

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 463**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4188	(2006.01)	A23L 33/18	(2006.01)
A61K 31/714	(2006.01)	A23L 33/185	(2006.01)
A61K 36/81	(2006.01)	A23L 33/19	(2006.01)
A61K 36/899	(2006.01)	A23L 13/40	(2006.01)
A61K 38/01	(2006.01)	A23L 13/60	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)	A23L 23/10	(2006.01)
A61K 36/48	(2006.01)	A61K 38/02	(2006.01)
A23L 33/00	(2006.01)		
A23L 33/17	(2006.01)		
A23L 33/175	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2005 PCT/NL2005/000519**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2006 WO06009437**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2005 E 05762926 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 1771192**

54 Título: **Uso de aspartato para regular los niveles de glucosa en sangre**

30 Prioridad:

19.07.2004 EP 04077100
19.07.2004 US 588793 P
20.08.2004 EP 04077359

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HAGEMAN, ROBERT JOHAN JOSEPH

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Observaciones:

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

ES 2 700 463 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

Uso de aspartato para regular los niveles de glucosa en sangre

5 Campo técnico de la invención

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

10

Antecedentes de la invención

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

15

[0003] Las personas que sufren de altos niveles de glucosa anormales después del consumo de una fuente de glucosa se definen por padecer de una "respuesta a la glucosa postprandial" o ser "intolerantes a la glucosa". La intolerancia a la glucosa puede resultar en mayores niveles de glucosa después del ayuno y frecuentemente se asocia al metabolismo incorrecto de la glucosa. Se pueden encontrar ejemplos importantes en personas que se diagnostican por padecer del denominado síndrome metabólico o síndrome X, obesidad y diferentes tipos de diabetes, como tipo I, tipo II y diabetes gestacional. También las personas que están sometidas a un estrés emocional alto y pacientes que han experimentado un traumatismo severo, cirugía o que padecen de una enfermedad aguda, por ejemplo aquellos que se aceptan en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en un hospital, demuestran una capacidad mermada de controlar sus niveles de glucosa en sangre a niveles por debajo de 6.1 mMol/l, lo que se debe probablemente a la acción de hormonas de estrés como cortisol. Además de estos grupos, también las personas que tienen ciertos tipos de errores hereditarios en el metabolismo, por ejemplo personas que sufren de acidemia propiónica, acidemia isovalérica, aciduria metilmalónica, deficiencia de oxácido coenzima A tiolasa o deficiencias en la actividad de otras tiolasas y personas que tienen un sistema metabólico subdesarrollado como infantes jóvenes frecuentemente experimentan periodos de altos niveles de glucosa postprandial en la sangre.

20

25

30

[0004] Las respuestas de glucosa postprandial altas pueden llevar a una pluralidad de efectos negativos en la salud y función del cuerpo, especialmente cuando se produce durante periodos de tiempo más largos o cuando se asocia con mayores niveles de glucosa después de tener hambre. Los ejemplos de tales efectos negativos son problemas cardiovasculares, ambos en un nivel micro y macrovascular, problemas de vista reducida, problemas renales, problemas neurológicos como neuropatía y degradación cognitiva, mayor sensibilidad a infecciones como aquellas provocadas por levaduras, problemas metabólicos y efectos más agudos como poliuria y sensaciones de excesiva sed y hambre.

35

40

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

45

50

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

55

[0007] A pesar de niveles sistémicos altos de glucosa durante la hiperglicemia, diferentes tejidos pueden todavía padecer de bajos niveles de glucosa intracelular. Para mantener la homeostasis de energía intracelular, se usarán lípidos o proteínas bajo tales condiciones como fuente de energía. En casos donde cantidades insuficientes de lípidos o proteínas son consumidas o en situaciones donde depósitos del cuerpo de lípidos no se metabolizan debidamente, se produce el catabolismo de masa corporal magra. Durante la desnutrición de energía, se pueden procurar complicaciones severas, especialmente cuando la pérdida de masa corporal magra ha progresado. Por lo tanto, una necesidad existe de un producto nutricional que aumenta la sensibilidad de insulina en personas

65

desnutridas energicamente, como aquellos pacientes que experimentan enfermedades severas, personas que son considerablemente obesas y/o en particular un paciente diabético desnutrido.

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

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

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

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

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

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

[0014] La US 6,706,697 divulga una composición diabética y de pérdida de peso formulada como polvo para la preparación de una bebida que comprende aproximadamente 15 % en peso de fructosa y 10 % en peso de inulina y donde la fracción de proteína de la bebida es una combinación aceptable organolépticamente de más de aproximadamente 44 % en peso de aislado de proteína de soja y 20 % en peso de aislado de proteína de leche. Aislado de proteína de la leche se ha definido como una caseína secada atomizada, soluble y proteínas de suero de leche aisladas de leche desnatada fresca, donde la combinación de caseína y proteínas de suero de leche se obtiene del aislamiento simultáneo de todas las proteínas presentes en la leche, produciendo una mezcla de caseína y suero de leche de 80:20, provisión de aproximadamente 8 % en peso de equivalentes de aspartato. De forma desfavorable, el uso de altas cantidades de fructosa como se ha sugerido en la US 6,706,697 pueden suponer los efectos secundarios no deseados anteriormente mencionados.

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

estimula fuertemente la liberación de insulina con los problemas asociados a acentuar los esfuerzos del páncreas y aumenta el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina.

5 [0016] La EP629350 describe el hidrolizado de proteína de leche de vaca libre sustancialmente de proteínas alergénicas para inducir la tolerancia a la proteína de la leche de vaca en niños susceptibles de alergia a la leche de vaca y en la profilaxis de tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 en niños susceptibles de tal enfermedad.

[0017] La WO01/37850 describe el tratamiento de la diabetes.

10 [0018] La WO2004/056207 describe el uso de hidrolizados de proteína de suero de leche para estimular la liberación de GLP-1 reduciendo así la hiperglucemia sanguínea.

[0019] Lavigne et al. "Cod and soy proteins compared with casein improve glucose tolerance and insulin sensitivity in rats" Am. Phys. Soc. Vol. 278(3) part 1 (2000) E491-500 describe que la proteína de bacalao y soja mejoran la tolerancia a la glucosa en ayunas y sensibilidad de insulina periférica en ratas.

15 [0020] Mikael Nilsson et al "Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins" Am. J. Clin. Nutr. Vol. 80(5) (2004) p1246-1253 describe que las proteínas de leche tienen propiedades insulínótropas.

20 [0021] Considerando la magnitud de los problemas de salud anteriormente mencionados y el índice de éxito bajo de las soluciones que han sido descritas en el estado de la técnica, existe una necesidad de preparaciones nutricionales o un régimen dietético, que es fácil de cumplir, debido a sus propiedades organolépticas delectables, que encaja en la vida diaria normal y prácticas de alimentación y bebida, evita el esfuerzo adicional del páncreas, incluso quizá alivia la tarea del páncreas, no tiene efectos secundarios no deseados y normaliza los niveles sanguíneos de glucosa, especialmente después del consumo de alimentos y aumenta la sensibilidad a la insulina.

Resumen de la invención

30 [0022] Se ha descubierto que cantidades altas de equivalentes de aspartato, especialmente en ausencia relativa de equivalentes de glutamato aumentan la absorción de glucosa de células periféricas y mejoran la reacción del hígado en el consumo de glucosa dietética. Como resultado, la respuesta de glucosa postprandial se reduce al igual que resistencia a la insulina del cuerpo del mamífero y así las condiciones diabéticas se pueden evitar y tratar eficazmente.

35 [0023] Según la invención, la capacidad del mamífero de absorber la glucosa de la sangre se puede mejorar ventajosamente utilizando un alimento completo fortificado con equivalentes de aspartato o un suplemento rico en equivalentes de aspartato que se da simultáneamente con o incluso minutos hasta una hora antes del consumo de una comida que comprende glucosa. En cualquier caso, la nutrición rica en aspartato o producto farmacéutico tiene un efecto favorable en los niveles de glucosa en sangre de una persona que padece de hiperglicemia, en particular, hiperglicemia postprandial y de postcirugía y/o resistencia a la insulina. Se muestra en el ejemplo 7 que los alimentos enriquecidos con aspartato y alimentos con una proporción alta de aspartato a glutamato debilitan los niveles de glucosa en sangre después de que la absorción del alimento que comprende glucosa se produzca más rápido.

40 [0024] Aunque el uso de fuentes que contienen aspartato y glutamato, como por ejemplo soja para combatir algunos de los trastornos secundarios anteriormente mencionados relacionados con la hiperglicemia y resistencia a la insulina se conoce en la técnica, este efecto nunca ha sido atribuido a aminoácidos individuales, menos aún aspartato y su proporción a glutamato.

45 [0025] Utilizando la invención, una composición nutricional se puede suministrar a pacientes que padecen de hiperglicemia, en particular, postprandial e hiperglicemia de postcirugía y/o que padecen de resistencia a la insulina, que se enriquece con aspartato y/o de la cual la proporción en peso de aspartato a glutamato se elige para ser alta y donde el perfil de aminoácido (esencial) se puede adaptar para reunir los requisitos de la condición de los pacientes y que tiene propiedades organolépticas aceptables.

50 [0026] Ahora se ha descubierto que un producto tal como el enseñado en la US 6,706,697, que contiene equivalentes de aspartato en una cantidad de como máximo 10,4 % en peso, podría ser además enriquecido para conseguir éxito óptimo en el tratamiento y la prevención de condiciones diabéticas.

55 [0027] Por lo tanto, con el presente conocimiento es posible por ejemplo combinar el contenido de aspartato favorablemente alto de soja con otras proteínas ricas en aspartato, dipéptidos y/o sales de aspartato para mejorar adicionalmente la absorción de glucosa y al mismo tiempo optimizar las propiedades organolépticas del producto y el contenido de aminoácido al perfil del paciente. También es posible elegir una proteína a partir de una fuente además de la soja para desarrollar un producto para controlar la respuesta de glucosa postprandial, donde un alto

contenido de aspartato y preferiblemente también una alta proporción de aspartato a glutamato sirven como criterios de selección.

[0028] Así, es un objeto de la invención proporcionar una composición nutricional líquida o farmacéutica para usar en la regulación de concentraciones de glucosa en sangre y/o aumentar la sensibilidad a la insulina en un mamífero, donde la composición nutricional o farmacéutica contiene una fracción de proteína que comprende una primera y una segunda fuente de equivalentes de aspartato, donde dicha primera fuente es una proteína intacta, aislado de proteína concentrado o hidrolizado, y donde dicha segunda fuente difiere de dicha primera fuente, dicha fracción de proteína comprende de 12,5 - 36 % en peso equivalentes de aspartato, basado en el peso de la fracción de proteína. Preferiblemente, la fracción de proteína comprende además equivalentes de glutamato en una proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glutamato (asp:glu) entre 0,41:1 y 5:1.

[0029] Si la fuente de aspartato que contiene al menos 12,0 % en peso es una proteína, un aislado de proteína, concentrado de hidrolizado, se prefiere que esté presente en una cantidad de 5 - 100 % en peso, más preferiblemente 8 - 70 % en peso, incluso más preferiblemente 10 - 60 % en peso de la fracción de proteína. Cuando más de una proteína que contiene al menos 12,0 % en peso de aspartato está presente, los números anteriores se aplican a la suma de estas proteínas. En el caso de que se forme la fuente de aspartato de equivalentes de aspartato libres, estos están preferiblemente presentes en una cantidad de 0,2 - 9 % en peso, más preferiblemente 0,5 - 6 % en peso.

[0030] Así, es otro objeto de la invención proporcionar una composición nutricional líquida o farmacéutica con una fracción de proteína que comprende una primera y una segunda fuente de equivalentes de aspartato, donde dicha primera fuente es una proteína intacta, aislado de proteína, concentrado o hidrolizado, y donde dicha segunda fuente difiere de dicha primera fuente, dicha fracción de proteína comprende 12,5 - 36 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso de la fracción de proteína. Más preferiblemente, la fracción de proteína comprende además equivalentes de glutamato, donde la proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glutamato es 0,41:1 - 5:1, más preferiblemente menos del 2:1. La segunda fuente de equivalentes de aspartato puede por ejemplo ser otra proteína o material derivado de proteína o equivalentes de aspartato libre.

[0031] Preferiblemente, la composición nutricional o farmacéutica que comprende los equivalentes de aspartato se administra simultáneamente con o como mucho 60 minutos antes de una comida que comprende equivalentes de glucosa.

[0032] La invención se puede utilizar en un método para regular concentraciones de glucosa en el plasma y/o incrementar la sensibilidad a la insulina en un mamífero en necesidad de la misma, especialmente, para tratar y prevenir la diabetes e hiperglicemia, en particular, hiperglicemia postprandial y postcirugía y/o resistencia a la insulina, el método comprende la administración de la composición nutricional o farmacéutica de la invención a dicho mamífero.

Descripción detallada de la invención

Aspartato, glutamato

[0033] El ácido aspártico de aminoácidos, asparagina y ácido glutámico y glutamina se consideran como aminoácidos no esenciales en mamíferos, ya que el cuerpo de mamífero tiene una capacidad metabólica para sintetizar estos aminoácidos cuando sea necesario. El isómero activo fisiológico es la forma de L y los aminoácidos endógenos están típicamente en equilibrio con sus cetoanálogos oxaloacetato (para aspartato) y alfa-cetoglutarico (para glutamato). La asparagina y glutamina se pueden hidrolizar en el cuerpo para respectivamente aspartato y glutamato bajo la liberación de un grupo de amoníaco vía interacción con las enzimas asparaginasa y glutaminasa, respectivamente. El aspartato y glutamato son a veces considerados como neurotoxinas.

[0034] Durante la aplicación de métodos de análisis estándar para el contenido de aminoácido, asparagina y glutamina son hidrolizadas fácilmente, eso es por lo que frecuentemente en las composiciones de aminoácidos de proteínas no se proporciona ninguna cantidad separada de asparagina, pero en cambio se da una cantidad para la suma de asparagina y aspartato. Lo mismo se aplica a glutamina.

[0035] Con motivo de este documento, los "equivalentes de aspartato" se definen como componentes que son capaces de liberar ácido aspártico en el cuerpo, bien directamente o después de la digestión, absorción y conversión metabólica por el hígado en situaciones donde el equivalente ha sido consumido por vía oral o enteralmente, por ejemplo vía alimentación por sonda. Los ejemplos de equivalentes de aspartato son proteínas o péptidos que comprenden ácido L-aspártico y/o L-asparraguina, aminoácidos libres, bien sintetizados o extraídos de materiales naturales, formas de sal de los aminoácidos libres, por ejemplo sales con iones metálicos como sodio, potasio, zinc, calcio, magnesio o con otros compuestos como otros aminoácidos, carnitina, taurina o compuestos de amonio cuaternario como colina o betaína, las formas esterificadas de los aminoácidos, como aquellos compuestos que comprenden una fracción de acilo ligados a una de las fracciones de ácido carboxílico o ésteres que resultan de moléculas orgánicas como ácido pirúvico y derivados de los aminoácidos libres donde un

grupo alquilo o acilo ha sido fijado al átomo de nitrógeno primario. Así, los equivalentes de aspartato comprenden cualquier compuesto con la fórmula $R^1\text{-NH-CH(COR}^2\text{)-[CH}_2\text{]}_n\text{-CO-OR}^3$ o $R^1\text{-NH-CH(COR}^2\text{)-[CH}_2\text{]}_n\text{-CO-NHR}^3$, donde $n = 1$, R^1 es H, alquilo (sustituido) o acilo (incluido C peptidil), R^2 es OH, OR^3 , NHR^3 o N peptidil y R^3 es H, alquilo (sustituido) o acilo, al igual que el anión y sales de catión y zwitteriones. Lo mismo se aplica a equivalentes de glutamato, con la excepción de $n = 2$. Los péptidos son preferiblemente obtenidos por hidrólisis de proteína intacta. Los ceto análogos oxaloacetato y sus derivados son formas menos adecuadas para la inclusión en un producto nutricional debido al (tratamiento) tecnológico y problemas de estabilidad que puedan surgir.

[0036] Las dosificaciones se dan en gramos de ácido L-aspartico. Las dosificaciones equivalentes de componentes alternativos se pueden calcular usando la misma cantidad molar y corrigiendo el peso molecular del componente alternativo. En los cálculos, los residuos en péptidos y proteínas se corrigen para la falta de una molécula de agua en la cadena de aminoácidos. Todos los equivalentes contribuyen al peso total en sus completud, es decir, forma hidrolizada, con la molécula de agua.

[0037] "Equivalentes de glutamato" se definen de una manera similar en cuanto a los equivalentes de aspartato. Estos incluyen proteínas o péptidos que comprenden ácido L-glutámico y/o L-glutamina, glutamato libre y aminoácidos de glutamina, bien sintetizados o extraídos de materiales naturales, formas de sal de los aminoácidos libres etc. N-acetil glutamina y N-acetil glutamato también son formas adecuadas. En toda la descripción y reivindicaciones se dan dosificaciones en gramos de L-glutamina, los equivalentes corregidos para la molécula carente de agua en el caso de péptido y constituyentes de proteína.

[0038] Las cantidades de aspartato y equivalentes de glutamato se calculan basándose en la composición nutricional total o farmacéutica. En el caso de que la composición consista en partes diferentes, las cantidades de aquellas equivalentes en las partes diferentes deben ser adicionadas.

[0039] En todo este documento, "equivalentes libres de aspartato" o "equivalentes libres de glutamato" se entiende que comprenden aspartato, asparagina, glutamato y glutamina, su ácido libre al igual que sus formas aniónicas y sales, tales como sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo, sales amónicas, sales amónicas sustituidas y especies zwitteriónicas; los ácidos son indiferentemente referidos por su nombre de ácido o sus nombres aniónicos, por ejemplo ácido aspártico o aspartato y ácido glutámico o glutamato, respectivamente. Los equivalentes de aspartato libres y equivalentes de glutamato libres también incluyen dipéptidos que contienen al menos una molécula de aspartato y glutamato, respectivamente. Los dipéptidos sirven como una fuente de aspartato y glutamato, y no deberían tener una acción biológica independiente en el rango de concentración donde estos se usan.

[0040] Sin embargo, se prefiere usar ácido L-aspartico o sus derivados en vez de L-asparagina o sus derivados para prevenir la producción de productos derivados no deseados durante el tratamiento, en particular, cuando los equivalentes de aspartato se incluyen en la forma libre, es decir, no como de oligo o polipéptido. Las formas adecuadas de ácido L-aspartico son sales con metales como sodio, potasio, calcio, zinc y magnesio o con aminoácidos como L-lisina y L-histidina.

[0041] La cantidad de sales de aspartato no se permite exceder el 9 % en peso, preferiblemente menos del 6 % en peso de la preparación nutricional, y en particular la cantidad de cada sal de aspartato individuo no debería exceder 4,8 % en peso en el caso de que la fracción de proteína se administre a un paciente en una forma líquida, para evitar desequilibrios de electrolito. Por ejemplo, la cantidad de potasio será típicamente menos de 400, preferiblemente 50 - 250 y de la forma más preferible 100 - 180 mg por 100 ml. La cantidad de magnesio será típicamente menos de 200 mg, preferiblemente 10-120 y más preferiblemente 12-80 mg por 100 ml. También los dipéptidos que comprenden una o más fracciones de ácido aspártico son adecuadas, aunque no formas de realización preferidas. Nuevamente una fuente alternativa es extractos de planta como extractos de azúcar de caña, especialmente aquellos que son ricos en aspartato y betaína o extractos de patata. Por al menos hidrólisis parcial, la fracción de aspartato se vuelve disponible más rápidamente al paciente.

[0042] Debido a su importancia en combatir los trastornos anteriormente mencionados, la cantidad de equivalentes de aspartato puede además aumentar, pero la fracción de proteína debería contener no más de 95 % en peso. La fracción de proteína preferiblemente comprende al menos 10,8 % en peso de aspartato, preferiblemente 11,0 - 70 % en peso, más preferiblemente 11,5 - 50 % en peso, aún más preferiblemente 11,8 - 45 % en peso, incluso más preferiblemente 12,0 - 40 % en peso y de la forma más preferible 12,5 - 36 % en peso, en particular 12,8 - 30 % en peso más en particular menos del 25 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso de la fracción de proteína. Una fracción de proteína que contiene más del 13,0 % en peso o aún mayor que 14,0 % en peso de equivalentes de aspartato es particularmente preferida.

[0043] Una fracción de proteína según la invención preferiblemente comprende una fracción de aspartato que se digiere y absorbe rápidamente y por lo tanto está disponible en el cuerpo. Esta se puede conseguir mediante la inclusión de al menos parte de los equivalentes de aspartato en una forma que pasa el estómago rápidamente y no pone altas peticiones en la actividad de enzimas digestivas como pepsina, tripsina y quimiotripsina. En una forma de realización se prefiere así que al menos una parte, preferiblemente al menos 0,2 % en peso, más

preferiblemente al menos 0,5 % en peso, aún más preferiblemente al menos 0,7 % en peso y de la forma más preferible al menos 1,0 % en peso, en particular, al menos 1,5 % en peso de los equivalentes de aspartato sean sintéticos o aminoácidos aislados y/o sales o ésteres de los mismos, y/o dipéptidos que contienen al menos una molécula de equivalentes de aspartato.

5

[0044] Además, la fracción de proteína de la invención preferiblemente comprende 0,2 - 30 % en peso de equivalentes de glutamato, preferiblemente en una cantidad de 2,0 - 25,0 % en peso, más preferiblemente 4,0 - 22,0 % en peso, incluso más preferiblemente 5,0 - 22,0 % en peso y de la forma más preferible 8,0 - 21,0 % en peso, en particular 10,0 - 20,5 % en peso, basado en el peso de la fracción de proteína. A veces se prefiere una fracción de proteína que contiene 12,0 - 18 % en peso de equivalentes de glutamato.

10

[0045] Una proporción en peso relativamente alta de equivalentes de aspartato (Asp) a (Glu) de equivalentes de glutamato tiene un efecto beneficioso según la invención. Especialmente en productos para infantes jóvenes y bebés, la proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glutamato es de gran importancia. Por lo tanto, la fracción de proteína tiene una proporción en peso de asp:glu de entre 0,41:1 y 5:1, preferiblemente entre 0,45:1 y 4:1, más preferiblemente entre 0,50:1 y 3:1, en particular entre 0,53:1 y 2:1. En otra forma de realización, especialmente para aquellos casos donde el producto consiste en gran medida en proteínas basadas en soja, preferiblemente más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 60 % en peso, de la forma más preferible más del 70 % en peso de la fracción de proteína, se prefiere una proporción en peso incluso más alta asp:glu. Luego la fracción de proteína tiene preferiblemente una proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glutamato que es preferiblemente entre 0:58:1 y 2:1, preferiblemente en el rango de 0,59:1 - 1,8:1, más preferiblemente 0,60:1 - 1.6:1, incluso más preferiblemente 0,62 - 1.4:1 y de la forma más preferible en el rango de 0,70:1 - 1,2:1.

15

20

25

[0046] Obviamente se obtienen mejores resultados en la medida en que se amplíe el alcance al que se cumplen los criterios establecidos para el producto según la invención. En particular, es verdad que la composición de aminoácido total y la inclusión de una fuente de equivalentes de aspartato que está disponible más rápidamente para el consumidor del producto en comparación con la fracción de glucosa.

30

Fracción de proteína; perfil de aminoácido

[0047] La "fracción de proteína", como se usa en toda la descripción y reivindicaciones, se define por ser la suma de todas las proteínas, péptidos y aminoácidos en el producto, y con proteína también se entiende aislado de proteína, concentrado y/o hidrolizado. La fracción de proteína es eficaz cuando reúne los siguientes criterios:

35

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

40

[0048] En particular, se ha descubierto que las cantidades de L-metionina y L-lisina pero también L-leucina son críticas. Salvo el caso en el que el paciente padezca de crecimiento tumoral, la cantidad de L-metionina es preferiblemente 1,5 - 4 % en peso y más preferiblemente 1,7 - 3,3 % en peso de la fracción de proteína. Luego, la suma de la cantidad de L-metionina y L-cisteína en la fracción de proteína es preferiblemente por encima de 2,7 % en peso, más preferiblemente por encima de 2,9 % en peso y más preferiblemente 35 - 8 % en peso de la fracción de proteína. En el caso de que un paciente que sufre de resistencia a la insulina de red y/o hiperglicemia también padezca de crecimiento tumoral, se prefiere que la fracción de proteína no se suplemente con L-metionina.

45

[0049] Los pacientes que sufren de acidemia propiónica no toleran altas cantidades de isoleucina, valina, metionina y treonina que catabolizan a ácido propiónico en la dieta. Con el producto de la invención, la cantidad que se tolera puede ser aumentada. La cantidad total de estos aminoácidos en la fracción de proteína está por lo tanto por encima de 10, preferiblemente 12 - 30, más preferiblemente 16 - 26 % en peso de la fracción de proteína. El mismo criterio se sostiene para productos que usan personas que padecen de acidemia metilmalónica.

50

[0050] La cantidad de L-lisina es preferiblemente 5,5 - 15, más preferiblemente 6,6 - 12 y de la forma más preferible 7,1-11 % en peso de la fracción de proteína. Sin embargo, si se administra a personas que sufren de acidemia glutárica, las cantidades de lisina deben estar por debajo del 7 % en peso, preferiblemente 5,5 - 6,9 % en peso de la fracción de proteína. En este caso, los niveles de triptófano deberían estar por debajo de 1,7, preferiblemente 1,3 - 1,6 % en peso de la fracción de proteína.

55

[0051] Para evitar una liberación grande de insulina sobre la administración, las concentraciones de arginina, glicina y fenilalanina en la fracción de proteína deben ser relativamente bajas.

60

[0052] La cantidad de arginina es preferiblemente menos del 7,9 % en peso, más preferiblemente menos del 7,8 % en peso, aún más preferiblemente menos del 7,0 % en peso y de la forma más preferible menos del 6,0 % en peso de la fracción de proteína. La proporción de L-arginina a L-lisina en el producto será típicamente 0,4:1 -

65

1,43:1, preferiblemente 0,5:1 – 1,40:1 y especialmente en productos para ser administrados a infantes jóvenes, la proporción es preferiblemente 1:1 – 1,40:1. La proporción de equivalentes de aspartato a L-arginina en el producto es preferiblemente superior a 1,4, más preferiblemente 1,5 - 5, muchos preferiblemente 1,6 - 3,0 para conseguir un efecto máximo y un perfil de aminoácido equilibrado.

5

[0053] La cantidad de L-glicina es preferiblemente superior a 3,5, preferiblemente entre 3,6 y 4,5 % en peso y más preferiblemente menos del 4,2 % en peso de la fracción de proteína. La proporción en peso de Asp/Gly está preferiblemente en el rango 2,8:1 - 100:1 y la de Asp/Phe en el rango 2,4:1 - 100:1. En particular, la cantidad de L-serina debe exceder la cantidad de L-glicina en al menos un factor 1,5. Preferiblemente, la proporción L-serina/L-glicina es mayor que 2.0:1 y más preferiblemente al menos 2,3:1. Esto se puede conseguir añadiendo proteínas que comprenden una cantidad de L-serina con respecto a L-glicina y/o añadiendo L-serina sintética o dipéptidos que comprenden L-serina.

10

[0054] La cantidad de L-fenilalanina es preferiblemente inferior a 5,6 % en peso y más preferiblemente menos del 5,3 % en peso de la fracción de proteína. El aspartato es una fuente inapropiada de aspartato, también debido a su dulzor extremo.

15

[0055] La cantidad de leucina en la fracción de proteína de los productos según la invención es 7,7 - 13 % en peso. Las personas que padecen de acidemia isovalérica desean niveles de leucina por debajo de 10 % en peso, preferiblemente por debajo de 9,0 % en peso. Para personas que han subdesarrollado y/o se han visto reducidas sus funciones metabólicas como infantes jóvenes, bebés prematuros y personas cuyo hígado presenta una función seriamente reducida, la proporción en peso de aspartato con respecto a leucina está preferiblemente en el rango de 0,85:1 - 1,5:1, más preferiblemente 0,88:1 – 1,4:1, incluso más preferiblemente 0,9:1 - 1,1:1 y más preferiblemente un valor en el rango de 0,95:1 - 1,04:1. Para mantener la cantidad de aspartato y leucina en equilibrio se recomienda incluir parte de la cantidad de leucina como alfa cetoisocaproato. Este componente es un contraión excelente para componentes tipo aminoácidos u ornitina o betaína en cuanto a efectividad y sabor.

20

25

[0056] Se prefiere especialmente usar una fracción de proteína que satisfaga el nivel de equivalentes de aspartato según la invención en la preparación de un producto para el tratamiento de trastornos metabólicos, donde la fracción de proteína comprende además uno de: a) 7,7 - 19 % en peso de la suma de todos los aminoácidos de cadena ramificada; b) 7,7 – 9,0 % en peso leucina y 3,6 – 4,5 % en peso glicina; c) 16 - 26 % en peso de la suma de isoleucina, metionina, valina y treonina; y d) 5,5 – 6,9 % en peso lisina y 1,3 – 1,6 % en peso triptófano, donde los números se basan en el peso de la fracción de proteína.

30

[0057] La cantidad de L-histidina es preferiblemente 2,3 - 4 y más preferiblemente 2,5 – 3,2 % en peso de la fracción de proteína. La cantidad de alanina en la fracción de proteína será típicamente 4,8 - 8, preferiblemente 5,1 – 7,5 y más preferiblemente 5,3 – 7,0 % en peso.

35

[0058] Las moléculas orgánicas que comprenden un grupo de guanidino pueden ser beneficiosamente incluidas en el producto. Sin embargo, se recomienda no incluir arginina libre o sus equivalentes como sales o péptidos pequeños que comprenden L-arginina. En cambio, cantidades bajas de acetato de guanidino o 3-guanidino-propionato pueden estar incluidas, por ejemplo, en cantidades por debajo de 2 g por dosis diaria y preferiblemente en cantidades de 0,1 - 1 g por dosis diaria. En un producto líquido 3-guanidino-propionato es una fuente excelente y su concentración será típicamente 0,005-0,05 % en peso. Por lo tanto, se prefiere que no incluya ninguna cantidad o solo una cantidad relativamente baja de creatina de manera que la proporción en peso de equivalentes de creatina/aspartato en la fracción de proteína sea inferior a 0,2:1, preferiblemente incluso menos de 0,1:1, incluso más preferiblemente menos de 0,5:1 para evitar el efecto deletéreo potencial de creatina en algunas enzimas de las vías de transulfuración. Es importante que el producto tenga que actuar en algunos efectos secundarios de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina como algunos trastornos vasculares como hipertensión y disfunción eréctil.

40

45

50

[0059] Como una fuente de L-metionina sintética de metionina, sales derivadas, por ejemplo aquellos con metales alcalinos, calcio, magnesio, zinc o ácidos orgánicos como ácido cítrico o ácido málico o aminoácidos como ácido aspártico pueden ser usados. Se prefiere usar una forma que tiene mejor gusto que la L-metionina sintética. Las formas adecuadas son metionina acilada, por ejemplo el N-acetil metionina como se ha descrito en la EP 0758852 y US 1560000, y los análogos de metionina como se ha descrito en la US 5,430,064. Una pequeña cantidad de la metionina puede adecuadamente ser adicionada como complejo de metionina de zinc. Para evitar que la dosis total de zinc exceda 100 mg al día, la cantidad de metionina de zinc debería estar por debajo del 1 % en peso de la fracción de proteína.

55

60

Formas de realización

[0060] El producto farmacéutico o nutricional líquido comprende una fracción de proteína de una primera fuente rica en aspartato, es decir una proteína, un concentrado de proteína, aislado o hidrolizado, donde la primera fuente rica en aspartato contiene más del 12,0 % en peso, preferiblemente al menos 12,3 % en peso equivalentes de aspartato y una segunda fuente rica en aspartato diferente de la primera fuente. La segunda fuente de equivalentes

65

de aspartato puede ser otra proteína que, preferiblemente, comprende al menos 7,8 % en peso, más preferiblemente al menos 8,0 % en peso, aún más preferiblemente al menos 9,0 % en peso, más preferiblemente al menos 10,0 % en peso, aún más preferiblemente al menos 10,5 % en peso de equivalentes de aspartato. La elección de equivalentes de aspartato libres como una primera fuente es especialmente favorecida en el caso donde se requiere una absorción rápida de aspartato de la dieta en la sangre. Otras opciones preferidas de la primera fuente rica en aspartato son suero de leche enriquecido con lactoalbúmina y proteína de patata.

[0061] Se prefiere que la preparación comprende al menos dos proteínas. Para cumplir todos estos criterios nutricionales al mismo tiempo, parece que una combinación de una proteína de origen vegetal y una de origen animal es más adecuada. Además, parece que de esta manera el sabor resultante de la fuente de proteína es mucho mejor que cuando se usan proteínas que solo consisten en proteína de origen vegetal. El uso de la combinación de una proteína de origen vegetal y una de origen animal también permite la disponibilidad rápida de los equivalentes de aspartato, especialmente, en el caso donde al menos una de las proteínas es parcialmente hidrolizada. Si una proteína es parcialmente hidrolizada, se prefiere que la proteína sea de origen vegetal, especialmente, en caso de una formulación líquida, mientras que la proteína de origen animal puede ser no hidrolizada o poco hidrolizada, para aumentar la solubilidad de la proteína y para obtener un líquido que es estable también durante el tratamiento, en particular, durante el calentamiento. El grado de hidrólisis es luego preferiblemente 5 - 70%, más preferiblemente 8 - 60%, de la forma más preferible 11 - 50 %. La proporción en peso entre la proteína de origen de planta y la proteína de origen de animal es preferiblemente entre 4:1 y 1:4, más preferiblemente entre 3:1 y 1:3, de la forma más preferible entre 2:1 y 1:2.

[0062] La tabla 1 proporciona algunos datos comparables que clarifican las diferencias entre la composición de proteína según la invención y proteínas individuales conocidas en la técnica.

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

	Soja	Suero de leche [#]	EWP [#]	Leche [#]	Caseína	Guisante	Patata	Invención	Invención (opcional)
Eq. de aspartato	11,8	10,4	9.9	8.0	7.8	8.4-11 [§]	21		10. 5-95
Eq. de glutamato	20,5	18.2	15.3	22.7	25.0	15.1	22,5		0,2-30
Proporción en peso asp/glu	0,57	0,57	0,64	0,35	0,31	0,55-0,73	0,93	0,41-5	
L-lisina	5.6	9.2	6.5	8.8	10,2	9.3	6.4		5.5-15
L-metionina	1.6	1.9	4.3	2.7	3.3	1,5	1,5		1,5-4
L-arginina	7.8	3,0	6.2	3.6	4,0	16	5.9		1,0-7.9
L-glicina	4.4	1.9	4.7	2.1	2.0	2.6	5.9		1,0-4.5
L-fenilalanina	5.5	3.2	6.9	5.1	5.6	6.1	4.9		3.2-5.6
L-histidina	2,5	1.6	2.3	3,0	3.2	3.4	2.0		2.3-4
L-leucina	7.7	10,4	8.4	10,2	10,5	7.5	5.7		7.7-13

[#] suero de leche es la proteína de suero de leche desalada en masa de leche de vaca; EWP = proteína de clara de huevo; leche se refiere a leche da vaca;

[§] los niveles de aspartato dependen del tipo de especies (ver por ejemplo Souci, Fachmann and Kraut in Food composition and Nutritional Tables, 6th ed, Stuttgart, 2000) y el método de aislamiento de proteína.

[0063] Cuando la composición de aminoácido óptima como se ha descrito en la tabla 1 se aplica en productos para personas que padecen de un trastorno metabólico hereditario, es importante que el resto de los aminoácidos presentes en el producto cumpla con las peticiones nutricionales específicas de este tipo particular de paciente. Por ejemplo, si el producto lo usa una persona que padece de enfermedad de orina de jarabe de arce, el producto debería comprender bajas cantidades de aminoácidos de cadena ramificada por ejemplo menos del 20 % en peso de la proteína, por ejemplo 7,7 - 19 % en peso.

[0064] Diferentes materias primas pueden ser eficazmente usadas en la fracción de proteína según la invención. Suero de leche, soja, lupino, patata, carne, hígado, pescado, judía blanca, haba de Lima, lenteja, guandú, algunas otras especies de guisante tal como guisante canadiense amarillo y frijol negro comprenden niveles relativamente altos de proteínas que son ricos relativamente en los equivalentes de aspartato en comparación con equivalentes de glutamato. Las fracciones de suero de leche específicas de la leche de todos los mamíferos, en particular, de vaca, búfala, yegua, cabra, oveja y camella se puede usar en tanto que estas cumplen el criterio anterior. Para cuestiones prácticas y debido a su composición de aminoácido beneficioso, el suero de leche de vaca es particularmente adecuado como materia prima en la mayoría de los casos, por ejemplo suero de leche dulce que resulta después de la producción de queso o suero de leche ácido. La última es una fuente muy adecuada debido a la ausencia de glicomacropéptido. El suero de leche cruda de leche de vaca comprende numerosas proteínas como beta-lactoglobulina, inmunoglobulinas, lactoferrina, albúmina de suero bovino, alfa-lactalbumina y muchas otras. La alfa-lactalbumina pura pero también fracciones de suero de leche que comprenden más del 20% de la

suma de estas proteínas y preferiblemente entre 30-90 % en peso y de la forma más preferible 33-70 % en peso pueden beneficiosamente ser usadas con motivo de la invención. Proteínas de suero de leche muy adecuadas son proteínas de suero de leche enriquecidas con α -lactalbúmina con un contenido de equivalentes de aspartato de al menos 12 % en peso y una proporción asp:glu de al menos 0,58, como se ejemplifica en la tabla 2.

5

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

	LP [§]	a-suero de leche [#]
Equivalentes de aspartato	12,3	13- 13,5
Equivalentes de glutamato	21,2	16,2
Proporción en peso asp:glu	0,58	0,80-0,83
L-lisina	10,7	9-10,1
L-metionina	2,4	1,6
L-arginina	3,0	1,8
L-glicina	2,2	2,1
L-fenilalanina	3,7	3,3-3,8
L-histidina	1,6	2,4
L-leucina	11,8	12,1

[#] suero de leche es una fracción de suero de leche específica aislada de leche de vaca y que se enriquece con alfa-lactoalbúmina;

[§] Lp(a) se refiere a una fracción de suero de leche disponible comercialmente que se enriquece con alfa-lactoalbumina.

10

[0065] La proteína de patata es una forma muy adecuada de aspartato disponible rápidamente e hidrólisis como tal no se requiere cuando se incluye en productos secos. Sin embargo, en productos líquidos debe ser hidrolizada para aumentar su solubilidad. Lo mismo se aplica a proteínas que son fácilmente digeridas, como productos de carne en productos nutricionales sin grasa. La carne o proteínas de hígado tal como aquellas que tienen un contenido equivalente de aspartato entre 8,5 y 11 % en peso y una proporción asp:glu entre 0,55 y 0,9 son muy adecuadas.

15

20

25

30

[0066] Se prefiere que la preparación según la invención comprenda una proteína de origen animal seleccionada de carne, suero de leche o hígado, y una segunda proteína de plantas seleccionada de soja, altramuces, guisante, en particular, guandú, alubias, en particular, judía blanca, haba de Lima, lenteja o frijol negro, y patata. Se prefiere especialmente que la fracción de proteína comprenda un hidrolizado o concentrado de soja, o un producto lácteo. Con producto lácteo se entiende una fracción de proteína que comprende al menos 80 % en peso de proteínas de productos lácteos tales como proteínas aisladas de leche de vaca, búfala, camella, yegua, cabra y oveja. Los dos constituyentes de proteína principal de leche son suero de leche (20 % en peso) y caseína (80 % en peso). Tal hidrolizado de proteínas de soja o concentrado o un producto lácteo con un perfil de aminoácido esencial compensado puede estar enriquecido con equivalentes de aspartato usando cantidades pequeñas de una proteína rica en aspartato, por ejemplo proteína de guisante, proteína de patata o alfa-lactoalbúmina. La cantidad de tal segunda proteína es preferiblemente inferior a 70 % en peso, inferior a más preferiblemente 40 % en peso, aún más preferiblemente inferior a 30 % en peso y de la forma más preferible inferior a 20 % en peso de la fracción de proteína.

35

40

45

[0067] Varios de los constituyentes crudos que comprenden una fracción de proteína que satisface los requisitos de la invención son ricos en factores antinutricionales como hemaglutinina, ácido fítico, taninos, flavonoides e inhibidores de proteasa. La cantidad de estos componentes en las fracciones de proteína debería preferiblemente ser muy baja, lo que se puede conseguir aplicando prácticas de aislamiento adecuadas bien solas o en combinación con el tratamiento térmico (llamado así "tostado") como se ha descrito en la técnica. Para asegurar que una fuente de aspartato disponible rápidamente se incluye en el producto es importante que la cantidad de inhibidores de proteasa sea baja, en particular, cuando proteínas intactas o proteínas hidrolizadas ligeramente han sido incluidas como equivalentes de aspartato. La cantidad de inhibidores de proteasa puede por ejemplo ser cuantificada como actividad inhibidora de tripsina restante (TIA) o como concentración de inhibidores de Bowman-Birk usando métodos conocidos en la técnica. Los niveles típicos están por debajo de 0,12 g, preferiblemente debajo de 0,06 g, más preferiblemente debajo de 0,02 g y de la forma más preferible debajo de 0,007 g por kg de la fracción de proteína. En particular, el nivel de inhibidores de quimotripsina deberían estar por debajo de 0,01, preferiblemente debajo de 0,004 por kg de la fracción de proteína. La cantidad de aislados de proteína de soja tratados adecuadamente es 1-6 TIA por g de la fracción de proteína.

50

[0068] Mediante la mezcla de varias de las fracciones de proteína de los constituyentes tal y como se menciona, se puede obtener un perfil de aminoácido que cumple los criterios establecidos según la invención para una nutrición completa. En una forma de realización de la invención, las mezclas de proteína de soja y aminoácidos sintéticos o proteína de soja con proteínas de suero de leche específicas, en particular, proteínas de suero de leche que se enriquecen con alfa-lactoalbumina son preferidas.

[0069] Se prefiere que al menos una de las proteínas se hidrolice en el caso de que ningún ácido L-aspartico libre o sales derivadas se incluyan en el producto, aunque una parte importante de la proteína total debería permanecer intacta para consideraciones de sabor. Típicamente 30 - 95 % en peso de la fracción de proteína es intacta, preferiblemente 40 - 92, más preferiblemente 50 - 89 % en peso, aún más preferiblemente al menos 60 % en peso y especialmente al menos 70 % en peso de la fracción de proteína. Como se ha descrito anteriormente, es preferible que la fuente de proteína vegetal se hidrolice antes que la proteína de origen de animal, en particular, por razones organolépticas y de estabilidad de producto, por ejemplo durante el tratamiento térmico y/o tiempo de conservación. Por ejemplo, una fracción de proteína que se prepara mediante la mezcla de 95 % en peso de aislado de proteínas de soja y 2 % en peso de ácido aspártico y 1 % en peso de L-lisina y 1 % en peso de L-metionina cumpliría los criterios establecidos.

[0070] En algunas formas de realización, se prefiere usar una fracción grande de aislado de proteínas de soja o hidrolizado. Sin embargo, se prefiere usar menos del 92 % en peso de aislado de proteínas de soja, que proporciona aproximadamente 10 % en peso de equivalentes de aspartato, preferiblemente menos del 90 % en peso de aislado de proteínas de soja e incluso más preferiblemente incluso menos del 85 % en peso de aislado de proteínas de soja. La fracción de proteína es luego fortificada en el nivel requerido de equivalentes de aspartato usando proteína sin soja que contiene al menos 12,0 % en peso de equivalentes de aspartato o equivalentes de aspartato libres que son digeribles rápidamente.

[0071] Los ejemplos de combinaciones de proteínas que satisfacen el criterio de la invención son una mezcla de 83 % en peso de concentrado de proteína de soja hidrolizada, 15 % en peso de proteína de suero de leche enriquecida con alfa-lactalbumina hidrolizada (proporcionada por Aria) y 0,5 % en peso L-metionina, 0,5 % en peso L-histidina y 1 % en peso de L-serina o una mezcla de 40 % en peso de soja, 50 % en peso de proteína de carne y 10 % en peso de proteína de patata o una mezcla de 50 % en peso de aislado de proteínas de soja hidrolizada y 48 % en peso de fracción de suero de leche de vaca, 0,5 % en peso de N-acetilmetionina, 0,5 % en peso L-histidina y 1 % en peso de serina.

[0072] Donde se prefiere preparar una composición a base de productos lácteos, especialmente, en el tratamiento de infantes jóvenes que padecen de o están en riesgo de desarrollar hiperglicemia, resistencia a la insulina u obesidad infantil o diabetes, la cantidad de productos lácteos o proteínas de leche es al menos 50 % en peso de la fracción de proteína, preferiblemente al menos 60 % en peso, más preferiblemente al menos 70 % en peso y de la forma más preferible, al menos 80 % en peso de la fracción de proteína. Tal composición se debe fortalecer con una fuente rica en aspartato para hacer que la composición satisfaga el criterio de al menos una proporción en peso asp:glu según la invención.

[0073] Aunque muchos componentes pueden servir como un precursor metabólico de aspartato después de la digestión en el tracto gastrointestinal se prefieren varios de estos componentes. Se recomiendan proteínas intactas de varias fuentes al igual que sus hidrolizados. Por lo tanto, se prefiere que la fracción de proteína comprenda péptidos, proteínas intactas y/o hidrolizados de las mismas.

[0074] Los equivalentes de glutamato están presentes de forma abundante en las proteínas seleccionadas para cumplir los requisitos de los aminoácidos. Sin embargo, es útil solo incluir N-acetil glutamina siempre y cuando se cumplan los requisitos anteriormente mencionados para la composición de proteína total y la cantidad total de N-acetil glutamina no exceda 50 % en peso de la cantidad de equivalentes de glutamato, preferiblemente, está en el rango de 2 - 40 y más preferiblemente 5-25 por ciento en peso de la cantidad de equivalentes de glutamato, basada en el peso de la fracción de proteína. Por último, es importante evitar problemas de homeostasis con equilibrio de nitrógeno. Sin embargo, como este no juega un papel dominante en casos de hiperamonemia, la restricción en la fracción de N-acetil glutamina no se aplica cuando la hiperamonemia se diagnostica en un paciente.

[0075] Se prefiere que si las proteínas se usan en combinación con carbohidratos en la dieta total, la cantidad de proteína prevista debe ser menos de la cantidad de carbohidrato digerible. Las cantidades típicas de proteína en productos que están destinadas a usarse como nutrición completa comprenderán 10 - 30, preferiblemente 15 - 25 y más preferiblemente 18 - 22 por ciento de energía, en particular aproximadamente 20 por ciento de energía.

[0076] La fracción de proteína preferiblemente comprenderá ninguna o cantidades bajas de caseínas o sus hidrolizados, porque es una fuente pobre de equivalentes de aspartato y comprende demasiados equivalentes de glutamato con motivo de la invención. La cantidad debe ser menos del 40 % en peso, preferiblemente menos del 25 % en peso de la fracción de proteína, más preferiblemente menos del 10 % en peso y de la forma más preferible menos del 5 % en peso.

[0077] Para estimar la cantidad diaria de los constituyentes de la composición nutricional que se administran para conseguir un efecto beneficioso en los niveles de glucosa, los porcentajes de peso de proteína en todo el texto se pueden convertir a una dosificación diaria utilizando el cálculo siguiente, asumiendo así que el suministro de energía total a un paciente es aproximadamente 2000 kcal/día para un peso corporal de 70 kg: una composición nutricional típica de la invención contiene aproximadamente 20 por ciento de energía de una fracción de proteína,

y así la cantidad total de fracción de proteína administrada a un paciente al día es aproximadamente 400 kcal o en los términos de peso, aproximadamente 100 g de fracción de proteína. Por lo tanto, una dosis diaria se puede calcular en la base en un consumo de proteína de 100 g al día y, por medio de ejemplo, un contenido de ácido aspártico requerido de por ejemplo 12 % en peso de la fracción de proteína corresponde a una dosificación diaria de 12 g de aspartato. Si se desea, estas cantidades se pueden adaptar al peso corporal real multiplicando la cantidad requerida por B/70, donde B es el peso corporal en kilogramos. Para el cálculo de las dosis óptimas para un bebé, se puede asumir un suministro de energía de 560 kcal y un contenido de proteína de 10 por ciento de energía, lo que lleva a un consumo de proteína de 56 kcal o 14 gramos y esto produce la multiplicación del contenido de aspartato requerido por un factor de 0,14 (1/7). Por ejemplo, un contenido de aspartato requerido de 12 % en peso corresponde a una dosificación diaria de $12 \times 0,14 = 1,68$ g. Si se desea, estas cantidades se pueden adaptar al peso corporal multiplicando por B/2,2 kg usando el peso de un infante como un punto de partida para estos cálculos.

Fracción de carbohidrato

[0078] Se prefiere usar la fracción de proteína en combinación con al menos una fracción de carbohidrato. La fracción de carbohidratos en la dieta debe ser relativamente lentamente digerida en el tracto gastrointestinal del mamífero en comparación con la fracción de proteína que comprende los equivalentes de aspartato. Mejores resultados se obtienen utilizando un producto que demuestra un índice glucémico por debajo de 70 y preferiblemente por debajo de 55. Este puede ventajosamente ser conseguido utilizando una fracción de carbohidrato que exhibe un índice glucémico por debajo de 90, preferiblemente entre 15 y 70, más preferiblemente entre 25 y 55. El índice glucémico compara el efecto inmediato de la fracción de carbohidrato en los niveles de glucosa en el plasma en comparación con glucosa, que se da el valor 100. El método para determinar el índice glucémico con valores para diferentes carbohidratos se describe en la técnica.

[0079] Las fuentes adecuadas de carbohidratos digeribles pueden ser extractos de carbohidrato de cualquier calidad alimentaria de tubérculos o cereales como cebada, avena, patata, maíz, trigo, centeno, triticale, mijo, sorgo, amaranto, arroz, azúcar de caña, remolacha azucarera, mandioca, tapioca, etc.

[0080] La fracción de carbohidrato digerible puede comprender dos tipos de carbohidratos: (i) los equivalentes de glucosa, que se entiende que son polímeros de glucosa, oligómeros de glucosa, disacáridos que comprenden glucosa y la misma glucosa, y (ii) carbohidratos que comprenden unidades predominantemente monosacáridas que difieren de glucosa. La categoría última es típicamente difícil de asimilar en el tracto gastrointestinal del hombre. Sin embargo, frecuentemente los mismos monosacáridos y diferentes disacáridos son relativamente fáciles de absorber y de asimilar.

[0081] Preferiblemente, los equivalentes de aspartato se administran en una cantidad correspondiente con una proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glucosa de 0,037:1 - 2:1, más preferiblemente de 0,045:1 - 1,8:1, incluso más preferiblemente de 0,050:1 - 1,5:1 y de la forma más preferible 0,060:1 - 1:1. Con los equivalentes de glucosa se entiende toda glucosa que se administra en una o más partes de la preparación farmacéutica o nutricional, pero también los equivalentes comprendidos en la comida que la persona consume dentro de 60 minutos después de la administración de la preparación rica en aspartato. Con motivo del cálculo de la proporción de aspartato a glucosa, cualquier glucosa que se produce en α -glucanos, la misma glucosa, sacarosa y lactosa se incluye sea o no el glucano fácilmente o difícilmente absorbible o digerible.

[0082] Las fuentes de carbohidratos digeribles se pueden tratar de manera que los carbohidratos sean difícilmente accesibles por parte de las enzimas digestivas. Los ejemplos son almidones resistentes. Los carbohidratos también pueden comprender fracciones de glucosa que se fijan una a la otra vía enlaces beta-1,6- o alfa-1,1 glicosídicos que son difíciles de hidrolizar por las enzimas digestivas normales. Los ejemplos de este tipo de carbohidratos se han descrito en la técnica, por ejemplo en la WO 2004/023891, almidones modificados y pululano como se describe en la WO 03/105605. También el uso de carbohidratos altamente ramificados como carbohidratos de amilopeptina alta retrasa la digestión y se pueden incluir idóneamente como aquellos almidones que comprenden más del 75 % en peso de amilopeptina, preferiblemente, cuando estos son hidrolizados ligeramente. Las fuentes adecuadas han sido genéticamente modificadas u obtenidas vía selección de plantas como patata, tapioca, maíz, mandioca o cereales como sorgo, trigo, centeno, triticale, cebada, avena o mijo. Otras fuentes que pueden parcialmente incluirse en la fórmula son aquellas maltodextrinas que comprenden altas cantidades de polímeros que tienen más de 9 unidades monosacáridas. Usando un grado pequeño de hidrólisis de los almidones intactos, se obtiene una fuente adecuada de glucosa. La digestión puede además retrasarse usando aditivos durante la hidrólisis del almidón, que deja la estructura de la membrana del gránulo de almidón más intacta, como se ha descrito en la US 6,720,312.

[0083] Aproximadamente 40 - 100 % en peso de la fracción de carbohidrato debe ser formada de equivalentes de glucosa. Preferiblemente, esta cantidad es 45 - 90, más preferiblemente 49 - 80 y de la forma más preferible 52 - 75 % en peso. Los equivalentes de glucosa útiles son por ejemplo polímeros de glucosa con una longitud de cadena superior a 9 unidades, que por ejemplo se producen en maltodextrinas DE 2 - 31 y algunos jarabes de glucosa. Otros oligómeros de glucosa útiles son aquellos donde la glucosa se produce junto con otros

monosacáridos como galactosa, fructosa, xilosa, arabinosa, manosa, fucosa, ramnosa, ácido siálico o ácidos hexurónicos, que se incluyen en una cantidad de 1 - 60 % en peso de los equivalentes de glucosa. Para infantes jóvenes se prefiere incluir equivalentes de glucosa donde se incluyen uno de fucosa, ramnosa, ácido siálico o ácidos hexurónicos. Los constituyentes adecuados pueden ser extraídos de la leche, en particular, leche de cabra. Los ejemplos han sido dados en la EP0957692. Para el grupo último de usuarios, estos se usan preferiblemente en una cantidad de 1 - 40 % en peso de los equivalentes de glucosa.

[0084] Los polisacáridos de glucosa que comprenden más del 80 % en peso de glucosa son útiles particularmente para la inclusión en productos secos. Los ejemplos son tipos de almidón que demuestran una digestión retardada debido a la modificación química o física del gránulo o las moléculas de almidón. Con motivo de la invención, se puede determinar el almidón resistente aplicando el método de Englyst an Cummings, Adv. Exp. Med. Biol. 270, 205-225 (1990). El almidón resistente puede preferiblemente estar presente a un nivel de 10-80, preferiblemente 15-60, más preferiblemente 20-40% en peso de la fracción de (fibra) de carbohidrato no digerible.

[0085] Otros ejemplos de equivalentes de glucosa adecuados son oligosacáridos que comprenden más del 50 % en peso de glucosa y que tienen una longitud de cadena de 3 - 9. La cantidad de estos oligoglucósidos debería ser menos del 50, preferiblemente menos del 40 y de la forma más preferible menos del 30 % del peso de los carbohidratos digeribles. La cantidad de glucosa pura debe ser baja debido a su aportación de valor osmótico y a su dulzor. Preferiblemente, la cantidad está por debajo de 10 % en peso de la fracción de carbohidrato, más preferiblemente 1 - 8 % en peso.

[0086] De la categoría de disacáridos que comprenden una fracción de glucosa, en particular, sacarosa y lactosa, se prefiere no incluir sacarosa a más del 5 % en peso de la fracción de carbohidrato digerible debido a su dulzor y aportación a la presión osmótica del producto. A pesar del hecho de que la propiedad última también se aplica a lactosa, se prefiere incluir lactosa en el producto a menos que exista una intolerancia clara a la lactosa. El último también sostiene para productos nutricionales que comprenden una fracción de proteína que tienen más del 5 % en peso de proteína que se origina de plantas, como soja, lupino, guisante, patata, etc.

[0087] La categoría de monosacáridos además de la glucosa también puede incluirse en el producto, aunque en cantidades pequeñas, porque estos contribuyen fuertemente al valor osmótico y hasta cierto punto al dulzor y pueden causar dolencias abdominales. Los ejemplos de monosacáridos son arabinosa, arabitol, manosa, ribosa, galactosa, ramnosa, xilulosa, xilitol y fructosa. La cantidad de sacáridos de hepta-carbón tipo sedoheptulosa debería ser menor del 10 y preferiblemente menor del 5 % de la cantidad de peso de monosacáridos. La cantidad de la suma de todos los monosacáridos que son diferentes a la glucosa debe ser menos de la cantidad de equivalentes de glucosa en el producto y preferiblemente menos de 0,8 veces la cantidad de equivalentes de glucosa. En otras palabras, estas cantidades serán por lo tanto 1 - 40, preferiblemente 2-30 y más preferiblemente 3-20 % en peso de la fracción de carbohidratos digeribles.

[0088] Cuando la fructosa se incluye, se prefiere incluir esta en cantidades relativamente limitadas. La cantidad de fructosa estar ser en el rango de 0,1 - 20 % en peso de los carbohidratos digeribles en el orden de mantener la concentración plasmática por debajo de 150 y preferiblemente por debajo de 120 microM. Esto se consigue preferiblemente por inclusión de 0,2 - 15 % en peso, preferiblemente 0,3 - 10 % en peso, más preferiblemente 0,4 - 5 % en peso y de la forma más preferible 0,5 - 4 % en peso de fructosa, basado en el peso de la fracción de carbohidrato. De esta manera, menos de 2 g de fructosa se consume en cada comida y preferiblemente menos de 1 g. Por otro lado, al mismo tiempo, más de 2 g de unidades de glucosa se consumen y preferiblemente más de 10 g en cada comida. La proporción en peso de glucosa/fructosa está por encima de 2:1 y preferiblemente 5:1 - 100:1 y de la forma más preferible 10:1 a 50:1.

[0089] Aparte de glucosa y fructosa también D-galactosa es un monosacárido preferido. Cuando el último se incluye la cantidad debe ser 1 - 20 y preferiblemente 2 - 10 % del peso de los monosacáridos en los productos.

[0090] Los carbohidratos digeribles se definen por ser aquellos carbohidratos que serán hidrolizados a más del 80% después de la exposición a las enzimas digestivas como ocurre en el tracto gastrointestinal y posteriormente los absorberá el intestino. La cantidad total de carbohidratos digeribles debe ser 10-70 10-70 por ciento de energía, preferiblemente 20-65, más preferiblemente 30-60 y de la forma más preferible 34-55 % de energía de la composición nutricional total.

[0091] Utilizando los cálculos anteriormente mencionados en la conversión de la cantidad de proteínas en la nutrición a las dosis diarias de las mismas, asumiendo así un suministro de energía total a un paciente de aproximadamente 2000 kcal/día, un peso corporal de 70 kg y un 40 % de energía preferido de carbohidratos digeribles, la cantidad total de carbohidratos digeribles administrada a un paciente es aproximadamente 800 kcal/día o en los términos de peso aproximadamente 200 g de carbohidratos digeribles al día. Es fácil para una persona experta determinar la dosificación diaria para un paciente particular por conversión de estos números al peso corporal apropiado.

[0092] La digestión de carbohidratos también se puede retardar por coinclusión de componentes que reducen el índice de digestión tales como compuestos polifenólicos o fibras dietéticas. Se prefiere no incluir polifenoles en el producto, para evitar interacciones no deseadas con proteínas como aquellas que se producen en el producto o con las enzimas que actúan en el sistema digestivo. En particular, la cantidad de flavonoides y taninos, en particular, las isoflavonas, como puede ocurrir en las fracciones de proteína disponibles comercialmente de soja u otras plantas, deberían permanecer por debajo de 200 mg, preferiblemente por debajo de 100 mg y más preferiblemente por debajo de 50 mg por dosis diaria. Por litro de producto, las concentraciones serán, por lo tanto, menos de 100 mg, preferiblemente menos de 50 y más preferiblemente menos de 25 mg de polifenol por litro de producto. Para conseguir esto, las fracciones de proteína aisladas de material vegetal que son ricas en el contenido de polifenol serán típicamente tratadas por ejemplo mediante lavado con un solvente orgánico tipo etanol.

[0093] Se prefiere que la fracción de carbohidrato contenga fibras dietéticas. Las fibras dietéticas pueden ser polisacáridos aniónicos u otros poli u oligosacáridos como por ejemplo aquellos originados de gomas como goma xantana, goma arábica, goma Konjac, goma gellan, goma tara y goma guar, de pectinas, inulina, alginatos, carragenanos, como kappa o variantes de iota, dextranas sulfatadas, beta-glucanos especialmente aquellos derivados de levaduras como *Saccharomyces cerevisiae*, fibras de guisante, como vaina de guisante, cebada, trigo, avena o arroz, o formas hidrolizadas de estas fibras dietéticas. Las fibras deberían tener una viscosidad intrínseca baja para permitir la inclusión en cantidades eficaces en una alimentación por sonda. La viscosidad de la forma de líquido final del producto necesita ser 1 - 30 cP como se ha medido a 20 °C y a 100 por segundo. Se recomienda el uso de oligosacáridos obtenidos por hidrólisis de las fibras de origen natural o selección de aislados específicos de las fibras de origen natural. Las cantidades eficaces son típicamente 1- 30, preferiblemente, 1,5 - 20 y más preferiblemente 1,8 - 15 g de fibra alimentaria por dosis diaria para un adulto. En los productos líquidos, las cantidades son típicamente 0,05-4,0, preferiblemente 0,075-2,5 y más preferiblemente 0,09-1,5, especialmente 0,1-1,0 % en peso de la fracción de carbohidrato. La cantidad para infantes se pueden calcular por corrección mediante el peso corporal. Sorprendentemente se ha descubierto que especialmente el salvado de trigo o pectinas poco metiladas son fibras dietéticas eficaces especialmente. Como se ha descrito anteriormente, el almidón resistente es una parte importante de la composición de la fibra.

Fracción lipídica

[0094] Si está presente, la fracción lipídica debería ser predominantemente digerible y en particular no impartir el índice de digestión y absorción de la fracción de aspartato en comparación con los equivalentes de glucosa.

[0095] Los ácidos grasos en la fracción lipídica predominantemente tienen una longitud de cadena de 18 átomos de carbono o más, los denominados ácidos grasos de cadena larga. En particular, más del 50 % en peso, preferiblemente 60-90 % en peso y más preferiblemente 65-80 % en peso de los ácidos grasos son ácidos grasos LC, es decir, con una longitud de cadena de 18 o superior. La cantidad de ácidos grasos insaturados que tienen una configuración trans es inferior a 0,8 % en peso, preferiblemente < 0,5 % en peso y más preferiblemente 0-0,3 % en peso de la suma de los ácidos grasos. La cantidad de triglicéridos de cadena media puede ser 0-20 % en peso de la suma de los ácidos grasos y preferiblemente 0-10 % en peso. La cantidad de ácido araquidónico es pequeña relativamente: 0-5 % y preferiblemente 0-3 % del peso de los ácidos grasos. Esto hará la proporción en peso de zinc a ácido araquidónico mayor de 0,5 y preferiblemente mayor de 0,8. La cantidad total de ácidos grasos en el producto se puede determinar por extracción de la fracción lipídica y determinación de los ácidos grasos en la fracción lipídica aplicando el método AOAC 992.25.

[0096] El ácido oleico es un constituyente importante en la fracción lipídica. La cantidad está en el rango de 30-60 % en peso de los ácidos grasos. La cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga LC-PUFA ω -3, como ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) es relativamente alta. La cantidad total de LC-PUFA ω -3 es 0,5-20 % en peso y preferiblemente 1-15 % en peso de los ácidos grasos. La suma de EPA y DHA es preferiblemente 0,5 - 10 % en peso, más preferiblemente 1 - 10 % en peso de los ácidos grasos. La cantidad de ácidos grasos saturados debería preferiblemente ser menor del 10 % en peso del peso de la suma de los ácidos grasos.

[0097] La fracción lipídica incluye ácidos grasos de cadena larga esenciales como ácido linoleico y ácido alfa-linolénico recomendados por autoridades alimenticias, en cantidades de 0,8 - 1,5 veces, preferiblemente 1 - 1,2 veces la dosis diaria requerida. La cantidad de LC-PUFA ω -6, en la fracción lipídica es relativamente pequeña. La cantidad de ácido linoleico debe ser 5 - 35, preferiblemente 6 - 25, más preferiblemente 7 - 20 % en peso de la suma de todos los ácidos grasos.

[0098] Se prefiere incluir los ácidos grasos a una extensión importante como fosfolípidos. La cantidad de fosfolípidos es 6 - 50, preferiblemente 7 - 30 y más preferiblemente 8 - 25 % en peso de la fracción lipídica.

[0099] Las fuentes importantes de ácidos grasos incluyen lípidos estructurados y aceites naturales como aceites marinos como aceite de pescado y extracto de krill, aceite de salvado de arroz y aceites vegetales altamente oleicos, como aceite de oliva y aceite de alazor alto oleico, aceite de cacahuete y aceite de canola o extracto de aceite de girasol alto oleico como trisun-80.

[0100] La cantidad total de lípidos en fórmulas completas para adultos y adolescentes es, por lo tanto, más de 30, preferiblemente 32 - 60 y más preferiblemente 35 - 45 por ciento de energía de la composición nutricional. En el caso de que el producto se destine a ser usado en infantes, especialmente, infantes prematuros, los lípidos proporcionan 30 - 42, preferiblemente 31 - 40, más preferiblemente 31 - 39 por ciento de la energía total en la fórmula. En particular, es importante para infantes que han subdesarrollado sistemas metabólicos como infantes prematuros y para infantes que están en riesgo de desarrollar resistencia a la insulina u obesidad temprana o diabetes, como por ejemplo resulta evidente de la prevalencia de estos trastornos o enfermedades en familiares o resulta evidente en infantes con sistemas inmunitarios desequilibrados. Los ejemplos del último grupo de bebés son aquellos bebés que tienen una actividad baja de células T de tipo 1 en relación con la actividad de células T de tipo 2. Esto se puede determinar midiendo la cantidad de citocinas que son específicas para las células T de tipo 1 (como interferón gamma) y para células T de tipo 2 (como interleucina-4 o 5) y comparando sus cantidades de peso. Los bebés que demuestran valores anormales (demasiado bajos) de la proporción en peso interferón gamma a (IL-4 + IL-5), por ejemplo una proporción por debajo de 1 se define por tener un sistema inmunológico desequilibrado y también puede conducir a reacciones alérgicas o atópicas.

Producto

[0101] Los productos según la invención están en forma líquida. Se prefiere usar la forma líquida para alimentación por sonda y alimentación por boca a pacientes. El producto puede ser nutricionalmente completo o ser una fórmula adicional. El producto puede ser un producto farmacéutico que es para consumir simultáneamente con o antes de una comida que comprende equivalentes de glucosa para preparar el cuerpo para la absorción de glucosa de la sangre. En el caso de que el producto farmacéutico o nutricional rico en aspartato deba ser consumido antes de la comida, se prefiere consumir la preparación como mucho 60 minutos antes de una comida que comprende equivalentes de glucosa, preferiblemente, como mucho 45 minutos, más preferiblemente, como mucho 30 minutos, aún más preferiblemente, como mucho 15 minutos y de la forma más preferible, como mucho 10 minutos, especialmente, como mucho 5 minutos antes la comida.

[0102] El producto es en forma líquida. Una alta osmolaridad del producto debería ser evitada. La osmolaridad de la fórmula preparada para usar está típicamente por debajo de 500 mOsm/l y preferiblemente 250 - 400 mOsm/l. La osmolaridad del producto se puede medir usando métodos estándar para productos nutricionales conocidos en la técnica. Aparte de la fracción de aspartato disponible rápidamente, el resto de equivalentes de aspartato en la fracción de proteína puede ser digerible algo más lentamente que en el caso de que el aspartato esté presente como proteínas intactas. Por cuestiones de sabor, se prefiere usar más una fuente de proteína intacta.

[0103] Las fórmulas completas líquidas para adultos y adolescentes son típicamente diseñadas para proporcionar 2000 kcal al día a una persona que pesa 70 kg, así aproximadamente 28 kcal por kg peso corporal al día. El volumen de las fórmulas que se proporciona depende, por lo tanto, de su densidad energética. Cuando el producto tiene una densidad energética de 1,0 kcal por ml, 2 l se requiere para realizar las dosis diarias requeridas. Cuando la densidad energética es 1,25 kcal/ml aproximadamente se requiere 1600 ml al día.

[0104] Típicamente, la composición nutricional tiene una densidad energética de al menos 0,95 kcal/ml, preferiblemente al menos 1,0 kcal/ml, más preferiblemente al menos 1,1 kcal/ml y una proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glucosa de 0,046:1 - 2:1, preferiblemente al menos 0,050:1, más preferiblemente al menos 0:060:1. Sin embargo, en el caso de la composición nutricional debe ser administrada a un infante, la composición preferiblemente tiene una densidad energética inferior a 0,8 kcal/ml, más preferiblemente, menos de 0,7 kcal/ml, de la forma más preferible menos de 0,6 kcal/ml. Con la administración de la composición, se consigue una proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glucosa de 0,037:1 - 2:1, preferiblemente, al menos 0,040:1, más preferiblemente, al menos 0:045:1 y de la forma más preferible al menos 0:050:1. Aquí, la proporción en peso de asp:glucosa se basa en las cantidades de aspartato y equivalentes de glucosa que están presentes en la composición al igual que aquellas proporcionadas en una comida dentro de 60 minutos después de la administración de la composición, los números que se basan en el peso total de proteínas y carbohidratos, respectivamente.

[0105] Para los infantes, la cantidad de energía que se prevé al día es aproximadamente 540 kcal para un infante que pesa 3 kg, así aproximadamente 180 kcal/kg de peso corporal al día. Esta cantidad de energía reduce rápidamente con el aumento del peso corporal para una cantidad de aproximadamente 60 kcal/kg en peso corporal al día después de varios meses de edad. Cuando el producto es un suplemento que ayuda a una nutrición completa y previene hipo e hiperglicemia y/o resistencia a la insulina, la cantidad de energía que será prevista al día estará en el rango de 100-800, preferiblemente, 180-600 y más preferiblemente 190-560 kcal. Cuando el producto se usa como una composición nutricional o farmacéutica en combinación con comidas existentes, la cantidad de energía prevista será 10-200 kcal por dosis, preferiblemente 15-160 kcal y más preferiblemente 20-140 kcal por dosis. Esto también se aplica al caso donde el producto se aplica simultáneamente con o antes de una comida que comprende equivalentes de glucosa.

[0106] Las fórmulas infantiles se definen por ser productos nutricionales destinados a la nutrición completa de bebés o infantes desde su nacimiento a una edad de 24 meses después del nacimiento y que comprenden 6-12,5 % de energía de una fracción de proteína, 38- 50 % de energía de carbohidratos digeribles, 40- 52 % de energía de una fracción lipídica y todos los minerales, oligoelementos y vitaminas según las recomendaciones oficiales en una cantidad de 0,8-1,2 veces las tomas diarias recomendadas por dosis diaria y tienen una densidad energética de 55-76 kcal por mililitro.

[0107] La composición nutricional puede comprender al menos dos partes separadas, donde una porción comprende una fracción rica en proteínas y una fracción relativamente carbohidrata y pobre en grasa y otra porción comprende relativamente muchos equivalentes de glucosa y menos proteínas en una base de peso que la primera porción, y que las partes se administran consecutivamente y donde la porción que comprende la fracción rica en proteínas se administra no antes de 60 minutos antes de la administración de una fracción rica en carbohidrato. Preferiblemente, el tiempo entre la administración de la fracción rica en proteínas y la fracción rica en carbohidrato es inferior a 45 minutos, preferiblemente, menos de 30 minutos, más preferiblemente, menos de 15 minutos, aún más preferiblemente menos de 10 minutos y de la forma más preferible menos de 5 minutos, donde la porción que comprende la fracción rica en proteínas se da primero. Las dos partes juntas satisfacen el criterio anteriormente mencionado del producto nutricional de la invención.

[0108] En el caso de la administración secuencial, se prefiere que el nivel de proteína en la primera porción sea mayor típicamente que la cantidad de carbohidratos digeribles en cuanto a energía. Típicamente el nivel de proteína es 40 - 80 % en energía en la primera porción, mientras que la fracción de carbohidrato en la primera porción es inferior a 60 % en energía, preferiblemente inferior a 50 % en energía, de la forma más preferible inferior a 40 % en energía en base al contenido energético total de la primera porción. En fórmulas líquidas, esta primer porción comprenderá 8 - 10 % en peso de la fracción de proteína y la cantidad de carbohidratos digeribles 5 - 15 % en peso, preferiblemente 6 - 12 % en peso, basados en el peso total de la primera porción, incluyendo el líquido. En forma relativamente seca, la primera porción puede tomar la forma de un aperitivo o una barrita. Se prefiere incluir fibra dietética en una cantidad de 3 - 30 % en peso de la masa seca de la primera porción.

[0109] La segunda parte puede ser cualquier producto alimenticio regular que comprenda una fuente de glucosa. Típicamente, esta segunda parte comprenderá 10 - 32, preferiblemente 14 - 30 y más preferiblemente 18 - 22 % en energía de proteína, basada en el contenido energético de la segunda porción. Los carbohidratos contribuyen 25 - 70, preferiblemente 30 - 60, más preferiblemente 34 - 56, muchos preferiblemente 38 - 54 % en energía de la segunda porción. La fracción lipídica origina de 80 - 100 % de la segunda parte en la dieta, que asciende típicamente a 20 - 130 gramos de lípidos.

[0110] La aportación de proteínas, carbohidratos y lípidos al contenido energético de un producto se calcula usando los métodos conocidos en la técnica, utilizando los factores 4 kcal por gramo de proteína equivalente o carbohidrato digerible equivalente y utilizando el factor 9 kcal por gramo de lípidos que incluyen los fosfolípidos.

[0111] Se prefiere que la composición proporcione más de 1800 kcal. Al día, más preferiblemente 1900 - 2500 kcal/día, preferiblemente, aproximadamente 2000 kcal/día para adultos y adolescentes. Si la composición se usa para administración a bebés prematuros, la composición proporciona más de 225, preferiblemente 300 - 1000 kcal/día.

Minerales etc.

[0112] La composición nutricional según la invención opcionalmente comprende otros componentes a la proteína anteriormente mencionada, carbohidrato digerible y fracciones lipídicas. Abajo se mencionan varios componentes, con constituyentes preferidos y dosis.

[0113] En aquellos ejemplos de realización donde los niveles de arginina en la fracción de proteína son relativamente bajos, por ejemplo por debajo de 4,0 % en peso y ciertamente por debajo de 3,0 % en peso de la fracción de proteína, resulta aconsejado incluir L-ornitina y/o L-citrulina en el producto. Se prefiere que la cantidad de arginina más ornitina y cualquier citrulina sea al menos 3,0, especialmente, al menos 4,0 % en peso de la fracción de proteína. Se prefiere usar L-ornitina o sus equivalentes en una proporción L-ornitina/citrulina > 1 y preferiblemente > 5. Se prefieren los L-isómeros. Las cantidades recomendadas son 0,3 - 5 % en peso y preferiblemente 0,5 - 4 % en peso, basadas en el peso de la fracción de proteína. La proporción en peso de ornitina L + L-citrulina a L-arginina está en el rango 0,07:1 - 2:1 y preferiblemente 0,12:1 - 1,2:1. La cantidad de L-ornitina a L-arginina en el producto que comprende proteínas intactas y/o formas hidrolizadas de las mismas, por lo tanto, estará en el rango de 0,11-1,1 y preferiblemente 0,2-0,9. La L-ornitina puede también ser incluida como un extracto de constituyentes crudos como carne o hígado. Las formas adecuadas son también sales, en particular, aquellas con ácidos orgánicos como aminoácidos por ejemplo la sal de aspartato o ácidos orgánicos como ácido málico o ácido cítrico o α -ceto-isocaproato (o 2-oxo-isocaproato).

[0114] Por inclusión de L-ornitina adicional y/o L-citrulina o sus equivalentes, en particular, en combinación con los equivalentes de metionina suplementados, se asegura el índice de biosíntesis de poliamina endógena. La inclusión

- de ornitina adicional o sus equivalentes en la fórmula sostiene la función renal en personas que padecen de hiperglicemia o resistencia a la insulina. Para otro aumento de estos efectos resulta importante incluir carbonatos o bicarbonatos en el producto. Las formas adecuadas son las sales con metales como sodio, potasio, litio, magnesio, zinc, hierro, cobre y calcio. Se recomienda el uso de carbonato cúprico, carbonato cálcico y bicarbonatos de sodio, magnesio y potasio. El pH de la fórmula debe estar en el rango 6,3 – 7,1 y preferiblemente en el rango 6,4 – 6,8. La cantidad de carbonatos y bicarbonatos, incluido el contraión debe estar en el rango de 0,8 - 10, preferiblemente 1,0 - 6 g y más preferiblemente 1,2 - 5 g por 100 g de masa seca de la fórmula.
- [0115] En pacientes que padecen de resistencia a la insulina o mayores niveles de glucosa en sangre, dando como resultado complicaciones renales o un trastorno en la función del riñón, los niveles de biotina se deben aumentar a un nivel entre 40 y 4000 µg/100 ml. El magnesio debería estar incluido en una concentración de 4 - 20 mg/100 ml de producto líquido según la invención. Los niveles de proteína en esta forma de realización de la invención deben ser entre 10 y 22 por ciento de energía de la composición.
- [0116] Los productos nutricionales según la invención no demuestran esencialmente ninguna actividad hormonal cuando son consumidos por vía oral. Los componentes tipo hormona seleccionados de glucagones y compuestos esteroidales por lo tanto están presentes en cantidades de menos de 10 mg por glucagón por litro de producto. Los niveles de esteroides están típicamente por debajo de 0,1 ppm y preferiblemente no detectable.
- [0117] Donde la fracción de proteína muestra una proporción en peso de serina a glicina inferior a 2,3:1, un componente seleccionado del grupo colina, betaína, dimetilglicina y sarcosina debe ser incluido para sostener la eficacia en el tratamiento de hiperglicemia y durante la resistencia neta a la insulina, en particular, en aquellos pacientes que padecen también de desnutrición e inflamación. La dosis diaria de estos componentes debería ser más de 0,5 g y preferiblemente más de 0,8 g. En un producto líquido según la invención la concentración es por lo tanto más de 0,025 % en peso o preferiblemente 0,032-2, más preferiblemente 0,04-0,4 % en peso y de la forma más preferible 0,06-0,25 % en peso. En productos secos, la cantidad será típicamente 0,04-3 % en peso. La eficacia se puede establecer vía medición de marcadores de circulación de inflamación como niveles sanguíneos de proteína C-reactiva o de varias citocinas.
- [0118] Es importante que el producto no demuestre una reacción de Maillard extensa es decir oscurecimiento, durante la producción y en particular durante la esterilización. Esto se consigue evitando la inclusión de componentes como carnosina junto a azúcares reductores en productos líquidos. La proporción en peso de L-lisina en comparación con carnosina en el producto es por lo tanto mayor típicamente que 5:1 y preferiblemente mayor que 10:1.
- [0119] El zinc es un mineral esencial para personas que padecen de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina. La cantidad de zinc es típicamente más de 14 mg, preferiblemente más de 18 - 40 mg, más preferiblemente 20 - 35 mg y más preferiblemente 22 - 30 mg por dosis diaria. Resulta importante tener la cantidad de cobre relativamente baja, por ejemplo en una proporción en peso zinc a cobre de 7-16:1 y preferiblemente 8-15:1 y de la forma más preferible 9-13:1. A pesar de la concentración relativamente alta de zinc en el producto, la proporción en peso de zinc a L-histidina en el producto, debido a la cantidad relativamente alta de L-histidina, está preferiblemente en el rango de 0,002:1 - 0,2:1.
- [0120] El calcio puede estar incluido ventajosamente en una cantidad superior a 40 mg, preferiblemente 50-200 y más preferiblemente 60-120 mg por 100 ml.
- [0121] El magnesio se puede incluir en fórmulas líquidas en una dosis de 20-60, preferiblemente 25-40 y más preferiblemente 28-35 mg por 100 ml de producto líquido. El trifosfato de magnesio, carbonato y bicarbonato son fuentes adecuadas de magnesio para usar en fórmulas líquidas.
- [0122] Los niveles de sodio son típicamente menos de 100, preferiblemente 50-80 y más preferiblemente 55-74 mg por 100 ml de producto líquido según la invención. La proporción en peso de sodio a potasio será típicamente 0,3-0,66, preferiblemente 0,4-0,64 y más preferiblemente 0,45-0,62.
- [0123] El cromo o vanadio debería ser incluidos en una cantidad de 1 - 50 µg por 100 ml de producto líquido según la invención.
- [0124] Es importante que en dietas completas todas las vitaminas, minerales y oligoelementos se incluyan en cantidades suficientes para cumplir requisitos nutricionales como por ejemplo establecidos por la Administración de Drogas y Alimentos y al mismo tiempo no excedan estas recomendaciones para evitar dosis excesivas durante un plazo más largo y uso frecuente, excepto donde se indican en la descripción.
- [0125] Se prefiere incluir vitamina B6 en la composición nutricional de la invención. Los niveles de esta son preferiblemente seleccionados para ser al menos dos veces las cantidades diarias recomendadas para asegurar que una mayoría de la población que padece de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina reaccionará a las composiciones de proteína como se ha reivindicado.

[0126] La piridoxina, piridoxamina o piridoxal o sus sales, fosforilado glicosilado u otros derivados, bien preparados sintéticamente o aislados de fuentes naturales se pueden usar como fuentes adecuadas de vitamina B6 y en particular piridoxina. Se prefiere incluir 3,2 - 100 y preferiblemente 3,5 - 30 mg de vitamina B6 o una fuente de la misma por dosis diaria a un adulto. La cantidad de peso de vitamina B6 en la fórmula será menos de la cantidad de peso de equivalentes de aspartato o magnesio en el producto. Típicamente la cantidad de vitamina B6 es inferior a 0,01 veces la cantidad de equivalentes de aspartato en el producto y menos de 0,1 veces la cantidad de magnesio. Para una fórmula para lactantes completa, la cantidad de vitamina B6 es preferiblemente más del 75 µg por 100 kcal, especialmente 80-120 µg/100 kcal.

[0127] Además se recomienda incluir niveles altos relativamente de ácido pantoténico, ácido lipoico y biotina. El ácido pantoténico debería ser incluido en una cantidad de 12 - 300, preferiblemente 14 - 100 y más preferiblemente 18 - 40 mg por dosis diaria como ácido o sus sales o pantetina o pantenol para un adulto. Por 100 ml de producto líquido según la invención, las cantidades son por lo tanto 0,6-15, preferiblemente 0,7-5 y de la forma más preferible 0,9-2 mg. Para una fórmula para lactantes completa, la cantidad preferida de ácido pantoténico es más de 480 µg, especialmente 500 µg - 2,0 mg. Ácido lipoico se puede incluir en una cantidad de 5 - 500, preferiblemente 10 - 300 y de la forma más preferible 20 - 200 mg por dosis diaria, en formas que se conocen en la técnica como la sal libre, sales derivadas o mejores derivados de sabor. Por 100 ml de un producto líquido según la invención las cantidades son por lo tanto 0,25-25, preferiblemente 0,5-15 y de la forma más preferible 1-10 mg de ácido lipoico. La biotina o vitamínico H debe estar incluida en una cantidad de 0,2 - 50, preferiblemente 0,3 - 30 y más preferiblemente 0,4 - 20 mg por dosis diaria. Por 100 ml de producto líquido según la invención las cantidades son 10 µg - 2,5 mg, preferiblemente 15 µg - 1,5 mg y más preferiblemente 20 µg - 1 mg de biotina. Las fuentes adecuadas son D-biotina o sales derivadas aceptables biológicamente y tecnológicamente como se conoce en la técnica.

[0128] El ácido fólico, sales del mismo o derivados metilados de los mismos están preferiblemente incluidos en una cantidad de 300 - 3000, preferiblemente 350 - 2000 más preferiblemente 400 - 1500 y más preferiblemente 500-1200 microgramos por dosis diaria para un adulto. Por 100 ml de producto líquido según la invención la concentración de ácido fólico es por lo tanto 15, preferiblemente 17.5-100, más preferiblemente 20-75 y de la forma más preferible 25-60 microgramos. En una fórmula para lactantes completa, la cantidad preferida de ácido fólico está por encima de 18 µg por 100 kcal, especialmente 19-40 mg por 100 ml.

[0129] Cuando el presente producto nutricional se destina a ser administrado para el tratamiento de hiperglicemia o de resistencia a la insulina en el infante joven que puede padecer de sistemas metabólicos subdesarrollados, se prefiere incluir también limoneno. Este compuesto se puede dar como puro (R)-(+)-limoneno como preparado sintéticamente o como aislado de frutas tipo cítricos. Este aislamiento se aplica preferiblemente vía destilación por vapor. La concentración debería estar en el rango 1-1000 mg por 100 g de sustancia seca del producto.

Tratamiento

[0130] La composición nutricional o farmacéutica según la invención es adecuada para regular concentraciones de glucosa en el plasma y aumentar la sensibilidad a la insulina en un mamífero con necesidad de la misma. En particular, aquellos mamíferos que sufren de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina tienen problemas para controlar la glucosa y/o insulina se considera que necesitan la presente composición. Estos mamíferos típicamente padecen de un nivel demasiado alto de glucosa y/o insulina, que está frecuentemente asociado a los trastornos descritos en la introducción, en particular, con enfermedades secundarias o trastornos del grupo de enfermedades cardiovasculares, en particular, aterosclerosis y problemas microvasculares, problemas cerebrovasculares en particular accidentes isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares, enfermedades renales, obesidad, obesidad infantil, visión reducida, presión sanguínea alta y pérdida de tejido o función de órgano, función inmunitaria reducida, disfunción de los órganos sexuales, en particular, libido reducida, catabolismo especialmente después de traumatismo, cirugía o durante fases severas en enfermedades como cáncer, infección, problemas tipo gangrena de brazos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome metabólico, diabetes, aumento de niveles de HbA1C, inflamación crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades de hígado.

[0131] El efecto del producto se puede determinar por medición de los niveles de glucosa en sangre después del consumo del producto nutricional según la invención. El consumo de la fracción de proteína que comprende la cantidad relativamente alta de aspartato disponible rápidamente reducirá los niveles de glucosa postprandiales o postcirugía observados después del consumo de una fuente de glucosa. Este es particularmente el caso cuando el aspartato está disponible más rápidamente para el organismo que la fuente de glucosa. En particular, el sistema de liberación lenta de la fracción de carbohidrato como se ha descrito asegura una disponibilidad más lenta de la glucosa dietética en comparación con el aspartato. Otra vía de realización de este efecto es la administración secuencial a través de proteína separada y fracciones de carbohidrato digeribles, donde la fracción de proteína se administra antes de la fracción de carbohidrato. El índice de espacio libre de glucosa e insulina ($t \frac{1}{2}$) se puede monitorear al igual que el efecto en la glucosa estable y niveles de insulina. La eficacia del régimen dietético está clara por ejemplo del número de veces que se produce un estado hipoglucémico

(glucosa en sangre por debajo de 50 mg/100 ml), en combinación con el número de tiempos de un estado hiperglucémico.

5 [0132] La eficacia de la inclusión de los aminoácidos como se especifica en la descripción se puede determinar por medición de la pérdida de la masa corporal magra en personas que padecen de hiperglicemia y resistencia a la insulina y en particular en pacientes diabéticos desnutridos.

10 [0133] El efecto de la inclusión de las vitaminas como se ha especificado en la descripción se puede determinar por el índice de medición de lipólisis, resistencia a la insulina y masa corporal magra en personas obesas que padecen de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina.

15 [0134] El riesgo de complicaciones se puede controlar midiendo la reducción en niveles sanguíneos de HbA1c y/o proteína C-reactiva. La incidencia de complicaciones típicas como problemas cardiovasculares puede ser tabulada. En personas que padecen de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina y problemas renales adicionales deberían medirse los niveles de amoníaco en sangre.

20 [0135] En personas que sufren de mayor resistencia a la insulina debido a la mayor liberación de niveles de glucosa en sangre, las hormonas de estrés y cambios en la masa corporal magra después de experimentar por ejemplo el traumatismo o cirugía severa deberían ser medidas, incluidas la morbilidad y mortalidad.

[0136] Resulta importante extender las mediciones a un periodo de 2 días o más para permitir la adaptación del organismo a la composición de proteína dietética. El efecto luego puede sin embargo ser inmediato o a un plazo más largo, dependiendo del paciente.

25 Ejemplos

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

30

[0137] Composición líquida que comprende por 100 ml:

Energía:	1,08 Kcal/ml		
Proteína:	5,5 g (= 22 kcal = 20,4 % en energía)		
(sus contenidos se proporcionan abajo)			
Lípidos:	4,0 g (= 36 kcal = 33.3 % en energía)		
Aceite marino		0,4 g	
Aceite de colza		1,2	
Aceite MCT		0,3	
Aceite de oliva		0,8	
Aceite de linaza		0,5	
Fosfolípidos		0,8	
Carbohidratos:	12,5 g (= 50 kcal = 46,3 % en energía)		
Oligómero de isomaltulosa		4 g	
Oligo/polímero de glucosa		6 g	
Oligómero de galactosa		0,5 g	
Maltosa		0,3	
Lactosa		1,7 g	
Fibra 1 g			
De guar hidrolizada		0,2 g	
De inulina		0,7 g	
De galactosa		0.1 g	
Microingredientes			
Na	100 mg	K	150 mg
Cl	125 mg	Ca	80 mg
P	72 mg	Mg	23 mg
Fe	1.6 mg	Zn	3,0 mg
Cu	0,25 mg	Mn	0,33 mg
F	0,1 µg	Mo	15 µg
Se	5.7 µg	Cr	6,7 µg
I	13 µg		
Vit A	82 µg RE	Vit D	0,7 µg
Vit E	1.3 mg α-TE	Vit K	10 µg
Vit B1	0,2 mg	Vit B2	0,16 mg
Niacina	1,8 mgNE	Ácido pantoténico	1,3 mg
Vit B6	0,6 mg	Ácido fólico	40 µg

Biotina	40 µg	Colina	37 mg
Vit C	10 mg		

[0138] La fracción de proteína de la composición líquida anterior es una de las siguientes:

Ejemplo 1a:

Soja	5 g
Ácido L-aspártico	0,5 g

Ejemplo 1b:

vSoja	4 g
Suero de leche enriquecido con alfa-lactoalbúmina (aLW)	1,5 g

Ejemplo 1c:

hidrolizado de proteína de soja	2 g
Suero de leche enriquecido con alfa-lactoalbúmina (aLW)	3,5 g

Ejemplo 1d:

Proteína de soja hidrolizada	3,5 g
Suero de leche enriquecido con alfa-lactoalbúmina (aLW)	1,9 g
L-Metionina	0,1 g

Ejemplo 1e:

Proteína de soja hidrolizada	2 g
Hidrolizado de proteína de patata	3 g
L-lisina	0,2 g
L-metionina	0,2 g
L-serina	0,1 g

5 **Ejemplo 2:** nutrición completa para pacientes de unidad de cuidados intensivos. La densidad energética es 1,25 kcal/ml

[0139] La nutrición comprende por 100 ml:
Proteína: 7,5 g = 24 % en energía

10	Caseína 3,1 g
	Suero de leche enriquecido con alfa-lactalbumina 3,7 g
	Ácido L-aspártico 0,8 g
15	L-ornitina 0,3 g
	L-leucina 0,2 g
	L-glutamina 0,9 g

Carbohidratos: 14,5 g = 46 % en energía

20	Maltodextrinas 12 g
	Fructosa 0,3 g
	Galactosa 1 g
	Glucosa y otros azúcares 1,2 g

25 Grasas: 4,2 g = 30 % en energía

	Monoinsaturado 2,8 g
	Saturado 0,4 g
30	Poliinsaturado 1,0 g
	Proporción en peso en los LC-PUFA ω-3/ω-6 = 1-10

Fibra alimentaria: 1,6 g

35	Pectina de baja metoxilación 0,2 g
	Salvado de trigo: 0,2 g
	Otro 1,2 g

Microingredientes: como RDI

Na:	134 mg	Vitamina A
K	263 mg	vit. D
Cl	139 mg	vit. E
Ca	67 mg	vit. K

P	67 mg	vit. B1
Mg	28 mg	vit. B2
Fe	1 mg	Niacina
Zn	1,4 mg	Ácido pantoténico
Cr	10 µg	vit. B6
F	0,1 mg	Ácido fólico
Cu	0,3 mg	
Se	0,02 mg	Biotina
Mo	0,01 mg	vit. C
I	0,02 mg	

Betaína: 0,4 g

Acetil-1-carnitina: 0,02 g

5

Mioinositol: 0,1 g

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

10

[0140] El producto comprende por 100 ml:

Proteína:	1,4 g (producción de 0,16 g de aspartato (=11,4 % en peso), 0,307 g de glutamato y proporción en peso de la proporción asp/glu de 0,52)		
Lactosuero enriquecido con alfa-lactalbúmina:	1,12 g		
Aislado de proteínas de soja hidrolizado:	0,28 g		
Carbohidratos	8,9 g		
Lactosa	5 g		
Jarabe de	3,9 g		
Maltodextrinas/glucosa			
Lípidos:	3,1 g		
Aceite marino	0,4 g		
Lecitina de huevo	0,6 g		
Grasa de leche	0,2 g		
vAceite aleatorizado	0,4 g		
Colza	0,8 g		
Aceite de oliva	0,7 g		
Microingredientes			
Na	23 mg	K	66 mg
Cl	50 mg	Ca	45 mg
P	23 mg	Mg	6 mg
Fe	0,53 mg	Zn	0,8 mg
Cu	0,09 mg	Se	1,5 µg
I	12 µg		
Vitamina A	84 µg RE;	vitamina D	1,4 µg;
Vitamina E	0,8 mg alfa TE;	vitamina K	4,9 µg;
Vitamina B1	0,1 mg;	vitamina B2	0,1 mg;
Niacina	1,2 mg NE;	pantoténico	ácido 0,8 mg;
Vitamina B6	0,06 mg;	ácido fólico	15 µg;
Biotina	3 µg;	vitamina C	8 mg;
Taurina	10 mg		

Ejemplo 4: producto farmacéutico para uso antes de una comida

15

[0141] La barra de 10 g que proporciona:

- 20
- 4 g de puré de carne molida seca;
 - 1,7 g de proteína de suero de leche enriquecida con alfa-lactalbúmina;
 - 0,3 g de ácido L-aspartico;
 - 3 g de matriz que consiste en una fracción de carbohidrato con un jarabe de glucosa y aproximadamente 1 g de gomas que solidifican el producto y aproximadamente 0,7 g de salvado de trigo; y
 - 1 g de hierbas, especias, minerales y aditivos

Ejemplo 5: sopa seca para reconstituir en agua en ebullición para uso antes de una comida

[0142] La sopa comprende por 20 g de producto seco:

- 5
10 g carne seca y molida
1 g de ácido L-aspartico
0,5 g de espesantes (gomos)
6,5 g de verduras secas y hierbas
10 2 g de ceniza incluido cloruro sódico

Ejemplo 6: producto seco (por ejemplo, una barrita, bombón o caramelo) para uso antes de una comida normal

15 [0143] **Ejemplo 6a:** aperitivo en forma de un producto friable provisto por 100 g de sustancia seca de 75 g de proteína, 12 g de lípidos, 8 g de carbohidratos, 3 g de fibra alimentaria (salvado de trigo) y 5 g de minerales, oligoelementos y vitaminas utilizando extracto de carne, proteína de patata, lecitina de huevo, minerales, oligoelementos, vitaminas y especias.

20 [0144] **Ejemplo 6b:** embutidos fabricados usando proteínas de guisante/soja/pescado/lupino/carne/hígado o patata, pectina de baja metoxilación, lecitina de huevo, maltodextrinas y especias y minerales que comprenden por 100 g de materia seca: 60 g de proteínas, 20 g de lípidos, 8 g de fibra alimentaria, 8 g de carbohidratos y 4 g de minerales, oligoelementos y especias.

25 [0145] **Ejemplo 6c:** barrita de 30 g que comprende por 100 g de materia seca: 35 g de proteína, 40 g de carbohidratos, 5 g de fibra alimentaria, 10 g de lípidos y 10 g de minerales, oligoelementos y vitaminas usando proteína de patata, proteína de lupino, maltodextrinas, salvado de trigo, frutas, lecitina de huevo y vitaminas sintéticas, minerales y oligoelementos.

30 [0146] El aperitivo, embutido o barrita es la primera porción. En combinación con una segunda parte que podría ser uno o más productos nutricionales líquidos o secos, se administra un total de 15 - 22 % de energía de proteína, 45 - 55 % de energía de carbohidratos y 30 - 40 % de energía de lípidos.

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

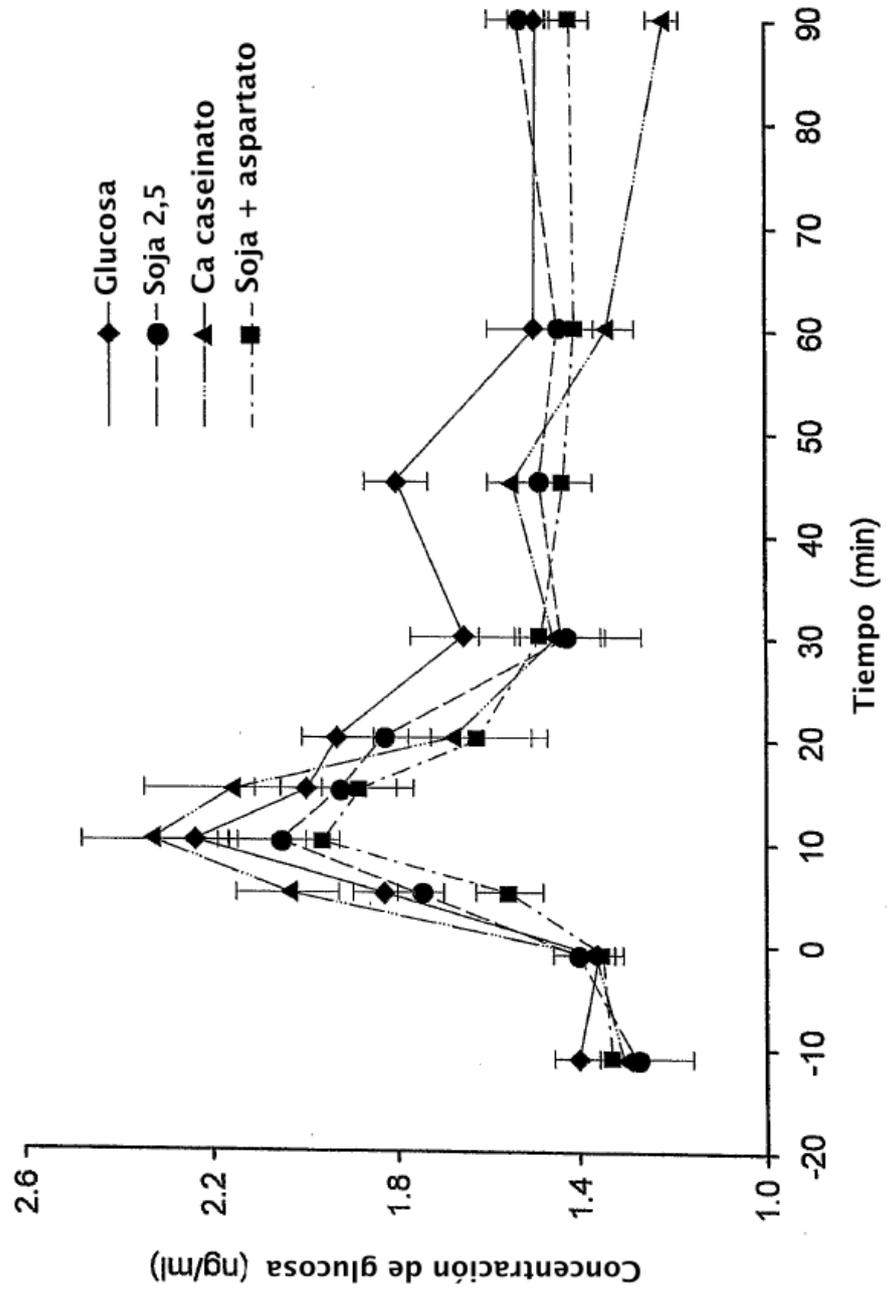
35 [0147] El efecto de aspartato en el nivel de glucosa en sangre después de la absorción de los alimentos fue evaluado administrando un alimento rico en aspartato a un grupo de 8 ratas y midiendo niveles de sangre de glucosa en varias veces. Las cánulas fueron aplicadas en el estómago, para administración controlada del alimento y en el corazón para tomar muestras de sangre antes y después de la administración del alimento. A tiempo cero, se proporcionó una dosis en bolo solo de glucosa o la misma cantidad de glucosa y una cantidad fija de fracción de proteína. La dosis fue 2,5 g de fracción de proteína por kilogramo de peso corporal y 1 g de glucosa por kg de peso corporal. Las ratas pesaron aproximadamente 300 g.

45 [0148] En las Figuras 1 y 2, la respuesta de glucosa se traza en el tiempo. La Figura 1 muestra que los niveles de glucosa alcanzan valores máximos inferiores tras la administración de más equivalentes de aspartato; la concentración de glucosa máxima desciende de 2,5 g de caseinato (7,8 % en peso de equivalentes de aspartato), 2,5 g de soja (10,8 % en peso de equivalentes de aspartato) a soja enriquecida con equivalentes de aspartato. La composición nutricional que comprende una mezcla de hidrolizado de soja y alfa-lactoalbúmina, y además suplementada con metionina mejora la absorción de glucosa del plasma sanguíneo en comparación con los efectos conseguidos para 2,5 g de soja (ver figura 2). Además, ambas figuras muestran que se produce rápidamente la regulación de los niveles de glucosa en sangre por parte de los alimentos enriquecidos con aspartato después de la absorción del alimento que comprende glucosa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición nutricional o farmacéutica líquida con una fracción de proteína que comprende una primera y una segunda fuente de equivalentes de aspartato, donde dicha primera fuente es una proteína intacta, aislado de proteína, concentrado o hidrolizado, y donde dicha segunda fuente difiere de dicha primera fuente, dicha fracción de proteína comprende 12,5 - 36 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso de la fracción de proteína.
- 10 2. Composición, según la reivindicación 1, donde dicha fracción de proteína comprende además equivalentes de glutamato en una proporción en peso de equivalentes de aspartato a equivalentes de glutamato (asp:glu) entre 0,41:1 y 5:1.
- 15 3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde dicha fracción de proteína comprende una proteína de origen animal seleccionada de carne o hígado de un mamífero, leche y suero de leche, y una proteína de plantas seleccionada de patata, soja, lupino, guisante y judía.
- 20 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde dicha composición comprende además una fracción de carbohidrato que contiene 40 - 100 % en peso de equivalentes de glucosa.
- 25 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha fracción de carbohidrato comprende oligosacáridos que comprenden más del 50 % en peso de glucosa y que tienen una longitud de cadena de 3-9.
- 30 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la fracción de proteína comprende menos del 4,0 % en peso de arginina y donde la cantidad de arginina más ornitina y cualquier citrulina es al menos 4,0 % en peso, basado en el peso de la fracción de proteína.
- 35 7. Composición nutricional o farmacéutica líquida para usar en la regulación de concentraciones de glucosa en el plasma y/o aumentar la sensibilidad a la insulina en un mamífero, dicha composición contiene una fracción de proteína que comprende una primera y una segunda fuente de equivalentes de aspartato, donde dicha primera fuente es una proteína intacta, aislado de proteína, concentrado o hidrolizado, y donde dicha segunda fuente difiere de dicha primera fuente, dicha fracción de proteína comprende 12,5 - 36 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso de la fracción de proteína.
- 40 8. Composición para uso según la reivindicación 7, donde dicha fracción de proteína comprende una proteína de origen de animal seleccionada de carne o hígado de un mamífero, leche y suero de leche, y una proteína de plantas seleccionada de patata, soja, lupino, guisante y judía.
- 45 9. Composición para uso según la reivindicación 7 o 8, donde los equivalentes de aspartato se administran simultáneamente con o como mucho 60 minutos antes de una comida que comprende equivalentes de glucosa.
- 50 10. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 - 9, para el tratamiento y/o la prevención de hiperglicemia y/o resistencia a la insulina.
- 55 11. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 - 9, donde el mamífero padece de una o más enfermedades secundarias que resultan de la intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina, seleccionadas del grupo de enfermedades cardiovasculares, en particular, aterosclerosis y problemas microvasculares, problemas cerebrovasculares, en particular, accidentes isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares, enfermedades renales, obesidad, obesidad infantil, visión reducida, presión sanguínea alta y pérdida de la función de tejido u órgano, función inmunitaria reducida, disfunción de los órganos sexuales, en particular, líbido reducida, catabolismo especialmente después de traumatismo, cirugía o durante fases severas en enfermedades como cáncer, infección e incluyendo problemas tipo gangrena de brazos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, diabetes, aumento de niveles de HbA1C, inflamación crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades de hígado.
- 60 12. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 - 9 y 11, donde dicho mamífero padece de diabetes de hiperglicemia.
- 65 13. Uso de equivalentes de aspartato en la producción de una composición nutricional o farmacéutica líquida para la regulación de concentraciones de glucosa en el plasma y/o aumento de la sensibilidad a la insulina en un mamífero, donde dicha composición contiene una fracción de proteína que comprende una primera y una segunda fuente de equivalentes de aspartato, donde dicha primera fuente es una proteína intacta, aislado, concentrado o hidrolizado de proteína y donde dicha segunda fuente difiere de dicha primera fuente, dicha fracción de proteína comprende 12,5 - 36 % en peso de equivalentes de aspartato, basados en el peso de la fracción de proteína.

Fig 1



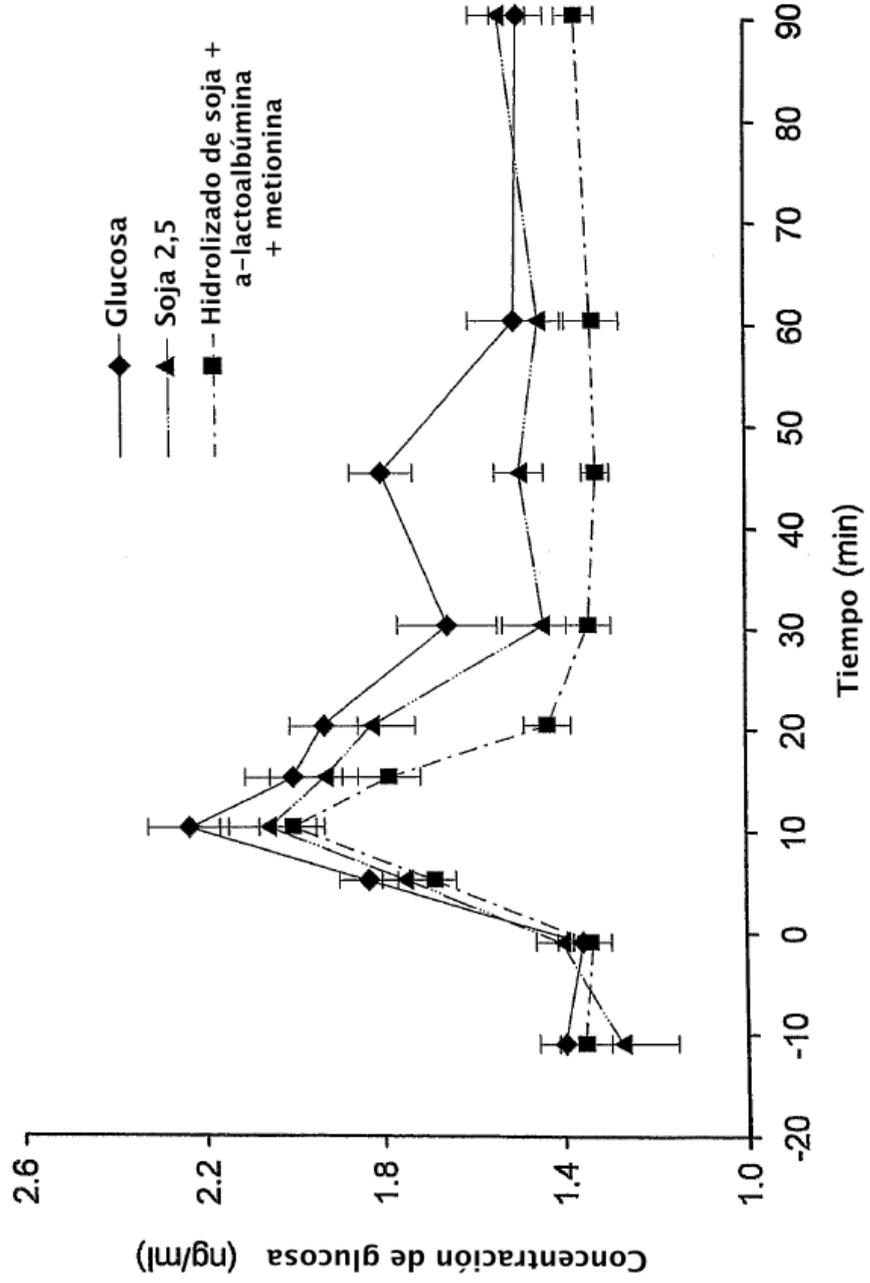


Fig 2