

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 545**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A23L 33/12 (2006.01)

A23L 33/175 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2012 PCT/NL2012/050250**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012 WO12141590**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2012 E 12717906 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2696861**

54 Título: **Combinación de EPA, DPA y/o DHA con un agente quimioterapéutico**

30 Prioridad:

14.04.2011 WO PCT/NL2011/050255

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

21.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DIJK, FRANCINA JEANNETTE;
VAN NORREN, KLASKE y
VAN DIJK-OTTENS, MIRIAM**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 690 545 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

Combinación de EPA, DPA y/o DHA con un agente quimioterapéutico

5 La presente invención está dirigida a una combinación de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA) y/o ácido docosahexanoico (DHA), y EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido, un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima, respectivamente, con un agente quimioterapéutico para usar en el tratamiento de una enfermedad neoplásica. La invención se refiere además a un método para tratar una enfermedad neoplásica que comprende administrar EPA, DPA y/o DHA o EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido, un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima. La invención se refiere además a una composición que comprende o consiste en EPA o DPA, preferiblemente tratar una enfermedad neoplásica en particular mejorando el efecto de un tratamiento antineoplásico, por ejemplo, potenciando el efecto de un agente quimioterapéutico y/o una radioterapia.

Antecedentes

20 La mejora del tratamiento de las enfermedades neoplásicas sigue siendo muy importante, ya que el número de personas que padecen enfermedades neoplásicas aumentará aún más en los próximos años, en particular debido al envejecimiento de la población. Incluso si las tasas de supervivencia han mejorado dramáticamente en las últimas décadas, en particular en niños y pacientes más jóvenes, todavía existe una necesidad esencial de mejorar la eficacia del tratamiento de pacientes con tumores. En general, existen cuatro métodos estándar de tratamiento para el cáncer, que son cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia/terapia biológica.

25 La quimioterapia en el sentido más simple es el tratamiento de una enfermedad por sustancias químicas que comprenden enfermedades neoplásicas, es decir, tumores benignos o malignos. Todos los agentes quimioterapéuticos causan efectos secundarios más o menos graves, lo que hace que a veces sea incluso difícil tratar a un paciente que depende de su estado de salud general. Existe un gran interés en aumentar la eficacia de los agentes quimioterapéuticos y disminuir los efectos secundarios al mismo tiempo para mejorar el tratamiento de las enfermedades neoplásicas. Las posibilidades de alcanzar este objetivo son, por ejemplo, aumentar la sensibilidad de la célula tumoral frente a los agentes quimioterapéuticos o aumentar la absorción del agente quimioterapéutico en la célula tumoral.

35 El documento JP 2005213229 está dirigido a un agente antineoplásico que contiene DPA en combinación con un agente inmunoterapéutico tal como un agente inductor de la producción de IL-12.

40 El documento WO 97/39749 A2 se refiere a un método para la prevención y el tratamiento de la caquexia y la anorexia mediante el uso de una composición nutricional que comprende ácidos grasos tales como EPA, DPA y DHA. Esta composición también podría mejorar el transporte de un agente quimioterapéutico a la célula tumoral diana.

El documento WO 2010/033424 A2 describe una composición inmunonutricional que comprende, entre otros, ácidos grasos esenciales tales como EPA y DHA, que pueden administrarse junto con un agente quimioterapéutico.

45 Sin embargo, ninguno de estos documentos divulga EPA, DPA y/o DHA en concentraciones específicas, que son altamente eficientes en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad neoplásica.

50 Los PUFA N-3 son de gran importancia nutricional ya que el cuerpo humano no es capaz de sintetizar estos ácidos grasos n-3 en sí. Tiene que formar ácidos grasos n-3 de cadena larga como EPA (C20:5) y DHA (C22:6) a partir de ácidos grasos n-3 de 18 carbonos de cadena corta a través de la elongación. Otro PUFA n-3 es DPA (C22:5), que es un metabolito alargado de EPA y es un producto intermedio entre EPA y DHA. Las fuentes de DPA son, por ejemplo, DPA como ácido graso libre, o presentes en fosfolípidos, o presentes en triacilglicerol o diacilglicerol, en este ejemplo los lípidos se pueden producir sintéticamente. Otros ejemplos de fuentes de DPA son aceite marino, aceite de algas, aceite de salmón o aceite de tiburón. Alternativamente, el DPA se enriquece enzimáticamente, por ejemplo, en aceite marino o aceite de algas. Se describen muchos beneficios para la salud de los PUFA n-3, incluidas las enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, neurodegenerativas y el cáncer.

60 Como los modos de acción de los agentes quimioterapéuticos difieren ampliamente y las células tumorales se comportan de manera muy diferente según el tipo de tumor, el tratamiento de una enfermedad neoplásica es altamente específico. La presente invención se refiere a una combinación inesperada de EPA, DPA y/o DHA y un agente quimioterapéutico y un agente quimioterapéutico, respectivamente, en donde las concentraciones de los compuestos activos, es decir, EPA, DPA y/o DHA, y su combinación con un agente quimioterapéutico son altamente exitosas para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad neoplásica.

Además, sorprendentemente, un agente quimioterapéutico mostró mayor toxicidad en células tumorales y, en paralelo, menor toxicidad en células sanas no tumorales, cuando el agente quimioterapéutico se combina con EPA o DPA y/o alta concentración de proteínas y/o leucina.

5 Resumen

10 La presente invención se refiere a una combinación de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA) y/o ácido docosahexanoico (DHA), en donde el EPA está en una cantidad de 1 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 1 a 700 mg/100 ml, el DPA está en una cantidad de >50 mg/100 ml, 50 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 65 a 800 mg/100 ml, más preferiblemente de 80 a 500 mg/100 ml y/o DHA está en una cantidad de 1 a 500 mg/100 ml, preferiblemente de 1 a 300 mg/100 ml y un agente quimioterapéutico, y/o radioterapia.

15 En una realización adicional, la presente invención se refiere a una combinación de EPA, DPA y/o DHA, en donde EPA está en una cantidad de 1 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 1 a 700 mg/100 ml, DPA está en una cantidad de >50 mg/100 ml, preferiblemente 50 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente 65 a 800 mg/100 ml, más preferiblemente 80 a 500 mg/100 ml, y/o DHA está en una cantidad de 1 a 500 mg/100 ml, preferiblemente 1 a 300 mg/100 ml, y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima y un agente quimioterapéutico y/o radioterapia.

20 El agente quimioterapéutico es un fármaco alquilante, un antimetabolito, un citostático antimitótico, un inhibidor de la topoisomerasa, un antibiótico antitumoral o cualquier otro citostático, preferiblemente cisplatina y/o doxorubicina.

25 En otra realización, la combinación de EPA, DPA y/o DHA, o EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, un β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima son para uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica, preferiblemente un adenocarcinoma.

30 Una realización alternativa de la invención está dirigida a un método para tratar una enfermedad neoplásica, que comprende administrar EPA, DPA y/o DHA, o una composición nutricional que comprende EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, un β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima, en combinación con un agente quimioterapéutico, preferiblemente cisplatina y/o doxorubicina, y/o radioterapia.

35 En una realización adicional, la invención se refiere a una composición que comprende o consiste en DPA en una cantidad de >50 mg/100 ml, en particular de 50 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 65 a 800 mg/100 ml, más preferiblemente de 80 a 500 mg/100 ml, o EPA en una cantidad de 1 a 3000 mg/100 ml, 1 a 1000 mg/100 ml, más preferiblemente de 1 a 700 mg/100 ml, en donde EPA es un depósito para DPA y EPA se metaboliza en DPA en un organismo. La composición se usa preferiblemente en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad neoplásica.

40 La invención se refiere a una composición nutricional que comprende EPA, DPA y/o DHA, y una proteína, un carbohidrato, un lípido, un aminoácido y/o un ácido graso, en donde el contenido de proteína es preferiblemente >10 en%, o >15en%, o >20en%, y el contenido de leucina es >5%, >10%, >15% o >17% del contenido total de proteínas en función del peso.

Figuras

50 Las siguientes figuras muestran realizaciones específicas de la invención y la presente invención no está limitada a las siguientes figuras.

La figura 1 muestra la elongación de los ácidos grasos poliinsaturados.

55 La figura 2 presenta una visión general de las categorías de quimioterapia.

La figura 3 presenta la preincubación de células C26 con EPA o DPA durante 4 días que resultan en la misma proporción de EPA y DPA. Los valores representan medias \pm SEM, n=4.

60 La figura 4 muestra la actividad metabólica de las células C26 después de 4 días de preincubación con EPA, DHA o DPA (50 μ M) y 24 h de incubación con cisplatina (Figura 4A) o doxorubicina (figura 4B). Los valores representan medias \pm SEM, n=4.

65 La figura 5 muestra la función del músculo esquelético basada en curvas de frecuencia de fuerza (ex vivo) en ratones portadores de tumores después de recibir una combinación nutricional específica. C = ratones que reciben la dieta de control B, TB = ratones portadores de tumores que reciben la dieta de control, TB-SNC = ratones portadores de tumores que reciben la combinación nutricional específica. Los datos son medios \pm SEM.

La figura 5A presenta la producción de fuerza máxima, es decir, las curvas representan la producción de fuerza máxima en relación con la masa muscular del músculo EDL de ratones que reciben diferentes dietas durante 20 días después de la inoculación del tumor.

5 La figura 5B muestra la velocidad máxima de contracción, es decir, las curvas representan la velocidad máxima de contracción en relación con la masa muscular del músculo EDL de ratones que reciben diferentes dietas durante 20 días después de la inoculación del tumor.

10 La figura 5C muestra la velocidad máxima de relajación, es decir, las curvas representan la velocidad máxima de relajación en relación con la masa muscular del músculo EDL de ratones que reciben diferentes dietas durante 20 días después de la inoculación del tumor.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se refiere a la combinación de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA) y/o ácido docosahexanoico (DHA) y un agente quimioterapéutico, o EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, un fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, un β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima y un agente quimioterapéutico. El efecto ventajoso de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA) como EPA y DHA, por ejemplo, como parte del aceite de pescado, por ejemplo, el aceite de salmón o tiburón, en las condiciones de salud de los mamíferos, en particular los seres humanos, se discute con frecuencia. Dado que la DPA es un producto intermediario entre EPA y DHA, que apenas está disponible en forma pura y forma solo una parte menor, por ejemplo, en el aceite de pescado, el efecto de la DPA es menos investigado. La presente invención muestra que una combinación de estos PUFA n-3, en particular de DPA, y un agente quimioterapéutico aumenta significativamente el efecto citotóxico del agente quimioterapéutico, que es medible en la actividad metabólica. Por lo tanto, EPA, DPA y/o DHA aumentan la sensibilidad de las células frente al agente quimioterapéutico, en donde DPA es el PUFA n-3 más eficiente. Además, un agente quimioterapéutico tiene una toxicidad mucho más alta en una célula tumoral, que en una célula sana, no tumoral, cuando una composición nutricional o farmacéutica que comprende EPA, y/o DPA y una alta concentración de proteínas y/o leucina.

El EPA, que se metaboliza a DPA (ver figura 2), tiene un doble efecto en las células en este contexto. Uno es el efecto de sensibilización directo en las células tumorales, otro es el "efecto de depósito", que se basa en la metabolización de EPA a la DPA altamente efectiva (ver ejemplo 1 y figura 3). La selección y combinación de EPA, DPA y/o DHA, sus concentraciones, así como la selección del agente quimioterapéutico, proporcionan una combinación altamente específica, lo que conduce a un uso muy selectivo y eficiente en el tratamiento de una enfermedad neoplásica.

Una enfermedad neoplásica en la presente invención es cualquier tumor benigno o maligno. Un tumor benigno carece de la capacidad de hacer metástasis, y el término "benigno" implica una enfermedad leve y no progresiva. De hecho, muchos tipos de tumores benignos son inocuos para la salud humana. Sin embargo, algunas neoplasias definidas como 'tumores benignos' todavía pueden producir efectos negativos para la salud. Los ejemplos de esto incluyen tumores que producen un "efecto de masa" (compresión de órganos vitales como los vasos sanguíneos), o tumores de tejidos endocrinos, que pueden producir en exceso ciertas hormonas. Los ejemplos incluyen adenomas tiroideos, adenomas adrenocorticales y adenomas en la pituitaria. Los tumores benignos suelen estar rodeados por una superficie exterior (vainas fibrosas) que inhibe su capacidad para comportarse de manera maligna. No obstante, muchos tipos de tumores benignos tienen el potencial de volverse malignos y algunos tipos, como el teratoma, son conocidos por esto.

Un tumor maligno no es autolimitado en su crecimiento, diferente de un tumor benigno. Es capaz de invadir tejidos adyacentes y puede extenderse a tejidos distantes (metástasis). Tumor maligno en la presente invención es sinónimo de cáncer.

Las combinaciones de la presente invención se usan para tratar enfermedades neoplásicas, por ejemplo, cáncer de páncreas, melanoma, tumor cerebral, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, sarcoma, tumores de la sangre, leucemia, blastoma, glioma, mesotelioma, neuroblastoma, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, preferentemente adenocarcinoma. El método para tratar una enfermedad neoplásica también se dirige preferiblemente al tratamiento de estos tipos de cáncer, en particular el adenocarcinoma.

El adenocarcinoma es un cáncer de un epitelio que se origina en el tejido glandular. El tejido epitelial incluye, pero no se limita a, la capa superficial de la piel, glándulas y una variedad de otros tejidos que recubren las cavidades y órganos del cuerpo. El epitelio puede ser derivado embriológicamente a partir de ectodermo, endodermo o mesodermo. Para ser clasificadas como adenocarcinoma, las células no necesariamente tienen que formar parte de una glándula, siempre que tengan propiedades secretoras. Esta forma de carcinoma ocurre, por ejemplo, en mamíferos como humanos, perros, gatos, caballos, etc.

Las combinaciones de la presente invención comprenden o consisten en EPA, DPA y/o DHA, o EPA, DPA y/o DHA, y una proteína, un carbohidrato, una grasa, un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, un β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima, y un agente quimioterapéutico. Existen varios tipos de quimioterapia, que difieren en su modo de acción, por ejemplo, para atacar y eliminar una célula cancerosa, y que se presentarán a continuación. La figura 2 muestra los diferentes efectos de estos agentes quimioterapéuticos.

Un tipo es el de los agentes alquilantes que afectan todas las fases del ciclo celular. Los citostáticos alquilantes pueden dividirse en tres clases diferentes debido a su diferente modo de acción; sin embargo, todos estos citostáticos alquilantes dan como resultado la unión de grupos alquilo a grupos cargados negativamente del ADN (átomos de O_2 , N_2 , P y S). La alquilación conduce a la interrupción de la función del ADN y la muerte celular. Ejemplos de agentes alquilantes son cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, melfalán, clorambucil, estramustin, busulfan, treosulfan, carmustin, lomustin, nimustin, streptozocin, procarbazine, dacarbazin, temozolomid y tiotepa.

Otros tipos de agentes quimioterapéuticos son los antimetabolitos que interfieren con la formación de biomoléculas en la célula y son principalmente activos durante la fase S del ciclo celular. Los antimetabolitos son estructuralmente similares a los metabolitos, pero no pueden ser utilizados, por ejemplo, metabolizados por el organismo de manera productiva. Por lo tanto, los antimetabolitos imitan a los metabolitos naturales y se procesan en la célula de forma análoga al metabolito natural. Los antimetabolitos bloquean las funciones vitales de la célula, la célula no puede crecer y morirá. 5-fluorouracilo, metotrexato, azacitidina, capecitabina, doxifluridina, citarabina, gemcitabina, 6-tioguanina, pentostatina, azatioprina, 6-mercaptopurina, fludarabina y cladribina son ejemplos de antimetabolitos.

Los citostáticos antimitóticos representan otro tipo de agentes quimioterapéuticos que afectan la fase M del ciclo celular. Los microtúbulos, que desempeñan un papel clave en la fase M, son el objetivo principal de los citostáticos antimitóticos. Los citostáticos antimitóticos bloquean los microtúbulos y, por lo tanto, el ciclo celular. Ejemplos de citostáticos antimitóticos son vinorelbina, vincristina, vinblastina, y vindesina.

Los inhibidores de la topoisomerasa representan un tipo adicional de agentes quimioterapéuticos. Las topoisomerasas de ADN son responsables del estado topológico del ADN en la célula, y las enzimas catalizan un proceso de tres pasos que comprende 1) la escisión de una o ambas cadenas de ADN, según el tipo de topoisomerasa (la topoisomerasa I escinde una, la topoisomerasa II ambas cadenas), 2) paso de un segmento de ADN a través de esta brecha, y 3) resellado de la brecha de ADN. El inhibidor de las topoisomerasas bloquea el paso de ligación del ciclo celular, generando rupturas de cadena simple y doble que dañan la integridad del genoma. La introducción de estas rupturas conducirá posteriormente a la apoptosis y muerte celular. Ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son doxorubicina, camptotecina, topotecán, irinotecán, etopósido y tenipósido.

Otro tipo de agentes quimioterapéuticos son los antibióticos antitumorales, que son agentes quimioterapéuticos compuestos principalmente de productos naturales, por ejemplo, producidos por especies del hongo del suelo *Streptomyces*. Estos medicamentos actúan durante múltiples fases del ciclo celular y se consideran específicos del ciclo celular. Los ejemplos de antibióticos antitumorales son el tamoxifeno, la 5-fluoro-5'-desoxiuridina, la belomicina, la actinomicina D y la mitomicina.

Los citostáticos restantes representan un grupo alternativo de agentes quimioterapéuticos, que se basan en modos de acción muy diferentes. La L-asparaginasa, por ejemplo, es una enzima que degrada la L-asparagina, que ataca específicamente a las células leucémicas que no pueden producir la L-asparagina. La hidroxycarbamida, por ejemplo, inhibe la enzima ribonucleótido reductasa y, por lo tanto, la síntesis de ADN, que es particularmente efectiva en las células leucémicas. El mitotán, por ejemplo, afecta el metabolismo de las células tumorales, en particular en las células renales, la amatoxina inhibe la ARN polimerasa y, por lo tanto, la transcripción del ARN y la síntesis de proteínas sin consecuencias, y la alretamina inhibe la síntesis de ADN y ARN en el núcleo celular.

La radioterapia como un agente quimioterapéutico se usa en el tratamiento de tumores malignos y benignos. Por lo tanto, la presente invención se refiere en una realización alternativa a una combinación de EPA, DPA y/o DHA, o EPA, DPA y/o DHA, y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, un β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima y radioterapia.

Además de EPA, DPA y/o DHA, la combinación de la presente invención comprende en una realización preferida una proteína, por ejemplo, proteína animal tal como proteína de suero o caseína, o una proteína vegetal tal como una proteína de soja o proteína de trigo, carbohidrato, por ejemplo, azúcares como la glucosa, fructosa, galactosa, lactosa, maltosa, sacarosa o trehalosa, polisacáridos como el almidón o ácidos orgánicos, grasas, por ejemplo, saturados, monosaturados, poliinsaturados o colesterol, aminoácidos, por ejemplo, la forma L de alanina, arginina, ácido aspártico, asparagina, cist(e)ina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina y/o un ácido graso, preferiblemente ácido butírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, palmitato, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa linoléico, ácido gamma linoléico, ácido araquídico, ácido eicosaenoico, ácido dihomo gamma-linoléico, ácido araquidónico, ácido behénico, ácido erúxico, ácido lignocérico y ácido nervoico. Opcionalmente, la

composición nutricional comprende una fibra dietética, por ejemplo, soluble o no soluble, una vitamina, por ejemplo, vitamina A, D3, E, K, B6, B12, C, tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, ácido fólico o biotina, un mineral, por ejemplo, sodio, potasio, cloruro, fósforo, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, fluoruro, molibdeno, selenio, cromo o yodo, un elemento en traza, β -carotenoide, por ejemplo, α -, β - o γ - caroteno, licopeno, luteína o zeaxantina, un flavonoide, por ejemplo, hesperidina o quercetina, un nucleótido, por ejemplo, citidina-5-monofosfato, uridina-5'-monofosfato, adenosina-5-monofosfato, guanosina-5-monofosfato, o inosina-5'-monofosfato, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima, por ejemplo, coenzima Q10.

En una realización preferida, una composición farmacéutica o nutricional de la presente invención comprende o consiste en EPA, DPA y/o DHA, o EPA, DPA y/o DHA, y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa) y aminoácido, y/o un ácido graso.

En una realización preferida, la combinación, preferiblemente la composición nutricional o farmacéutica comprende EPA, DPA y/o DHA, proteína de suero, caseína y nitrógeno, glucosa, galactosa, lactosa, maltosa, sacarosa y trehalosa, ácido orgánico, grasa vegetal y animal, preferiblemente de leche, ácido butírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, palmitato, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa linolénico, ácido araquídico, ácido eicosaenoico, ácido araquidónico, ácido behénico y ácido erúrico, fibras dietéticas solubles, sodio, potasio, cloruro, fósforo, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, fluor, molibdeno, selenio, cromo y yodo, vitamina A, D3, E, K, B6, B12, C, tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, ácido fólico y biotina, α , β o γ -caroteno, licopeno, luteína y zeaxantina, L-carnitina, colina y taurina, la forma L de alanina, arginina, ácido aspártico, asparagina, cist(e)ina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina, y opcionalmente agua.

En una realización preferida adicional, la combinación, preferiblemente la nutricional o la composición farmacéutica comprende uno o más agentes quimioterapéuticos como cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, melfalán, clorambucilo, estramustin, busulfán, treosulfán, carmustin, lomustin, nimustin, streptozocin, procarbazin, dacarbazin, temozolomid, tiotepa, 5-fluorouracilo, metotrexato, azacitidina, capecitabina, doxifluridina, citarabina, gemcitabina, 6-tioguanina, pentostatina, azatioprina, 6-mercaptopurina, fludarabina, cladribina, vinorelbina, vincristina, vinblastina, vindesina, doxorubicina, camptotecina, topotecan, irinotecan, etoposido, teniposido, tamoxifeno, 5-fluoro-5'-desoxiuridina, belomicina, actinomicina D, mitomicina, L-asparaginasa, hidroxycarbamida, mitotán, amatoxina y/o altretamina, preferiblemente cisplatina y/o doxorubicina. Una combinación de agentes quimioterapéuticos comprende, por ejemplo, 5-fluorouracilo, oxaliplatina y ácido fólico (Folfox 4).

En una realización preferida, el agente quimioterapéutico se administra durante 1h, 3h, 6h, 8h, 10h, 12h, 1d, 2d, 3d, 4d, 5d, 6d o 7d, preferiblemente antes o después de la administración de EPA, DPA, y/o DHA, o EPA, DPA, y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima, más preferiblemente en paralelo.

La combinación de EPA, DPA y/o DHA, o EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, una mineral, un elemento en traza, β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima, y uno o más agentes quimioterapéuticos, comprenden EPA en una cantidad de 1 a 3000 mg/100 ml, 1 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente 1 a 700 mg/100 ml, el DPA está en una cantidad de 1 o 50 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente 1 o 50 a 500 mg/100 ml, más preferiblemente 3, 30 o 50 a 300 mg/100 ml, alternativamente >50 mg/100 ml, por ejemplo, 50 a 100 mg/100 ml, preferiblemente 65 a 800 mg/100 ml, más preferiblemente 80 a 500 y/o DHA está en una cantidad de 1 a 500 mg/100 ml, preferiblemente de 1 a 300 mg/100 ml. Los 100 ml se refieren al volumen de EPA, DPA y/o DHA, o de EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, un β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima excluyendo el agente quimioterapéutico.

EPA, DPA y/o DHA, o EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima se administra a una célula tumoral antes, en paralelo o después de la administración de un agente quimioterapéutico, y/o radioterapia.

En una realización, EPA, DPA y/o DHA, o EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, un β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima se administra 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h o 1d, 2d, 3d, 4d, 5d, 6d o 7d a una célula tumoral antes o después de la administración de un agente quimioterapéutico y/o radioterapia.

En otra realización, EPA, DPA y/o DHA o EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, un β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima se administra de 1 a 3 veces al día, de 1 a 3 veces por semana o de 1 a 3 veces al mes.

5 EPA, DPA y/o DHA, o EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β-carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina, y/o una coenzima administrada en forma de polvo, tableta, cápsula o líquido. Preferiblemente, una composición farmacéutica o nutricional se administra en forma líquida.

10 La combinación de EPA, DPA y/o DHA, o EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β-carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima, y uno o más agentes quimioterapéuticos, y/o radioterapia es para uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica, alternativamente, para uso en un método para tratar una enfermedad neoplásica o para uso en un método in vitro. En particular, EPA, DPA y/o DHA, o EPA, DPA y/o DHA y una proteína, un carbohidrato, una grasa, un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β-carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima, potencian el efecto de un agente quimioterapéutico y/o radioterapia.

15 En otra realización, la invención se refiere a una composición que comprende o consiste en DPA en una cantidad de 1 o 50 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente 1 o 50 a 500 mg/100 ml, más preferiblemente 3, 30 o 50 a 300 mg/100 ml, alternativamente >50 mg/100 ml, por ejemplo, 50 a 100 mg/100 ml, preferiblemente 65 a 800 mg/100 ml, más preferiblemente 80 a 500 mg/100 ml o EPA en una cantidad de 1 a 3000 mg/100 ml, preferiblemente 1 a 1000 mg/100 ml, más preferiblemente de 100 a 700 mg/100 ml, en donde EPA es un depósito para DPA y EPA se metaboliza en DPA en un organismo. La composición se usa preferiblemente en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad neoplásica.

20 La invención comprende además un método para prevenir y/o tratar una enfermedad neoplásica que comprende administrar DPA en una cantidad de 1 o 50 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente 1 o 50 a 500 mg/100 ml, más preferiblemente 3, 30 o 50 a 300 mg/100 ml, alternativamente >50 mg/100 ml, por ejemplo, 50 a 100 mg/100 ml, preferiblemente 65 a 800 mg/100 ml, más preferiblemente 80 a 500 mg/100 ml o EPA en una cantidad de 1 a 3000 mg/100 ml, preferiblemente de 1 a 1000 mg/100 ml, más preferiblemente de 100 a 700 mg/100 ml, en donde EPA es un depósito para DPA y se metaboliza en DPA en un organismo.

25 En una realización adicional, la invención se relaciona con la combinación o la composición nutricional que comprende EPA, DPA y/o DHA, y una proteína, un carbohidrato, un lípido (grasa), un aminoácido y/o un ácido graso, en donde el contenido de proteína es preferiblemente > 10en%, por ejemplo, 10 a 100en%, 10 a 80en%, 10 a 50en%, o 10 a 30en%, o > 15en%, por ejemplo, 15 a 100en%, 15 a 80en%, 15 a 50en%, o 15 a 30en%, o >20en%, por ejemplo, 20 a 100en%, 20 a 80en%, 20 a 50en%, o 20 a 30en%, y el contenido de leucina es >5%, >10%, >15%, o >17% del contenido total de proteínas, preferiblemente 5 a 100%, 5 a 80%, 5 a 50%, 5 a 30%, 10 a 100%, 10 a 80%, 10 a 50%, 10 a 30%, 15 a 100%, 15 a 80%, 15 a 50%, 15 a 30%, o 17 a 100%, 17 a 80%, 17 a 50%, o 17 a 30% del contenido total de proteínas en función del peso. Preferiblemente, la proteína comprende al menos una proteína de una fuente de proteína seleccionada del grupo que consiste en caseína, caseinato, soja y trigo. En particular, la proteína comprende al menos 15% en peso, preferiblemente al menos 25% en peso de suero en función del contenido total de proteína.

30 Alternativamente, la combinación o la composición nutricional de la presente invención contiene el lípido en un contenido de >10% de la suma de EPA y DPA basado en el peso y DPA en un contenido de >5%, preferiblemente >10%, más preferiblemente >20% del total (EPA y DPA).

35 En una alternativa adicional, el contenido de lípidos contiene o el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácido butírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirfístico, ácido palmítico, palmitato, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa linolénico, ácido gamma linolénico, ácido araquídico, ácido eicosaenoico, ácido dihomo gamma-linolénico, ácido araquidónico, ácido behénico, ácido erúcido, ácido lignocérico y ácido nervoico.

Las siguientes combinaciones de características están destinadas a formar parte de la presente solicitud.

55 1. Combinación que comprende ácido eicosapentaenoico (EPA) o ácido docosapentaenoico (DPA), en donde el EPA está en una cantidad de 1 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 1 a 700 mg/100 ml, DPA está en una cantidad de más de 50 mg/100 ml, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en un fármaco alquilante, un antimetabolito, un citostático antimetabólico, un inhibidor de topoisomerasa, antibiótico antitumoral y cualquier otro citostático y/o radioterapia.

60 2. Combinación según el PUNTO 1, en donde el DPA está en una cantidad de 50 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 65 a 800 mg/100 ml, más preferiblemente de 80 a 500 mg/100 ml.

65 3. Combinación según el PUNTO 1 o 2, que comprende además una proteína, un carbohidrato, un lípido, un aminoácido, preferiblemente leucina y/o un ácido graso.

4. Combinación según el PUNTO 3, en donde el lípido está en un contenido de más del 10% de la suma de EPA y DPA en función del peso y el DPA está en un contenido de más del 5%, preferiblemente más del 10%, más preferiblemente más del 20% del total (EPA y DPA).
- 5 5. Combinación según el PUNTO 3 o 4, en donde el contenido de lípidos contiene o el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácido butírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, palmitato, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa linolénico, ácido gamma linolénico, ácido araquídico, ácido eicosaenoico, ácido dihomo gamma-linolénico, ácido araquidónico, ácido behénico, ácido erúxico, ácido lignocérico y ácido nervoico.
- 10 6. Combinación según cualquiera de los PUNTOS 3 a 5, en donde el contenido de proteína es mayor que 10 en%, o mayor que 15 en%, o mayor que 20 en%, y el contenido de leucina es mayor que 5%, o mayor que 10%, o mayor del 15%, o mayor del 17% del contenido total de proteínas según el peso.
- 15 7. Combinación según cualquiera de los PUNTOS 3 a 6, en donde la proteína comprende al menos una proteína de una fuente de proteína seleccionada del grupo que consiste en caseína, caseinato, soja y trigo.
- 20 8. Combinación según cualquiera de los PUNTOS 3 a 7, en donde la proteína comprende al menos 15% en peso, preferiblemente al menos 25% en peso de suero en base al contenido total de proteína.
- 25 9. Combinación según cualquiera de los PUNTOS 1 a 8, que además comprende una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, un β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina, y/o una coenzima.
- 30 10. Combinación de acuerdo con cualquiera de los PUNTOS 1 a 9, en donde el fármaco alquilante se selecciona del grupo que consiste en cisplatina, oxaliplatina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, melfalán, clorambucilo, estramustin, busulfán, treosulfan, carmustin, lomustin, nimustin, estreptozocin, procarbazona, dacarbazina, temozolomid y tiotepa; el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, metotrexato, azacitidina, capecitabina, doxifluridina, citarabina, gemcitabina, 6-tioguanina, pentostatina, azatioprina, 6-mercaptapurina, fludarabina y cladribina; el citostático antimetabólico se selecciona del grupo que consiste en vinorelbina, vincristina, vinblastina, y vindesina; el inhibidor de la topoisomerasa se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, camptotecina, topotecán, irinotecán, etopósido y tenipósido; el antibiótico antitumoral se selecciona del grupo que consiste en tamoxifeno, 5-fluoro-5'-desoxiuridina, belomicina, actinomicina D y mitomicina; y/o el citostático se selecciona del grupo que consiste en L-asparaginasa, hidroxycarbamida, mitotán, amatoxina y altretamina.
- 35 11. Combinación de acuerdo cualquiera de los PUNTOS 1 a 10, en donde EPA o DPA, o EPA o DPA, y una proteína, un carbohidrato, una grasa, un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima es una composición farmacéutica o nutricional.
- 40 12. Combinación de acuerdo a cualquiera de los PUNTOS 1 a 11 para usar en el tratamiento de una enfermedad neoplásica.
- 45 13. Combinación de acuerdo al PUNTO 12, en donde la enfermedad neoplásica es un tumor benigno o maligno.
- 50 14. Combinación de acuerdo con el al PUNTO 12 o 13, en donde la enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en cáncer pancreático, melanoma, tumor cerebral, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, sarcoma, tumor sanguíneo, leucemia, blastoma, glioma, mesotelioma, neuroblastoma, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón y melanoma.
- 55 15. Combinación de acuerdo a cualquiera de los PUNTOS 11 a 14, donde EPA o DPA, o EPA o DPA y una proteína, un carbohidrato, una grasa, un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima se administra antes del agente quimioterapéutico, en paralelo con el agente quimioterapéutico, o después del agente quimioterapéutico y/o radioterapia.
- 60 16. Combinación de acuerdo a cualquiera de los PUNTOS 11 a 15, donde EPA o DPA, o EPA o DPA y una proteína, un carbohidrato, una grasa, un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima se administra de 1 a 7 días, preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente de 1 a 3 días antes y/o después del agente quimioterapéutico.
- 65 17. Combinación de acuerdo con cualquiera de los PUNTOS 11 a 16, en donde EPA o DPA, o EPA o DPA y una proteína, un carbohidrato, una grasa, un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un

elemento en trazas, β-carotenoides, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima se administra diariamente, semanalmente o mensualmente.

5 18. Combinación de acuerdo con cualquiera de los PUNTOS 11 a 17, en donde EPA o DPA, o EPA o DPA y una proteína, un carbohidrato, una grasa, un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en trazas, β-carotenoides, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima se administra en forma de polvo, tableta, cápsula o líquido.

10 19. Método para tratar una enfermedad neoplásica, que comprende administrar EPA o DPA, o EPA o DPA y una proteína, un carbohidrato, una grasa, un aminoácido y/o un ácido graso, en donde EPA se administra en una cantidad de 1 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 1 a 700 mg/100 ml, DPA se administra en una cantidad superior a 50 mg/100 ml en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en un fármaco alquilante, un antimetabolito, un citostático antimetabólico, un inhibidor de topoisomerasa, antibiótico antitumoral y cualquier otro citostático y/o radioterapia a un sujeto.

15 20. Método de acuerdo con el PUNTO 19, en el que el DPA se administra en una cantidad de 50 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 65 a 800 mg/100 ml, más preferiblemente de 80 a 500 mg/100 ml.

20 21. Método de acuerdo con el PUNTO 19 o 20, en el que el fármaco alquilante se selecciona del grupo que consiste en cisplatina, oxaliplatina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, melfalán, clorambucilo, estramustín, busulfán, treosulfán, carmustín, lomustín, nimustín, streptozocin, procarbacin, dacarbazina, temozolomid y tiotepa; el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, metotrexato, azacitidina, capecitabina, doxifluridina, citarabina, gemcitabina, 6-tioguanina, pentostatina, azatioprina, 6-mercaptopurina, fludarabina, y cladribina; el citostático antimetabólico se selecciona del grupo que consiste en vinorelbina, vincristina, vinblastina, y vindesina; el inhibidor de la topoisomerasa se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, camptotecina, topotecán, irinotecán, etopósido y tenipósido; el antibiótico antitumoral se selecciona del grupo que consiste en tamoxifeno, 5-fluoro-5'-desoxiuridina, belomicina, actinomicina D y mitomicina; y/o el citostático se selecciona del grupo que consiste en L-asparaginasa, hidroxycarbamida, mitotán, amatoxina y altretamina.

25 22. Método de acuerdo con cualquiera de los PUNTOS 19 a 21, en donde el sujeto es un mamífero, preferiblemente un ser humano.

30 23. Método de acuerdo con cualquiera de los PUNTOS 19 a 22, en el que la enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, melanoma, tumor cerebral, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer, cáncer de endometrio, sarcoma, tumor sanguíneo, leucemia, blastoma, glioma, mesotelioma, neuroblastoma, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma.

35 24. Método de acuerdo con cualquiera de los PUNTOS 19 a 23, en donde EPA o DPA, o EPA o DPA y una proteína, un carbohidrato, una grasa, un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β-carotenoides, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima se administra en forma de polvo, tableta, cápsula o líquido.

40 25. Una composición nutricional que comprende o consiste en DPA en una cantidad de más de 50 mg/100 ml.

45 26. Composición según el PUNTO 25 que comprende o consiste en DPA en una cantidad de 50 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 65 a 800 mg/100 ml, más preferiblemente de 80 a 500 mg/100 ml.

50 27. Una composición que comprende o consiste en EPA en una cantidad de 1 a 3000 mg/100 ml, preferiblemente de 1 a 1000 mg/100 ml, más preferiblemente de 1 a 700 mg/100 ml, en donde EPA es un depósito para DPA y EPA se metaboliza en DPA en un organismo.

55 28. Composición de acuerdo con cualquiera de los PUNTOS 25 a 27 que además comprenden una proteína, un carbohidrato, una grasa, un aminoácido, un ácido graso, una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β-carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima.

29. Composición de acuerdo con cualquiera de los PUNTOS 25 o 28 para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad neoplásica.

60 30. Composición de acuerdo con cualquiera de los PUNTOS 25 a 29 en los que la composición se presenta como un polvo, una tableta, una cápsula o un fluido.

65 31. Composición de acuerdo con el PUNTO 30, en donde la composición es un polvo para la preparación de una solución lista para usar agregando un líquido.

32. Método para prevenir y/o tratar una enfermedad neoplásica que comprende administrar DPA en una cantidad de más de 50 mg/100 ml.

5 33. Método de acuerdo con el PUNTO 32 que comprende administrar DPA en una cantidad de 50 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 65 a 800 mg/100 ml, más preferiblemente de 80 a 500 mg/100 ml.

10 34. Método para prevenir y/o tratar una enfermedad neoplásica que comprende administrar EPA en una cantidad de 1 a 3000 mg/100 ml, preferiblemente de 1 a 1000 mg/100 ml, más preferiblemente de 1 a 700 mg/100 ml, en donde EPA es un depósito para DPA y se metaboliza en DPA en un organismo.

La presente invención se muestra con más detalle en los siguientes ejemplos, en los que la invención no está limitada a estos ejemplos.

15 Ejemplo 1

Análisis de ácidos grasos totales

20 Las células de adenocarcinoma C26 de murino se cultivan rutinariamente dos veces por semana, y los cultivos celulares se estudian mediante un binocular para determinar la confluencia. El medio de cultivo se elimina por succión al vacío y las células se lavan una vez con 10 ml de PBS precalentado. Se retira el PBS y se añaden 2 ml de tripsina-EDTA al matraz de cultivo. Después de un corto período de incubación en la incubadora, el desprendimiento de las células se determina estudiando las células con un binocular. Las células se recogen en 8 ml de medio de cultivo y se resuspenden bien. Dependiendo de la confluencia del cultivo celular, las células se pasan en un nuevo matraz de cultivo en una proporción de 1:3 o 1:5. Además, se añaden 25 ml de medio de cultivo fresco al matraz.

25 Para determinar los ácidos grasos fosfolípidos totales, se cultivaron células C26 de murino en placas de 6 pozos. Después del período de incubación de 4 días con 50 μ M de EPA, DPA o DHA, las células se lavaron con PBS precalentado y se tripsinizaron.

30 Después de la separación, las células se resuspendieron en 1 ml de medio de cultivo y se convirtieron en tubos de 15 ml. Las células se centrifugaron durante 5 minutos a 1500 rpm, el sobrenadante se eliminó y las células se lisaron mediante la adición de 500 μ l de agua desmineralizada estéril fría y se agitaron con vórtice. El contenido de ácido graso fosfolípido se determinó por cromatografía de gases.

35 Las muestras de las soluciones madre y el medio de cultivo también se sometieron a análisis para determinar la pureza de los ácidos grasos añadidos. Las células de control eran muy altas en ácido oleico (C18:1 n-9), después de la incubación previa con ácidos grasos n-3, se reemplazó una gran fracción de ácido oleico por el ácido graso n-3 agregado. La preincubación con EPA dio como resultado un pequeño aumento en el contenido de fosfolípidos de EPA (8.1%) de las células, pero un aumento muy alto en el contenido de fosfolípidos de DPA (32.6%). Por otro lado, la preincubación con DPA también resultó en un aumento en el contenido de fosfolípidos de EPA (6.6%) comparable al de la preincubación con EPA y un aumento similar en el contenido de fosfolípidos de DPA (40.8%). Esto sugiere que no hay diferencia si las células se preincubaron con EPA o DPA: ambos ácidos grasos dieron como resultado la misma incorporación de ácido graso (ver Fig. 3). Este fenómeno se debe al proceso de elongación intracelular que convirtió el EPA en DPA, pero también se produjo una retroconversión del DPA en el EPA. Es posible que exista una proporción óptima de EPA y DPA presente en las células. La preincubación de las células con DHA produjo un aumento en el contenido de fosfolípidos de DHA (28%) de las células.

Ejemplo 2

50 Actividad metabólica de EPA, DHA o DPA.

Antes de las incubaciones de quimioterapia, las células C26 se preincubaron durante 4 días con EPA, DHA o DPA en una concentración final de 50 μ M. Para evitar la interacción directa entre los ácidos grasos y los quimioterapéuticos, el medio que contiene ácidos grasos se eliminó antes de la adición de la quimioterapia. Las células se incubaron durante 24 horas con el quimioterapéutico cisplatina y doxorubicina, después de la incubación se midió la actividad metabólica. La Fig. 4 muestra los resultados de la actividad metabólica de las células tratadas con quimioterapia que fueron preincubadas con EPA, DHA o DPA. La adición de EPA o DPA dio lugar a una actividad metabólica significativamente menor después del tratamiento con cisplatino ($p < 0.0001$), así como a las células tratadas con doxorubicina ($p < 0.0001$). El DHA no mostró cambios significativos en la actividad metabólica en comparación con el control.

Ejemplo 3

Función del músculo esquelético

65

5 Ratones machos CD2F1 a las 5-6 semanas de edad (BALB/cx DBA/2, Harlan/Charles River, Países Bajos) se alojaron individualmente en una habitación con clima controlado (12:12 ciclo de luz oscura con una temperatura ambiente constante de $21\pm 1^{\circ}\text{C}$). Después de la aclimatación durante una semana, los ratones se dividieron en grupos de peso equivalente: (1) comida de control que recibía control (C), (2) comida de control que recibía el tumor (TB), y (3) soporte tumoral que recibía una dieta de combinación nutricional específica (TB-SNC) como se describe anteriormente que contiene alto contenido de proteínas, leucina y aceite de pescado como ingredientes activos, además se añadió una mezcla de oligosacáridos específicos [1]. Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética Animal (consulta de DEC, Bilthoven, Países Bajos) y cumplieron con los principios del buen cuidado de animales de laboratorio.

10 Las características contráctiles del músculo extensor digitorum longus (EDL) de ratones CD2F1 macho, de 7 a 9 semanas de edad, se evaluaron ex vivo como se describió anteriormente [2]. Los músculos se incubaron (60 min) con una concentración de doxorubicina (DOX) de $50\ \mu\text{M}$. La toxicidad ex vivo en tejido muscular no canceroso se midió como se informó anteriormente [1, 3]. Los resultados se muestran en la Fig. 5A a la Fig. 5C.

15 Lista de bibliografía

20 1. van Norren, K., et al., Dietary supplementation with a specific combination of high protein, leucine, and fish oil improves muscle function and daily activity in tumour-bearing cachectic mice. *Br J Cancer.*, 2009. 100(5): p. 713-22.

2. Gorselink, M., et al., Mass-dependent decline of skeletal muscle function in cancer cachexia. *Muscle Nerve.*, 2006. 33(5): p. 691-3.

25 3. van Norren, K., et al., Direct effects of doxorubicin on skeletal muscle contribute to fatigue. *Br J Cancer.*, 2009. 100(2): p. 311-4. Epub 2009 Jan 13.

REIVINDICACIONES

1. EPA y/o DPA para su uso en la reducción de los efectos secundarios de un agente quimioterapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica, seleccionando dicho agente quimioterapéutico del grupo que consiste en un fármaco alquilante, un antimetabolito, un citostático antimitótico, un inhibidor de topoisomerasa, antibiótico antitumoral y cualquier otro citostático y/o radioterapia, en donde el EPA y/o DPA son parte de una composición nutricional con un contenido de proteína de más del 10% y un contenido de leucina de más del 5% del contenido de proteína total en función del peso.
2. EPA y/o DPA para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el EPA y/o DPA se usa adicionalmente para mejorar el efecto del agente quimioterapéutico, por lo que el agente quimioterapéutico muestra mayor toxicidad en células tumorales y, en paralelo, menor toxicidad en células sanas no tumorales.
3. EPA y/o DPA para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2; en el que se administra EPA a un sujeto en una cantidad de 1 a 4000 mg por día, preferiblemente de 3 a 3000 mg por día, más preferiblemente de 2 a 2000 mg por día.
4. EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde DPA se administra a un sujeto en una cantidad de más de 50 mg por día, preferiblemente más de 100 mg por día, preferiblemente más de 150 mg por día, más preferiblemente 200 a 4000 mg/día, incluso más preferiblemente 250 a 3200 mg/día, o incluso más preferiblemente 300 a 2000 mg/día.
5. Una composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2; en donde EPA está en una cantidad de 1 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 1 a 700 mg/100 ml, y/o DPA está en una cantidad de más de 50 mg/100 ml.
6. La composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que DPA está en una cantidad de 50 a 1000 mg/100 ml, preferiblemente de 65 a 800 mg/100 ml, más preferiblemente de 80 a 500 mg/100 ml.
7. La composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, que comprende además una proteína, un carbohidrato, un lípido, un aminoácido, preferiblemente leucina y/o un ácido graso.
8. La composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el lípido adicional está en un contenido de más del 10% de la suma de EPA y DPA basado en el peso y DPA está en un contenido de más de 5%, preferiblemente más del 10%, más preferiblemente más del 20% del total de EPA y DPA.
9. La composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde el lípido adicional o ácido graso adicional se selecciona del grupo que consiste en ácido butírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, palmitato, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa linolénico, ácido gamma linolénico, ácido araquídico, ácido eicosanoico, ácido dihomo gamma-linolénico, ácido araquidónico, ácido behénico, ácido erúxico, ácido lignocérico, y ácido nervoico.
10. La composición, que comprende EPA y/o DPA para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el contenido de proteína es mayor que 10 en%, o mayor que 15 en%, o mayor que 20 en%, y el contenido de la leucina es mayor al 5%, o mayor al 10%, o mayor al 15% o mayor al 17% del contenido total de proteínas en función del peso.
11. La composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la que la proteína comprende al menos una proteína de una fuente de proteína seleccionada del grupo que consiste en caseína, caseinato, soja y trigo.
12. La composición, que comprende EPA y/o DPA para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en la que la proteína comprende al menos 15% en peso, preferiblemente al menos 25% en peso de suero en base al contenido total de proteína.
13. La composición, que comprende EPA y/o DPA para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, que comprende además una fibra dietética, una vitamina, un mineral, un elemento en traza, β -carotenoide, un flavonoide, un nucleótido, L-carnitina, colina, inositol, taurina, creatina y/o una coenzima.
14. La composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, en la que el fármaco alquilante se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, trifosfamida, melfalán, clorambucilo, estramustin, busulfán, treosulfan, carmustin, lomustin, nimustin, streptozocin, procarbazine, dacarbazine, temozolomid, y tiotepa; el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, metotrexato, azacitidina, capecitabina, doxifluridina, citarabina, gemcitabina, 6-tioguanina, pentostatina, azatioprina, 6-mercaptopurina, fludarabina, y cladribina; el citostático antimitótico se selecciona del grupo

que consiste en vinorelbina, vincristina, vinblastina, y vindesina; el inhibidor de la topoisomerasa se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, camptotecina, topotecán, irinotecán, etopósido y tenipósido; el antibiótico antitumoral se selecciona del grupo que consiste en tamoxifeno, 5-fluoro-5'-desoxiuridina, belomicina, actinomicina D y mitomicina; y/o el citostático se selecciona del grupo que consiste en L-asparaginasa, hidroxycarbamida, mitotán, amatoxina y altretamina.

5
15. La composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en la que dicha composición es una composición farmacéutica o nutricional.

10
16. EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o la composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en donde la enfermedad neoplásica es un tumor benigno o maligno.

15
17. EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o la composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en donde la enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en cáncer pancreático, melanoma, tumor cerebral, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, sarcoma, tumor sanguíneo, leucemia, blastoma, glioma, mesotelioma, neuroblastoma, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón y melanoma.

20
25
18. EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o la composición que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en donde dicho EPA y/o DPA o dicha composición es/se administran antes del agente quimioterapéutico, en paralelo con el agente quimioterapéutico, o después del agente quimioterapéutico y/o radioterapia, preferiblemente administrados antes del agente quimioterapéutico.

30
19. EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o la composición que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en donde dicho EPA y/o DPA o dicha composición es/se administran de 1 a 3 días, preferiblemente de 2 a 5, más preferiblemente de 3 a 7 días antes del agente quimioterapéutico, incluso más preferiblemente más de una semana, preferiblemente diariamente.

35
20. EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o la composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en donde dicho EPA y/o DPA o dicha composición son/se administran de 1 a 3 días, preferiblemente de 2 a 5, más preferiblemente de 3 a 7 días antes del agente quimioterapéutico, y ya sea después o entre el(los) tratamiento(s) con el agente quimioterapéutico.

40
21. EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o la composición, que comprende EPA y/o DPA para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en donde dicho EPA y/o DPA o dicha composición son/se administran en forma de un polvo, una tableta, una cápsula o un líquido.

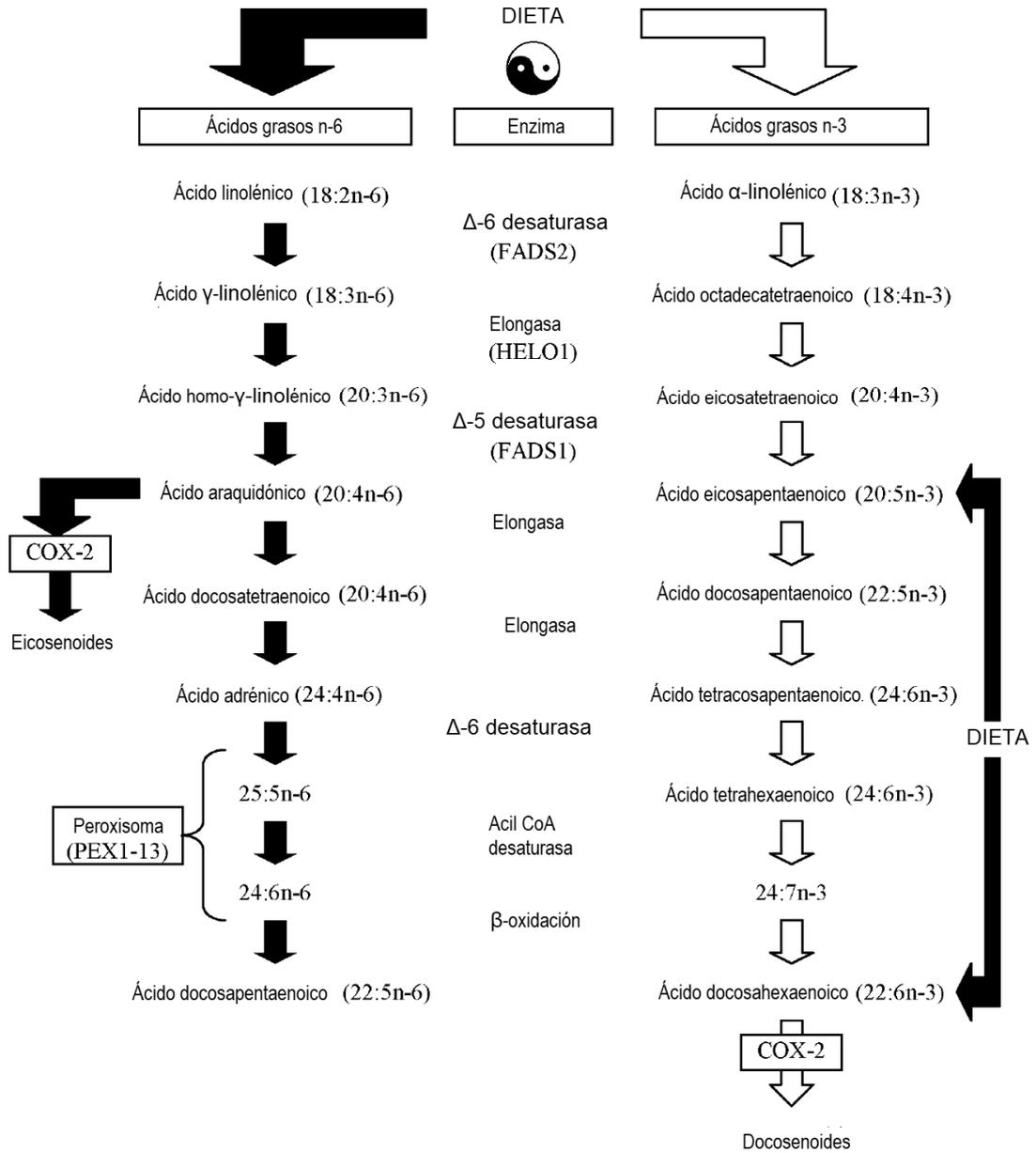


Fig. 1

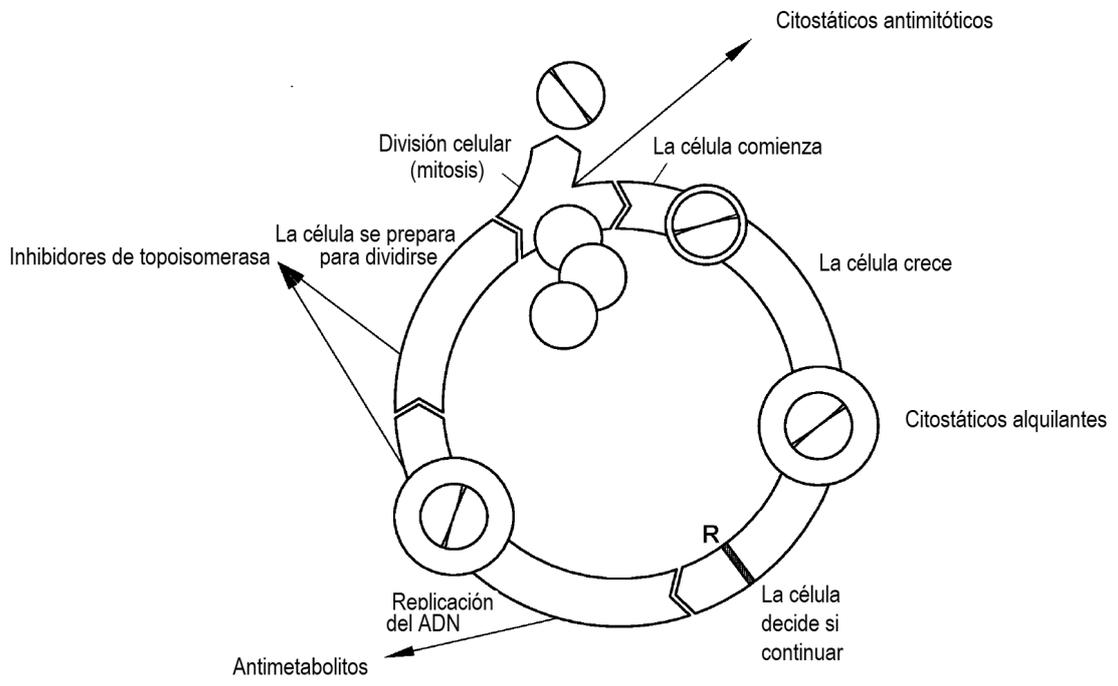


Fig. 2

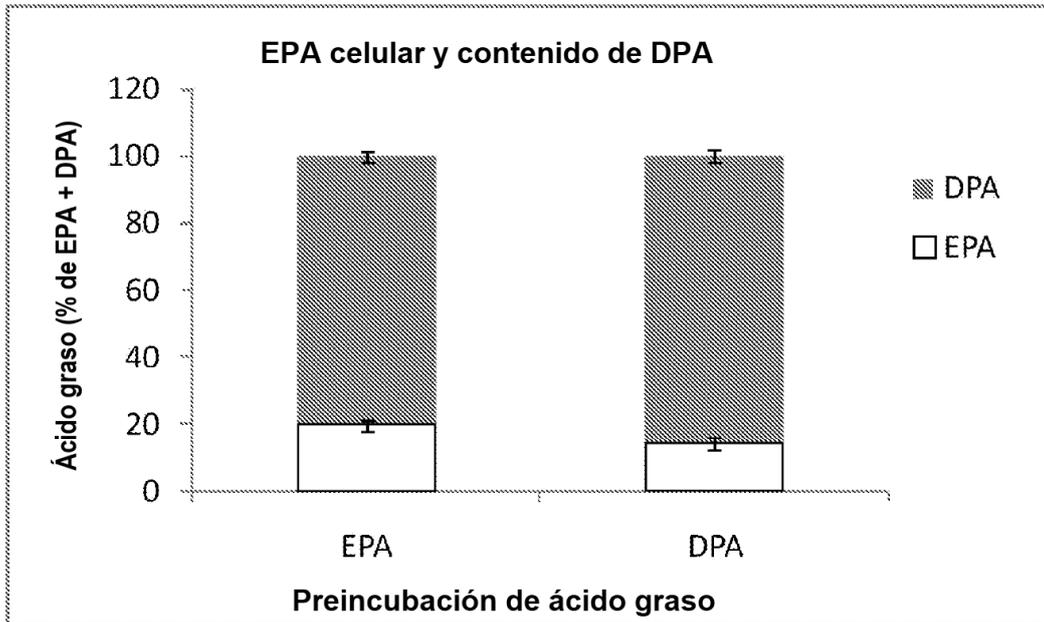


Fig. 3

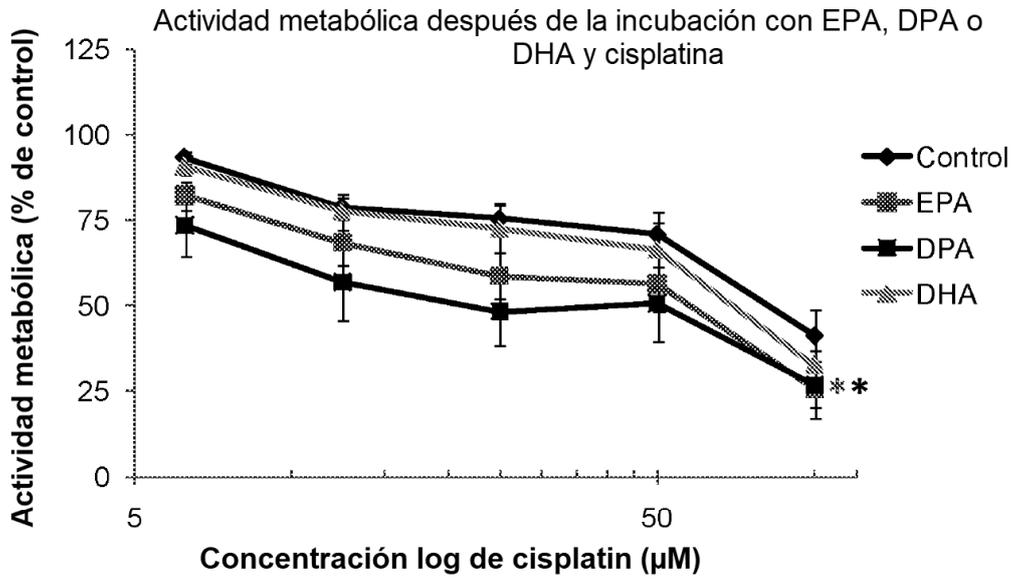


Fig. 4A

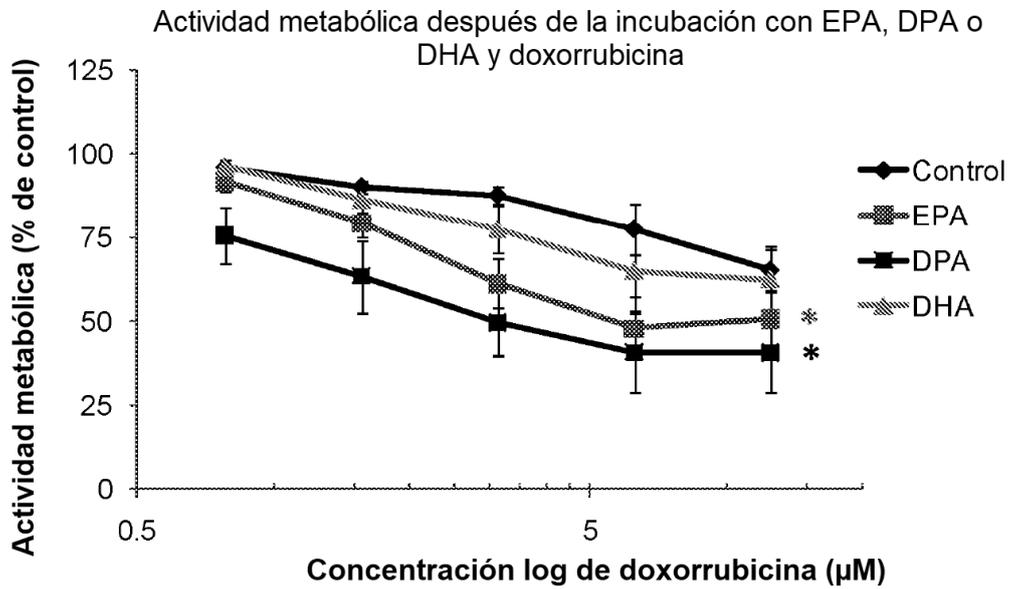


Fig. 4B

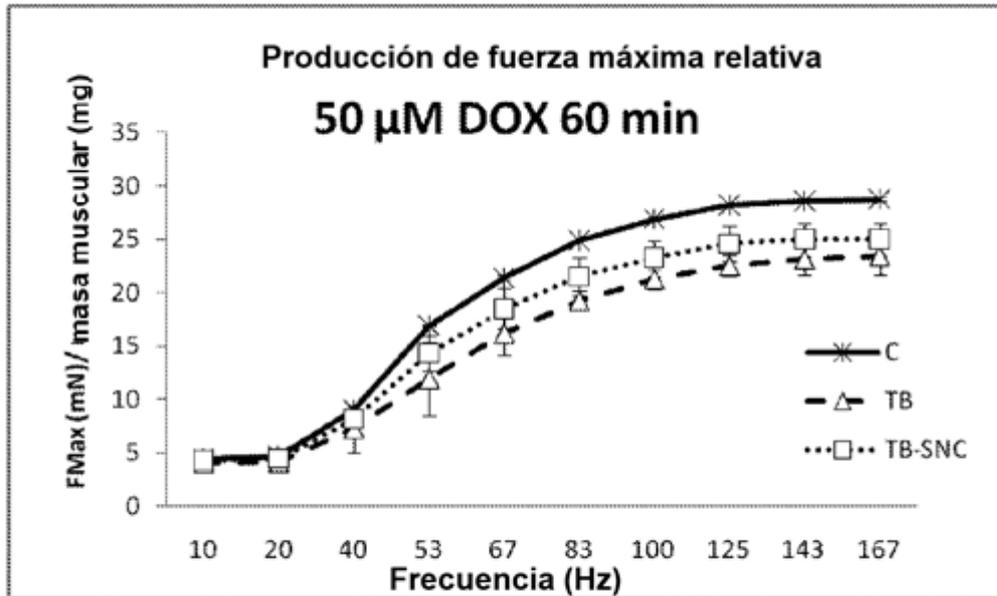


Fig. 5A

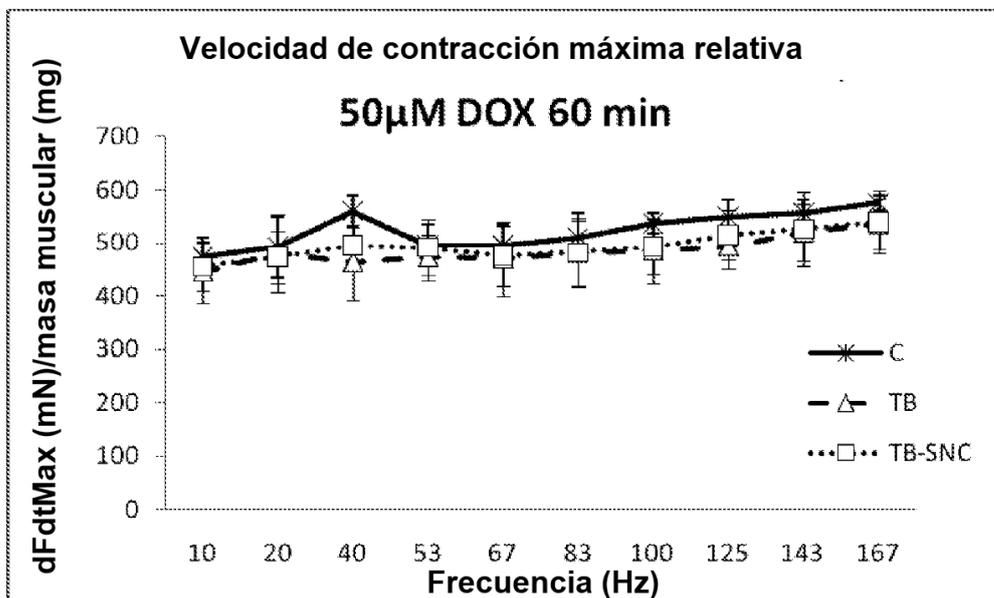


Fig. 5B

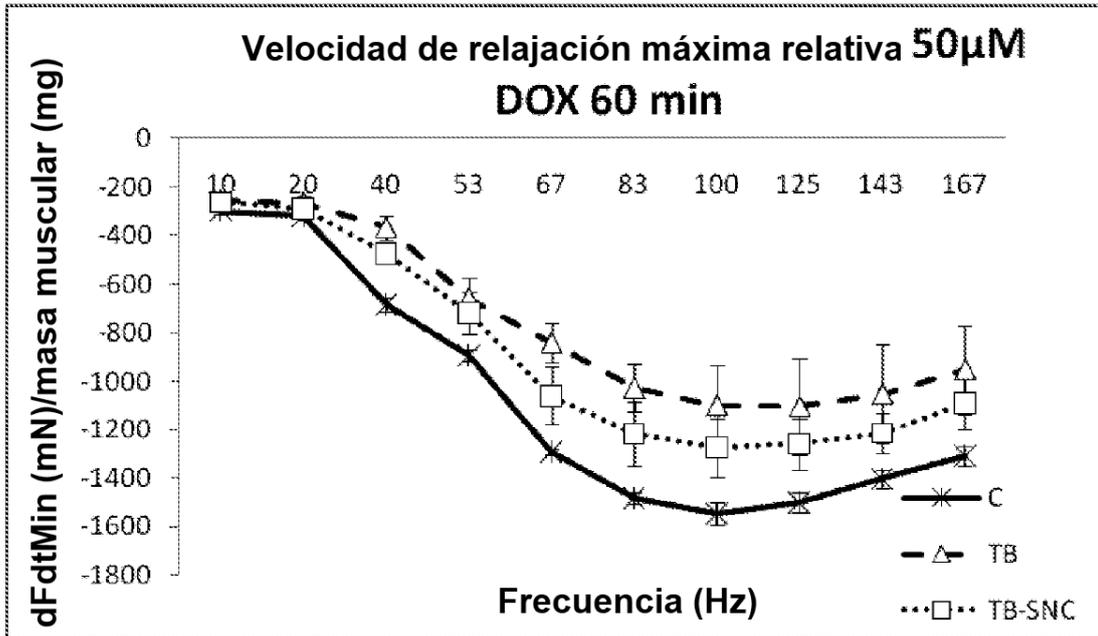


Fig. 5C