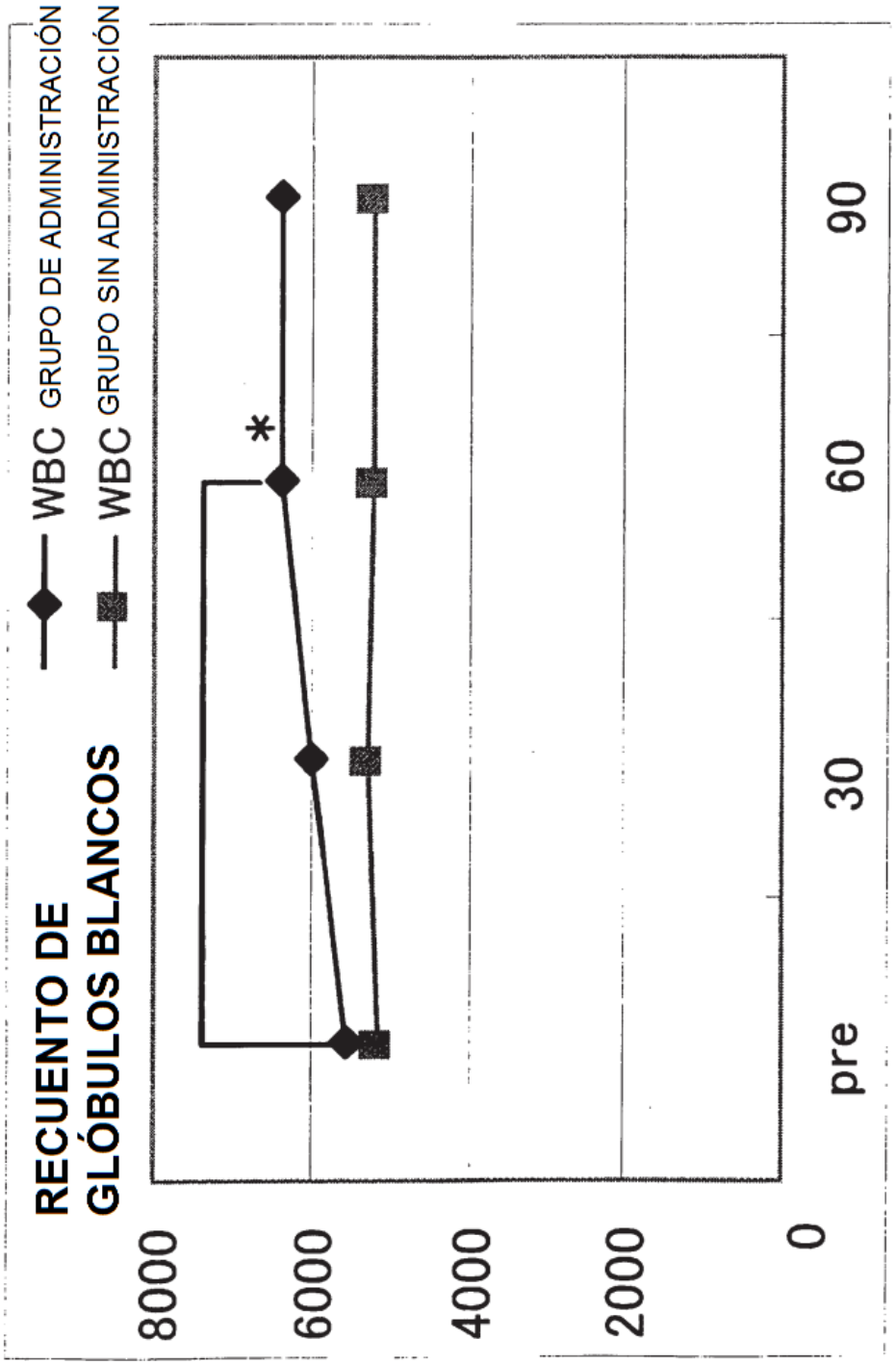

RECUENTO DE GLÓBULOS BLANCOS
WBC GRUPO DE ADMINISTRACIÓN
WBC GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
8000
6000
4000
2000
0
pre
30
60
90
*
* : SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA DEL GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
: SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA DESDE LA LÍNEA BASE EN EL GRUPO DE ADMINISTRACIÓN

Fig.6

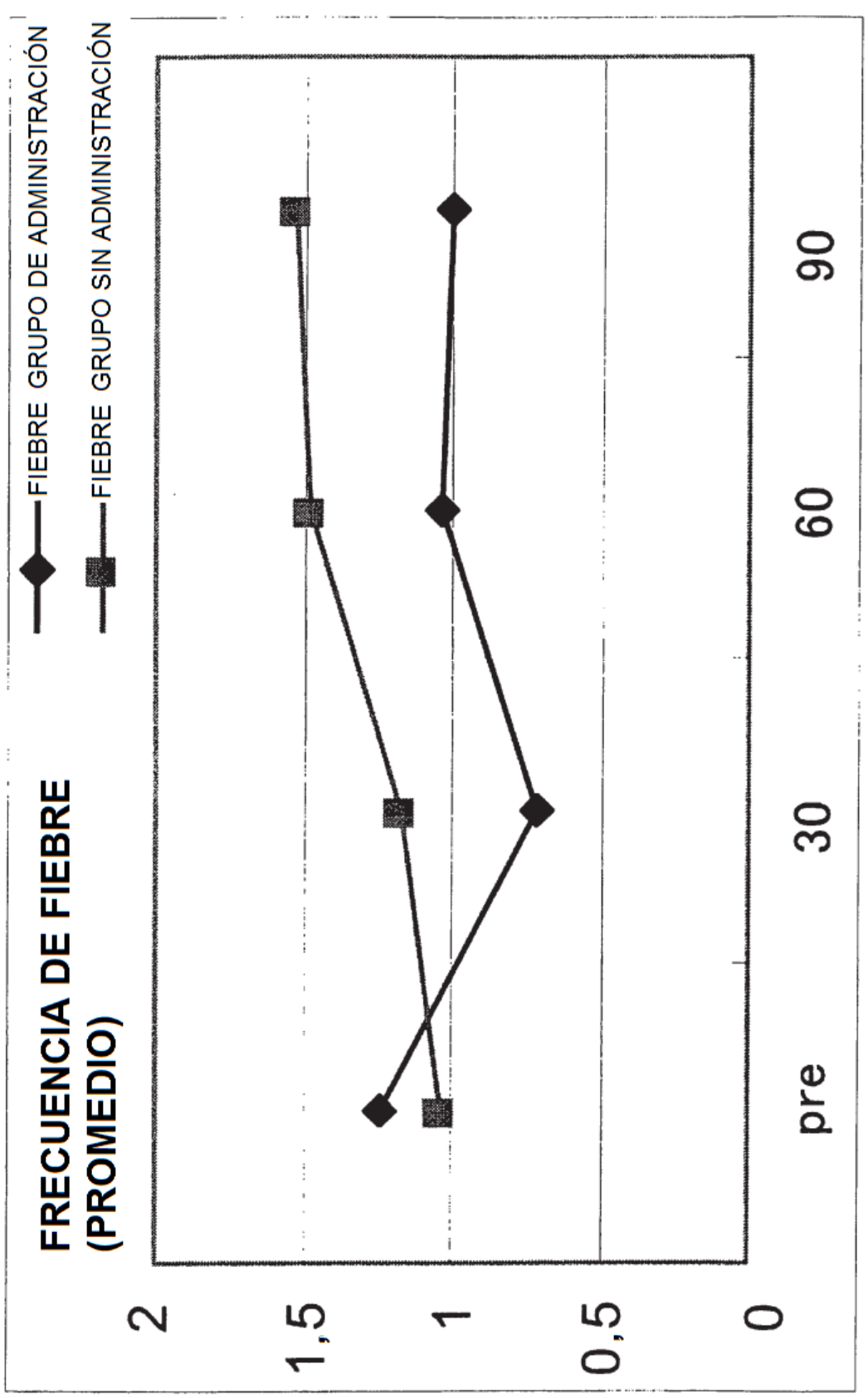

FRECUENCIA DE FIEBRE
(PROMEDIO)
FIEBRE GRUPO DE ADMINISTRACIÓN
FIEBRE GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
2
1,5
1
0,5
0
pre
30
60
90

Fig.7

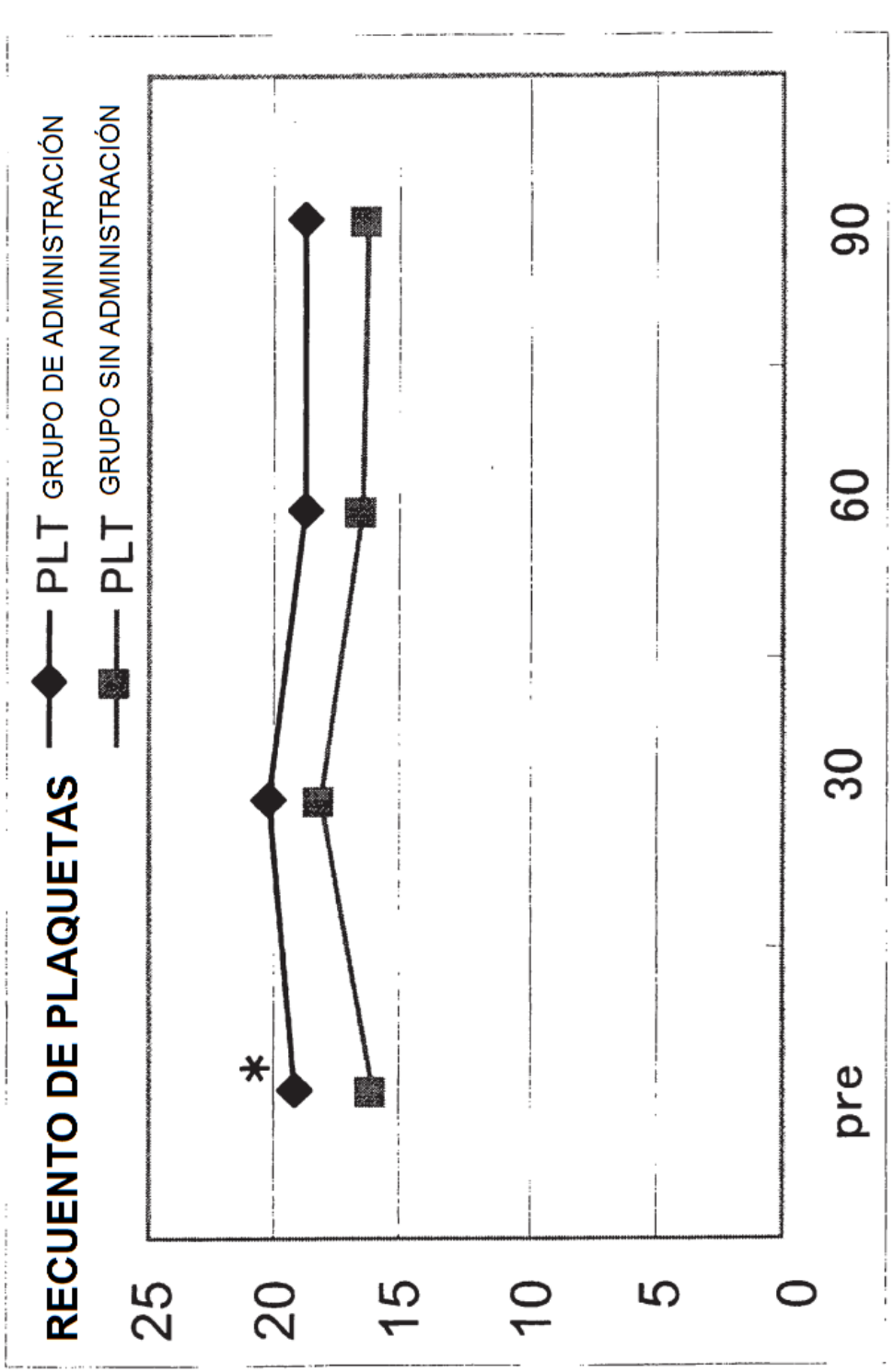

RECUENTO DE PLAQUETAS
PLT GRUPO DE ADMINISTRACIÓN
PLT GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
25
20
15
10
5
0
pre
30
60
90
*
* : SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA DEL GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN

Fig.8

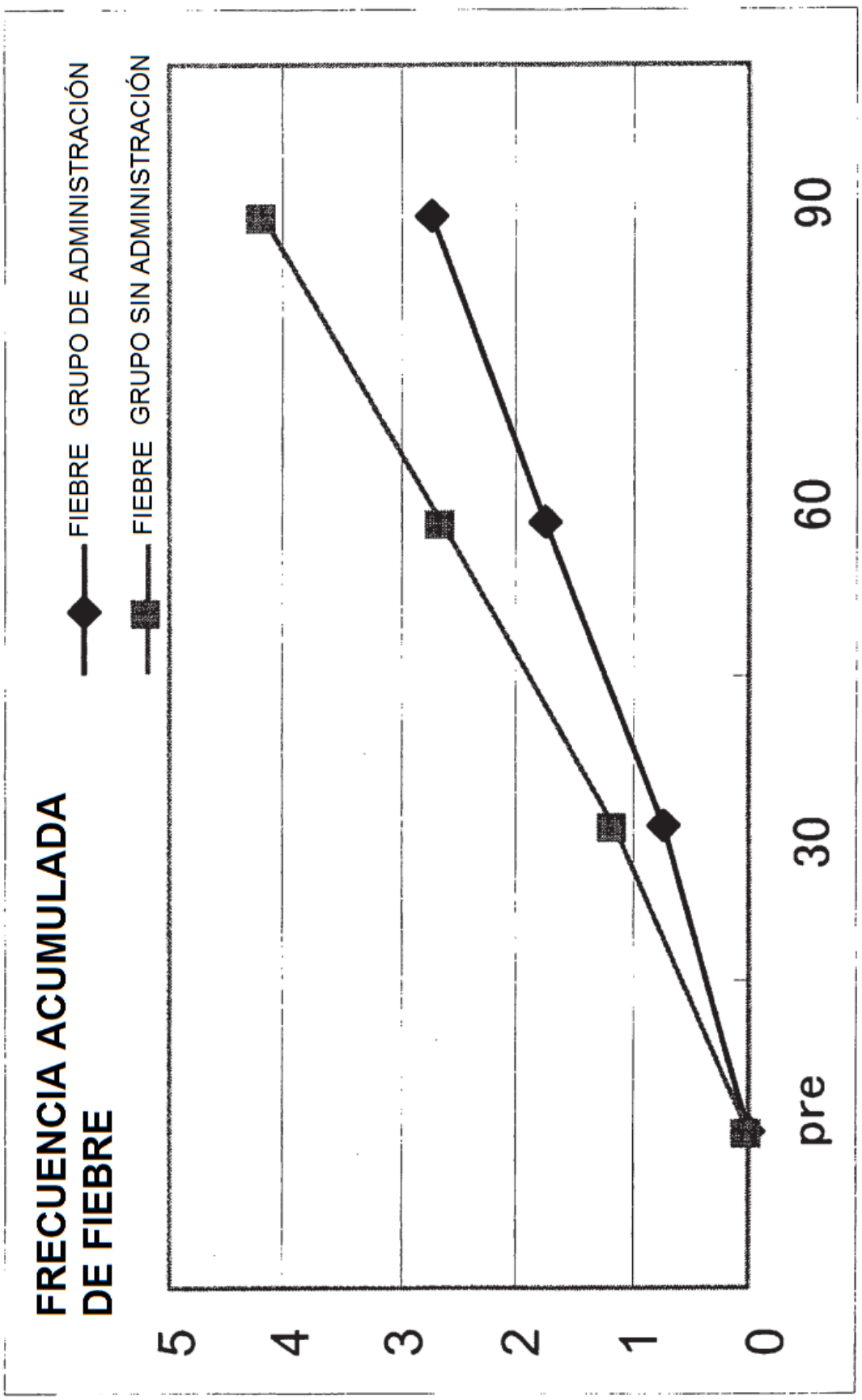
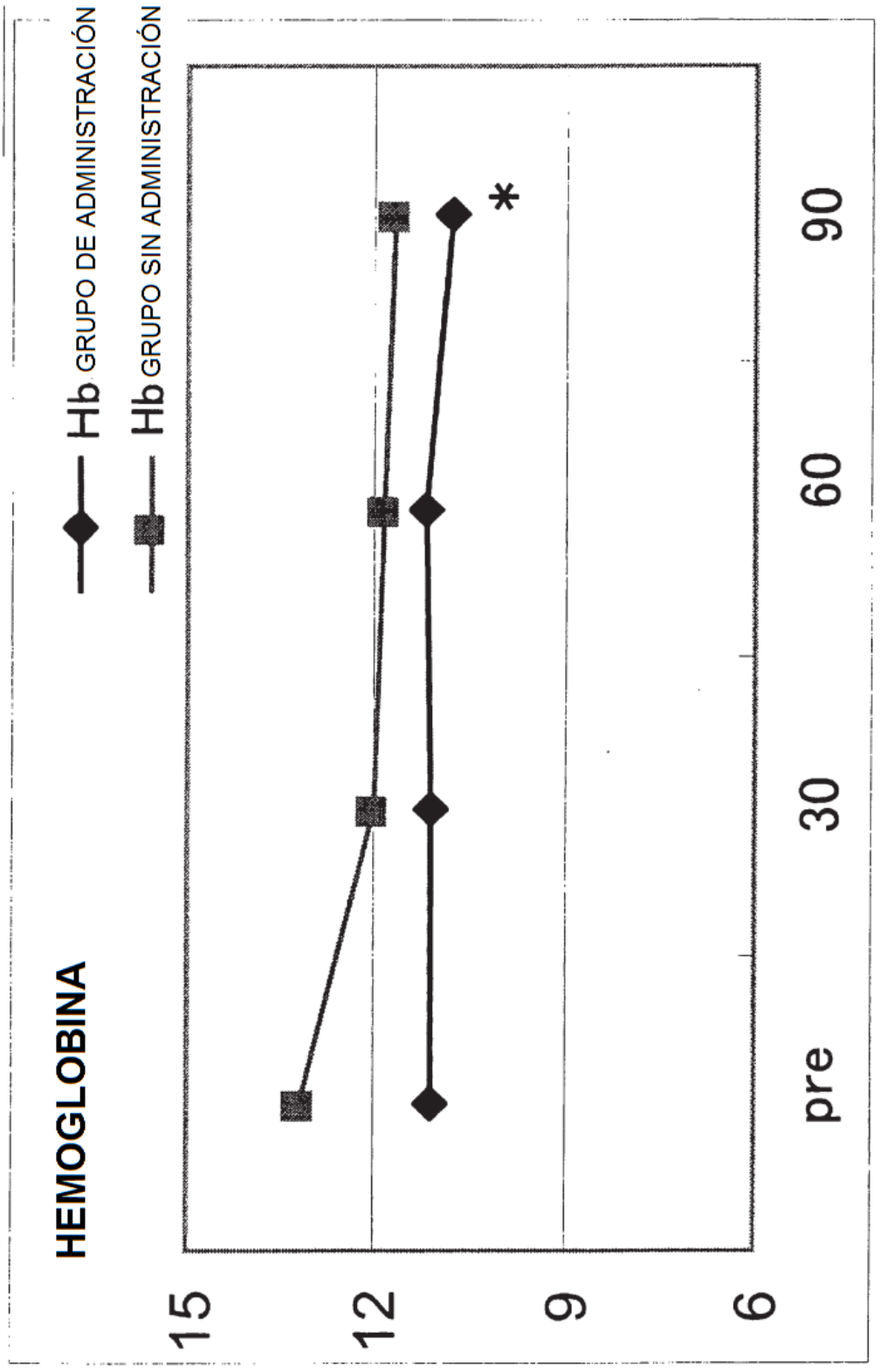

FRECUENCIA ACUMULADA
DE FIEBRE
FIEBRE GRUPO DE ADMINISTRACIÓN
FIEBRE GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
5
4
3
2
1
0
pre
30
60
90

Fig.9



* : SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA DEL GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN

Fig.10

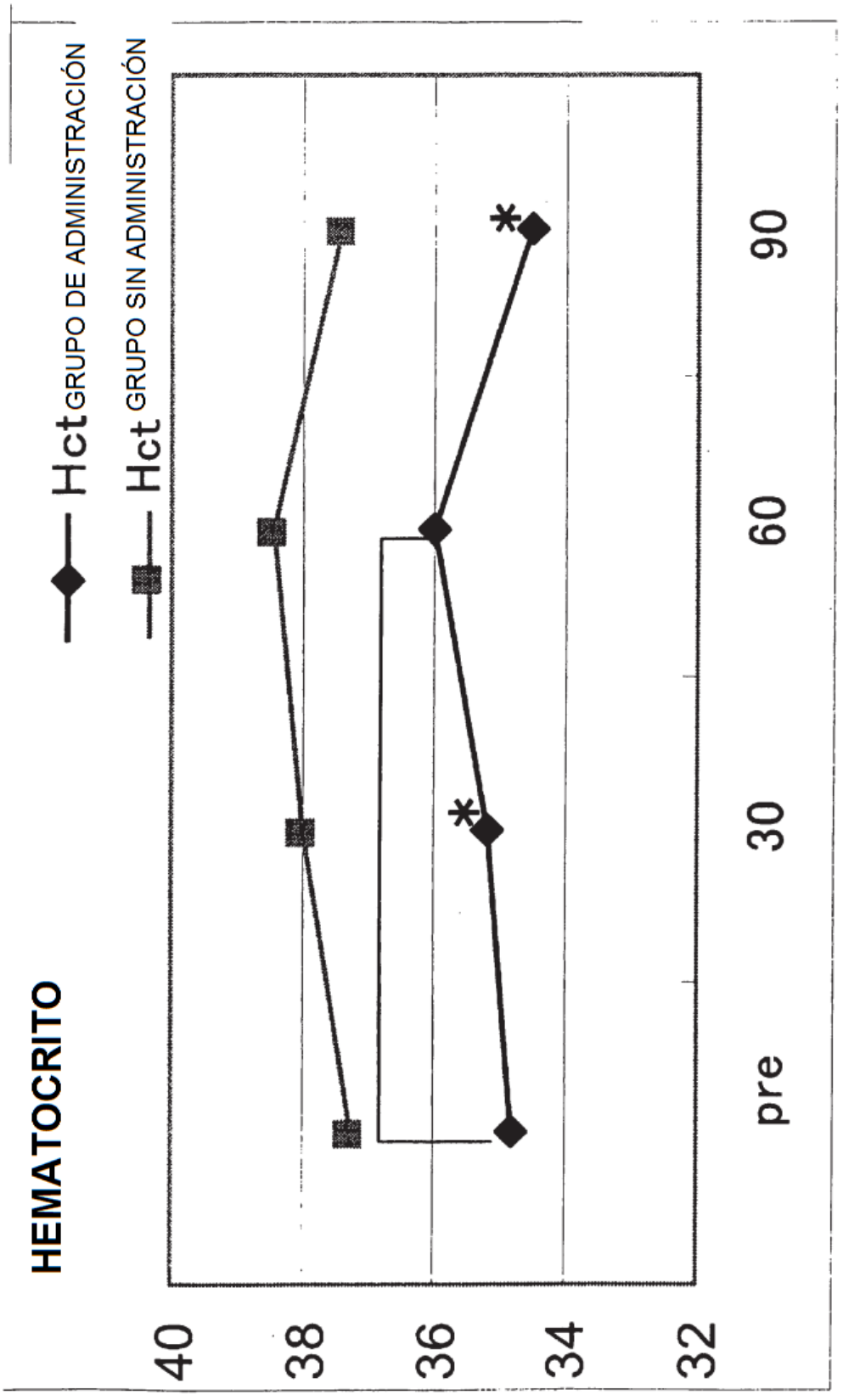

HEMATOCRITO
Hct GRUPO DE ADMINISTRACIÓN
Hct GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
40
38
36
34
32
pre
30
60
90
*
*
* : SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA DEL GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN

Fig.11

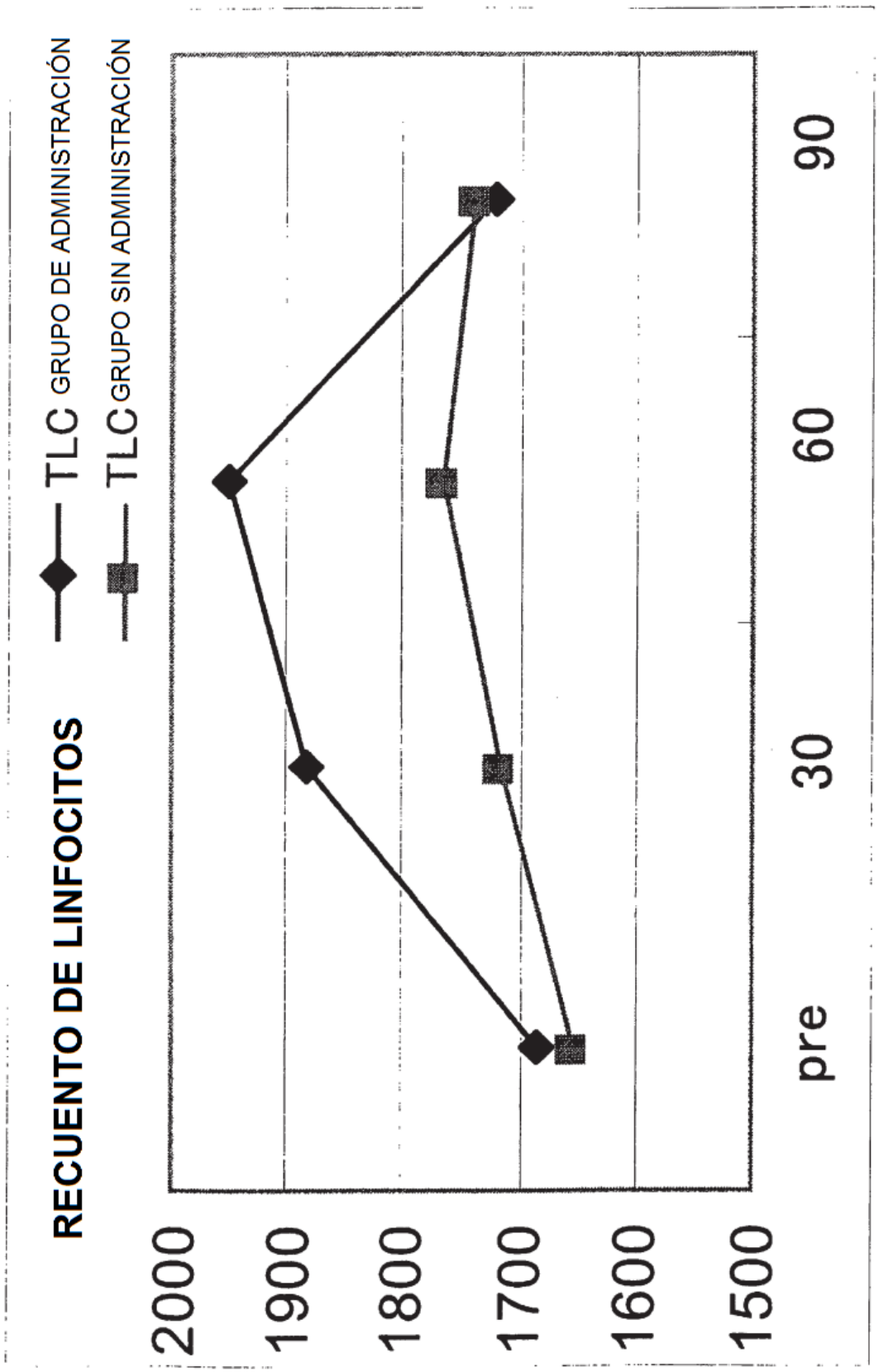
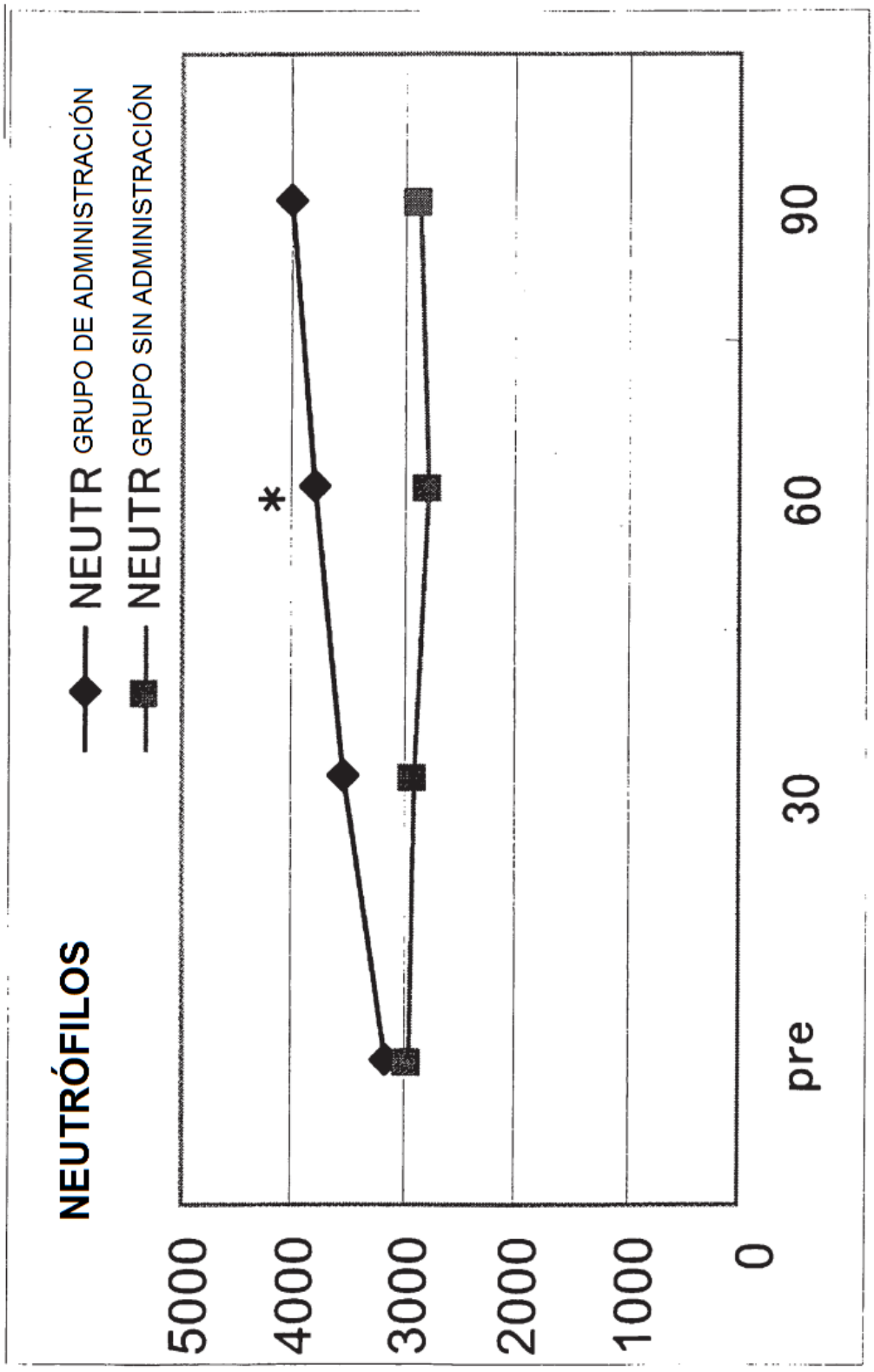

RECUENTO DE LINFOCITOS
TLC GRUPO DE ADMINISTRACIÓN
TLC GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
2000
1900
1800
1700
1600
1500
pre
30
60
90

Fig.12


NEUTRÓFILOS
NEUTR GRUPO DE ADMINISTRACIÓN
NEUTR GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN
5000
4000
3000
2000
1000
0
pre
30
60
90
*
* : SE OBSERVÓ UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA DEL GRUPO SIN ADMINISTRACIÓN