

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 849**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198	(2006.01)	A61P 39/06	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)
A61K 31/355	(2006.01)	A23L 2/52	(2006.01)		
A61K 31/375	(2006.01)	A23L 2/66	(2006.01)		
A61K 31/4172	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 33/04	(2006.01)	A23L 33/12	(2006.01)		
A61K 33/30	(2006.01)	A23L 33/175	(2006.01)		
A61K 38/00	(2006.01)	A23L 33/18	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)	A23L 33/185	(2006.01)		
A61P 13/12	(2006.01)	A23L 33/15	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)	A61K 31/20	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2009 PCT/JP2009/070432**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10064714**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09830480 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 2374452**

54 Título: **Composición nutricional**

30 Prioridad:

05.12.2008 JP 2008310955

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

03.03.2020

73 Titular/es:

**AJINOMOTO CO., INC. (100.0%)
15-1, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku
Tokyo 104-8315, JP**

72 Inventor/es:

**SOMEKAWA, SHINJI;
MINE, TOMOYUKI y
HAYASHI, NAOKI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 745 849 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición nutricional

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición nutricional útil para pacientes con una enfermedad renal. Más específicamente, se refiere a una composición nutricional que comprende ácidos grasos particulares, aminoácidos y proteína de soja, útil para la prevención o mejora de la desnutrición, inflamación o arterioesclerosis y similares, asociados con las enfermedades renales.

Antecedentes de la técnica

10 Las enfermedades renales incluyen enfermedades renales inflamatorias tales como síndrome nefrítico, síndrome nefrítico y similares, enfermedades angiopáticas tales como enfermedad renal ateroembólica, trombosis venosa renal y similares, nefropatía diabética causada por diabetes y similares. En los pacientes con dichas enfermedades renales, a menudo se encuentra deficiencia nutricional, es decir, desnutrición, y la desnutrición es un factor importante que influye en el pronóstico de los pacientes con enfermedades renales. Además, cuando la función renal disminuye debido a las enfermedades mencionadas, a escasez de flujo sanguíneo hacia el riñón debido a hemorragia, a insuficiencia cardíaca y similares, a obstrucción del tracto urinario debida a hiperplasia prostática y similares, a daño renal y similares, se desarrolla insuficiencia renal aguda o crónica, que a veces requiere diálisis artificial para mantener la vida. Entre los pacientes en tratamiento de diálisis, ha sido un problema una afección denominada síndrome MIA en la que la desnutrición, la inflamación crónica y la arterioesclerosis están relacionadas entre sí para ejercer una influencia adversa. Además, cuando la concentración de proteína C reactiva (CRP) en sangre, que es uno de los índices de inflamación, no es inferior a 0,2 mg/dL en el tratamiento de diálisis, se ha informado que el riesgo de muerte aumenta cuando el valor es más alto (documento de no patente 1). Actualmente, sin embargo, no se ha establecido un método de tratamiento apropiado para estos pacientes, y los pacientes son tratados con la realización de una diálisis óptima para cada paciente, la determinación de una cantidad óptima de diálisis y la eliminación de endotoxinas en los dializados.

25 La desnutrición mencionada antes de los pacientes con enfermedades renales se trata preferiblemente mediante la mejora con suplementos nutricionales. Sin embargo, cuando la inflamación persiste, no se espera que la suplementación nutricional normal proporcione un efecto de mejora suficiente, ya que se producen varias reacciones biológicas tales como la reducción del apetito, degradación de las proteínas corporales, aumento del catabolismo de las proteínas, disminución del anabolismo de las proteínas, hipermetabolismo debido a citocinas y similares.

30 Como preparación médica para pacientes con enfermedades renales, hasta ahora se ha utilizado una preparación que contiene cantidades reducidas de proteína, fósforo, potasio, sodio y agua en comparación con los alimentos líquidos de uso general. Además, como preparaciones de aminoácidos para la insuficiencia renal, están comercialmente disponibles el "gránulo Amiyu (R)", "Neoamiyu (R)" y similares que contienen una mayor cantidad de aminoácidos esenciales (fabricados por Ajinomoto Pharma Co., Inc.). Sin embargo, los productos no contienen lípidos, que son un nutriente importante para la suplementación energética y la supresión de la inflamación, y estas preparaciones médicas no han demostrado una clara mejora de la inflamación.

35 Por otro lado, un informe ha documentado que, en un ensayo piloto realizado por pacientes de diálisis, la concentración de proteína C reactiva en sangre disminuyó por la administración de una cápsula de aceite de pescado que contenía 427 mg de ácido eicosapentaenoico y 244 mg de ácido docosahexaenoico durante 12 semanas (documento de no patente 2). Sin embargo, puesto que la cápsula de aceite de pescado mencionada antes no contiene proteínas, no mejora la desnutrición. Se ha documentado también que la administración de 1,2 g de ácido graso ω -3 a 11 pacientes en diálisis durante 12 semanas no disminuyó la proteína C reactiva y no mejoró la condición nutricional (documento de no patente 3). Además, puesto que un ácido graso ω -3, tal como el ácido eicosapentaenoico y similares, tiene un sabor problemático, se debe tener en cuenta que la adición en una concentración alta es de difícil cumplimiento y puede causar una tendencia a la hemorragia debido a su acción supresora de la agregación plaquetaria. Con el ácido graso ω -3 solo, por lo tanto, no se pueden esperar efectos supresores de la inflamación y de mejora de la desnutrición en pacientes en diálisis, lo que sugiere la necesidad de usarlo en combinación con otros nutrientes.

40 Cuando se administró una composición nutricional con una relación de ácido graso ω -6/ácido graso ω -3 en ácido graso de 1,6 durante 4 semanas a pacientes en diálisis asociados con desnutrición e inflamación, no se observó una disminución en la proteína C reactiva ni un aumento en el peso corporal significativos (documento de no patente 4). El contenido de proteína en la composición descrita en este documento es tan alto como de 3,8 g/100 kcal, lo que impide la aplicación fácil de la misma a pacientes con restricción de ingesta de proteínas. Además, dado que la composición mencionada antes no contiene aminoácidos libres y muestra bajo contenido de selenio y zinc, también se da a entender su importancia.

55 Por el contrario, el documento de patente 1 describe una composición nutricional que contiene proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas, minerales y L-arginina. Sin embargo, cuando el óxido nítrico (NO) es producido en exceso por la L-arginina, se puede inducir hipotensión. Por lo tanto, una administración a largo plazo de esta composición

5 nutricional exige atención. Además, el documento de patente 2 describe una composición para pacientes con caquexia y/o anorexia, que contiene un aceite mixto con una relación en peso de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 de 0,1-3,0, aminoácidos que contienen aminoácidos de cadena ramificada y antioxidantes tales como β -caroteno, vitamina C, vitamina E, selenio y similares. Sin embargo, a diferencia del individuo sano, se teme que los pacientes con enfermedades renales desarrollen efectos secundarios debido a la administración de grandes cantidades de vitamina A y vitamina C. Estos contenidos de la composición no son adecuados para pacientes con enfermedades renales. El documento de patente 4 describe una composición entérica para tratar la insuficiencia renal que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una fuente de proteínas que incluye aminoácidos libres y proteína de suero, teniendo la fuente de proteínas un perfil de aminoácidos que comprende L-valina, L-leucina, L-isoleucina, L-treonina, L-metionina, L-lisina, L-fenilalanina, L-triptófano, L-histidina, L-arginina, L-prolina, glicina, L-alanina, L-serina, L-tirosina, L-cisteína, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico.

10 Para enfermedades renales que muestran desnutrición tales como hipoproteinemias y similares, es deseable una composición nutricional que preste atención a la suplementación proteica. El documento de no patente 5 describe que, por ingestión de una proteína de soja, disminuye la tasa de filtración glomerular del riñón, el flujo plasmático renal y el aclaramiento fraccional de la albúmina, y se elimina la acción vasodilatadora renal, que se observa con la ingestión de proteína derivada de animales, lo que sugiere una menor carga aplicada por la proteína de soja sobre el riñón.

15 El presente solicitante ya encontró utilidad de los aminoácidos de cadena ramificada, y describió un agente que mejora el pronóstico de vida para pacientes con enfermedades renales, que contiene aminoácidos de cadena ramificada (documento de patente 3). Con respecto a la histidina, que ha sido considerada un aminoácido esencial en las enfermedades renales desde hace mucho tiempo y es sabido que muestra una acción antioxidante, se ha demostrado que la concentración de histidina en plasma de pacientes con enfermedades renales crónicas disminuye significativamente (documento de no patente 6). Sin embargo, no consideran los lípidos ni el aminoácido de cadena ramificada o histidina, ni un lípido que contiene ácido graso ω -3 y ácido graso ω -6 en una relación particular en peso, y tampoco ha sido utilizada en combinación una proteína de soja.

20 Como una de las causas de la arterioesclerosis, que es una patología de los síndromes MIA, se conoce el peróxido de lipoproteína de baja densidad (LDL) producido por la desnaturalización del colesterol LDL debido a un estrés oxidativo, y una sustancia antioxidante es importante para la mejora de los síndromes MIA. Por lo tanto, los pacientes con enfermedades renales que muestran el síndrome MIA y un metabolismo lipídico anormal, tal como la colesterolemia LDL alta y similares, desean una composición nutricional que tenga en cuenta la sustancia, los factores y similares, mencionados anteriormente. Sin embargo, hasta la fecha no se conoce tal composición.

Lista de documentos

Documentos de patente

- documento de patente 1: National Publication of International Patent Application No. 2002-514575
- 35 documento de patente 2: National Publication of International Patent Application No. H11-508282
- documento de patente 3: WO2005/094813
- documento de patente 4: European Patent Application No. 0747395

Documentos de no patente

- 40 documento de no patente 1: An overview of regular dialysis treatment in Japan, as of December 31, 2007, The Japanese Society for Dialysis Therapy, published on June 19, 2008, pages 51 – 73
- documento de no patente 2: Nephrol. Dial. Transplant. 22 (12) 3561-3567 (2007)
- documento de no patente 3: J. Renal Nutrition 15 (2) 253-256 (2005)
- documento de no patente 4: J. Renal Nutrition 15 (3) 318-331 (2005)
- documento de no patente 5: Kidney Int. 38 136-144 (1990)
- 45 documento de no patente 6: Am. J. Clin. Nutr. 87 1860-1866 (2008)

Sumario de la invención

Problemas que resuelve la invención

50 Por lo tanto, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una composición nutricional que tiene un efecto preventivo o de mejora útil para la desnutrición, inflamación, arterioesclerosis, metabolismo anormal de los lípidos y similares, asociados con enfermedades renales, que es particularmente útil para pacientes con enfermedades

renales.

Medios para resolver los problemas

5 Como resultado de diferentes estudios en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente, los presentes inventores han encontrado que los síntomas de desnutrición, inflamación, arterioesclerosis, metabolismo anormal de los lípidos y similares, se pueden mejorar efectivamente, o la expresión de estos síntomas se puede prevenir efectivamente haciendo contener uno o más tipos de aminoácidos libres seleccionados del grupo que consiste en valina, leucina, isoleucina e histidina, y un lípido que contiene ácido graso ω -3 y ácido graso ω -6 en una relación particular en peso, y una proteína de soja o un hidrolizado de la misma junto con el lípido mencionado anteriormente, lo que ha dado como resultado la realización de la presente invención.

10 Por consiguiente, la presente invención se refiere a los siguientes puntos [1] a [10].

[1] Una composición nutricional que comprende una proteína o péptido, y uno o más tipos de aminoácidos libres seleccionados del grupo que consiste en valina, leucina, isoleucina e histidina, y:

(a) un lípido que comprende ácido graso ω -3 y ácido graso ω -6 en una relación en peso (ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3) de 0,5-3; y

15 (b) una proteína de soja o un hidrolizado de la misma, en donde el contenido de la proteína o péptido en una fuente de nitrógeno por 100 kcal de la composición no es superior a 3,5 g, y el contenido de la proteína de soja o un hidrolizado de la misma en la proteína o péptido es de 20 % en peso-100 % en peso.

20 [2] La composición nutricional del punto [1] mencionado anteriormente, en donde los uno o más tipos de aminoácidos libres seleccionados del grupo que consiste en valina, leucina, isoleucina e histidina están contenidos en una proporción de 0,1 g-10 g por 100 kcal de la composición.

[3] La composición nutricional del punto [1] mencionado anteriormente, en donde el ácido graso ω -3 es uno o más tipos de ácido graso seleccionado del grupo que consiste en ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.

25 [4] La composición nutricional del punto [1] mencionado anteriormente, en donde el ácido graso ω -6 es uno o más tipos de ácido graso seleccionado del grupo que consiste en ácido linoleico, ácido γ -linolénico, ácido estearidónico y ácido araquidónico.

[5] La composición nutricional del punto [1] mencionado anteriormente, que comprende un lípido que comprende 10 % en peso-65 % en peso de aceite de ácido graso de cadena media.

30 [6] La composición nutricional del punto [1] mencionado anteriormente, que comprende 5 mg-150 mg de vitamina C y/o no menos de 1 mg de vitamina E, por 100 kcal de la composición.

[7] La composición nutricional del punto [1] mencionado anteriormente, que comprende 2,5 μ g-45 μ g de selenio y 1 mg-9 mg de zinc, por 100 kcal de la composición.

[8] La composición nutricional del punto [1] mencionado anteriormente, para su uso en el tratamiento de un paciente con una enfermedad renal.

35 [9] La composición nutricional del punto [8] mencionado anteriormente, para su uso en la prevención o mejora de:

desnutrición asociada con enfermedad renal;

inflamación asociada con enfermedad renal;

arterioesclerosis asociada con enfermedades renales;

metabolismo lipídico asociado con enfermedad renal;

40 estrés oxidativo asociado con enfermedad renal; o

nefropatía diabética.

45 [10] Uso de una proteína o péptido, y uno o más tipos de aminoácidos libres seleccionados del grupo que consiste en valina, leucina, isoleucina e histidina, y (a) un lípido que comprende ácido graso ω -3 y ácido graso ω -6 en una relación en peso (ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3) de 0,5-3; y (b) una proteína de soja o un hidrolizado de la misma, en donde el contenido de la proteína o péptido en una fuente de nitrógeno por 100 kcal del agente no es superior a 3,5 g, y el contenido de la proteína de soja o un hidrolizado de la misma en la proteína o péptido es de 20 % en peso-100 % en peso; en la fabricación de un agente para la prevención o mejora de uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en desnutrición, inflamación, arterioesclerosis, metabolismo lipídico anormal y estrés oxidativo, asociados con enfermedad renal, o para la prevención o mejora de la nefropatía diabética.

Efecto de la invención

La composición nutricional de la presente invención es útil para pacientes con enfermedades renales, puede prevenir o mejorar de manera efectiva la desnutrición, inflamación, arterioesclerosis, metabolismo lipídico anormal, estrés oxidativo y similares, asociados con enfermedades renales, y es útil para la prevención o mejora de la nefropatía diabética. Además, la composición nutricional de la presente invención es altamente segura y se puede usar de modo continuo como alimento para suplementación nutricional para pacientes con una enfermedad renal y función renal disminuida.

Descripción de las realizaciones

La composición nutricional de la presente invención comprende uno o más tipos de aminoácidos libres seleccionados del grupo que consiste en valina, leucina, isoleucina e histidina, y un lípido que contiene ácido graso ω -3 y ácido graso ω -6 de manera que la relación en peso de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 es de 0,5-3. Además, la composición comprende también una proteína de soja o un hidrolizado de la misma junto con el lípido mencionado anteriormente.

La valina, la leucina y la isoleucina a ser utilizadas en la composición nutricional de la presente invención son aminoácidos que tienen una cadena ramificada y desempeñan un papel importante como fuente de energía durante el ejercicio, el mantenimiento y el aumento del músculo esquelético, la gluconeogénesis y similares. Particularmente, es sabido que la leucina y la isoleucina muestran cada una de ellas una acción supresora sobre la elevación postprandial de los niveles de glucosa en sangre. Además, la histidina es un tipo de aminoácido básico y está involucrado en el centro activo de la enzima y de transferencia de protones en una molécula de proteína. Se convierte en un sitio de unión a un metal en una proteína, o desempeña un papel importante en el mantenimiento de una estructura de la misma de orden superior a través de un enlace de hidrógeno o un enlace iónico. En la presente invención, se seleccionan y se utilizan uno o más tipos de los mismos. Además, estos aminoácidos se usan en forma libre en la presente invención.

Para el objetivo de la presente invención, se puede usar como valina, leucina, isoleucina o histidina cualquiera de una forma L, una forma D y una forma DL, y se usa más preferiblemente una forma L. Además, como el aminoácido mencionado anteriormente, se pueden usar cualquiera de los aminoácidos obtenidos por extracción de animales y plantas, etc. que los contienen, y purificación de los mismos, y los aminoácidos obtenidos por un método de síntesis química, un método de fermentación o un método de recombinación génica, y también se puede comprar un producto comercialmente disponible en Sigma-Aldrich Corp. y similares.

En la composición nutricional de la presente invención, se ha encontrado que estos aminoácidos son más eficaces cuando están contenidos en no menos de aproximadamente 0,1 g por 100 kcal, y se puede usar una cantidad mayor de los mismos cuando se espera un efecto más fuerte. Teniendo en cuenta la degradación del sabor, el contenido de los mismos por 100 kcal de la composición es preferiblemente de 0,1 g-10 g, más preferiblemente de 0,2 g-5 g, en total. Cuando se teme la elevación del nivel de glucosa en sangre, tal como en la nefropatía diabética, la relación de leucina e isoleucina aumenta preferiblemente hasta aproximadamente 1 a 2,5 veces con respecto a la valina y la histidina.

La composición nutricional de la presente invención comprende, junto con los uno o más tipos mencionados antes seleccionados del grupo que consiste en aminoácidos de cadena ramificada e histidina, un lípido que contiene ácido graso ω -3 y ácido graso ω -6 de tal manera que la relación en peso de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 debe ser de 0,5-3.

El "ácido graso ω -3" también se indica como "ácido graso n-3", el cual es un ácido graso insaturado que tiene un doble enlace en la tercera posición desde el extremo del grupo metilo de la cadena hidrocarbonada. Ejemplos del mismo incluyen ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y similares. Puesto que es sabido que el ácido eicosapentaenoico tiene una acción que mejora la resistencia a la insulina, se puede usar más preferiblemente para la nefropatía diabética. En la presente invención, se seleccionan y utilizan uno o más de estos tipos. El "ácido graso ω -6" también se indica como "ácido graso n-6", el cual es un ácido graso insaturado que tiene un doble enlace en la sexta posición desde el extremo del grupo metilo de la cadena hidrocarbonada. Ejemplos del mismo incluyen ácido linoleico, ácido γ -linolénico, ácido estearidónico, ácido araquidónico y similares. En la presente invención, se seleccionan y utilizan uno o más de estos tipos.

El ácido graso ω -3 mencionado antes está contenido abundantemente en el aceite de albahaca japonesa, aceite de linaza, aceite de pescado y similares, y el ácido graso ω -6 está contenido abundantemente en el aceite de cártamo, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de colza, aceite de onagra y similares. En la presente invención, se pueden extraer de estas grasas y aceites y se pueden utilizar después de purificación. Es posible también utilizar los producidos por un método de síntesis química, un método de fermentación y similares, y también se puede utilizar un producto comercialmente disponible para alimentos. Por otra parte, se pueden utilizar también directamente como fuente de lípidos, las grasas y aceites que contienen abundantemente el ácido graso ω -3 o el ácido graso ω -6 mencionados antes.

En la presente invención, se ha encontrado que el ácido graso ω -3 y el ácido graso ω -6 son eficaces cuando la

relación en peso de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 es de 0,5-3. Por lo tanto, se utiliza un lípido que contiene los ácidos en cantidades que cumplen la relación en peso mencionada de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3. La relación en peso más preferible es de 0,5-2.

5 La cantidad requerida de lípidos recomendada en Japón basada en el estado de ingestión de lípidos en el pasado es 4 en la relación en peso de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3. En la presente invención, se pueden utilizar directamente grasas y aceites que contienen ácido graso ω -3 y ácido graso ω -6 en una relación en peso (ω -6: ω -3) de 0,5-3, o también se puede utilizar una mezcla de ácido graso ω -3 o grasas y aceites que contengan abundantemente ácido graso ω -3, y ácido graso ω -6 o grasas y aceites que contengan abundantemente ácido graso ω -6 en la relación en peso (ω -6: ω -3) de 0,5-3. La cantidad total de ácido graso ω -3 y ácido graso ω -6 por 100 kcal de la composición de la presente invención es preferiblemente de 0,5 g-10 g.

La composición nutricional de la presente invención contiene además una proteína de soja o un hidrolizado de la misma, en adición a uno o más tipos de aminoácidos libres seleccionados del grupo que consiste en valina, leucina, isoleucina e histidina, y un lípido que contiene el ácido graso ω -3 y el ácido graso ω -6 mencionados antes.

15 Como la "proteína de soja", se puede usar una proteína separada de la soja por un método convencional. Ejemplos de la misma incluyen un producto preparado eliminando sacáridos y similares de la soja desgrasada, que se obtiene eliminando el aceite de soja de la soja entera, mediante extracción con agua, separando la proteína con ácido y neutralizándola para obtener una proteína de soja separada, y esterilizando y secando la proteína, un producto obtenido sometiendo una proteína de soja separada a un tratamiento de extrusión, secado y granulación de la proteína para dar gránulos o fibras, un péptido de soja de bajo peso molecular obtenido haciendo reaccionar una proteína de soja separada con una enzima tal como proteasa y similares. Además se pueden usar también 20 proteínas de soja separada con una enzima tal como proteasa y similares. Además se pueden usar también comercialmente disponibles tales como "SUPRO710", "FUJIPRO", "SUNLOVER", "PROLEENA" "FUJINIK", "APEX", "HI-NUTE", "SOYA SOUR" (todos fabricados por FUJI OIL CO., LTD.) y similares. Para el objetivo de la presente invención, es preferible uno que tenga una baja concentración de fósforo.

25 Además, el contenido de proteína de la composición nutricional de la presente invención es deseablemente no muy alto, y el peso total de la proteína o péptido en la fuente de nitrógeno no es superior a 3,5 g por 100 kcal de la composición. La proteína o péptido contiene una proteína de soja o un hidrolizado de la misma en una proporción de 20 % en peso-100 % en peso.

30 Además, la composición nutricional de la presente invención puede contener como fuente de lípidos un aceite de ácido graso de cadena media. El "ácido graso de cadena media" significa un ácido graso que tiene un número de carbonos de 8 a 10 tal como ácido caprílico, ácido cáprico y similares, y el "aceite de ácido graso de cadena media" significa grasas y aceites que incluyen triglicéridos del mencionado ácido graso de cadena media y similares. El ácido graso de cadena media se caracteriza porque es digerido y absorbido aproximadamente 4 veces más rápidamente que el ácido graso de cadena larga generalmente presente en grasas y aceites, liberado después de la absorción al hígado a través de la vena porta sin pasar a través de los vasos linfáticos y metabolizado rápidamente. 35 Por lo tanto, se puede utilizar preferiblemente como una fuente de energía.

Para el objetivo de la presente invención, se pueden usar como el aceite de ácido graso de cadena media las grasas y aceites que contienen una gran cantidad de ácido graso de cadena media, tales como aceite de palma, aceite de palma, aceite de almendra de palma y similares. Como el aceite de palma, aceite de palma y similares, se puede utilizar uno extraído y purificado de plantas naturales tales como la palma y similares. Sin embargo, se usa 40 convenientemente un producto comercialmente disponible. En la presente invención, está contenido apropiadamente en 10 % en peso-65 % en peso con respecto al peso total de lípidos.

La composición nutricional de la presente invención puede contener también vitaminas y minerales.

45 Los ejemplos de las vitaminas incluyen vitaminas liposolubles tales como vitamina A (retinol, retinal, ácido retinoico, etc.); carotenoide (β -caroteno, etc.); vitamina D (ergocalciferol, colecalciferol, etc.); vitamina E (α -tocoferol, etc.); vitamina K (filoquinona, menaquinona, etc.) y similares, y vitaminas solubles en agua tales como vitamina B₁ (tiamina, etc.), vitamina B₂ (riboflavina etc.), vitamina B₆ (piridoxina, piridoxal, piridoxamina, etc.), vitamina B₁₂ (cianocobalamina etc.), niacina (ácido nicotínico, nicotinamida, etc.), grupo de vitamina B (ácido pantoténico, biotina, ácido fólico, etc.); vitamina C. Como se ha mencionado antes, puesto que la adición de un antioxidante es eficaz para la prevención o mejora del estrés oxidativo asociado con enfermedades renales, en la presente invención es preferible la adición de vitamina C y/o vitamina E. Para proporcionar una acción antioxidante suficiente, debe haber un contenido preferiblemente de no menos de 5 mg de vitamina C y no menos de 1 mg de vitamina E por 100 kcal de la composición nutricional de la presente invención. El contenido de vitamina C es más preferiblemente de no menos de 15 mg. Por otro lado, puesto que se teme la aparición de efectos secundarios debido a la ingestión de una gran cantidad de vitamina C en pacientes con enfermedades renales, la cantidad de vitamina C se fija 50 apropiadamente en no más de 150 mg por 100 kcal de la composición, y, además, la cantidad de ingesta diaria para un adulto es más apropiadamente no más de 100 mg.

Aunque la vitamina E no está particularmente limitada, la cantidad de ingesta diaria para un adulto es apropiadamente no más de 800 mg basada en la cantidad de α -tocoferol. Además, ya que la vitamina A se acumula

más fácilmente en el cuerpo de pacientes con enfermedades renales, se debe tener en cuenta la cantidad de la misma que se debe añadir, y es apropiadamente no más de 70 µg de equivalentes de retinol por 100 kcal de la composición.

5 Los ejemplos de los minerales incluyen minerales convencionales tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, fósforo, yodo, hierro, cobre, manganeso, selenio, zinc, cromo, molibdeno y similares. Puesto que la función renal de los pacientes con enfermedades renales es menor, están preferiblemente contenidos por 100 kcal de la composición nutricional de la presente invención no más de 90 mg de sodio, no más de 60 mg de potasio y no más de 50 mg de fósforo. Además, están preferiblemente contenidos no más de 60 mg de sodio, no más de 30 mg de potasio y no más de 35 mg de fósforo.

10 Como se ha mencionado antes, puesto que se sugiere la importancia del selenio y el zinc en la composición nutricional para pacientes con enfermedades renales, la composición nutricional de la presente invención preferiblemente contiene estos elementos en cantidades apropiadas. Se considera que el selenio actúa en el cuerpo después de la incorporación a una proteína y que está principalmente involucrado en la función antioxidante.

15 Por otro lado, el zinc es necesario para la expresión de la actividad de las enzimas involucradas en la inmunidad, cicatrización de heridas, espermatogénesis, percepción del sabor y similares. La cantidad de los mismos en la composición teniendo en cuenta el estándar de ingesta dietética para los japoneses, es apropiadamente 2,5 µg-45 µg de selenio y 1 mg-9 mg de zinc, por 100 kcal de la composición.

La composición nutricional de la presente invención contiene deseablemente una baja cantidad de agua, que preferiblemente no es más de 70 g por 100 kcal de la composición.

20 La composición nutricional de la presente invención puede contener además carbohidratos tales como glucosa, sacarosa, dextrina y similares. Además, también se pueden añadir fibras dietéticas tales como pectina, agarosa, glucomanano, celulosa, dextrina poco soluble y similares. Para la ingestión por pacientes con insuficiencia renal derivada de diabetes, una parte o la totalidad de los carbohidratos se reemplaza preferiblemente por carbohidratos que muestran una absorción retardada tales como isomaltulosa (palatinosa) y similares.

25 Puesto que la composición nutricional de la presente invención se puede ingerir diariamente con facilidad, se proporciona preferiblemente en una forma ingerible por vía oral. En la presente invención, se pueden mezclar directamente e ingerir como una composición nutricional uno o más tipos de aminoácidos libres seleccionados de valina, leucina, isoleucina e histidina, un lípido que contiene ácido graso ω-3 y ácido graso ω-6, y similares, o la composición se puede formular también con un vehículo farmacéuticamente aceptable para productos farmacéuticos y ser proporcionada como un producto farmacéutico. Alternativamente, la composición se puede proporcionar también como alimento y bebida tales como alimentos con reivindicaciones de propiedades saludables tales como alimentos para usos específicos de salud y alimentos con reivindicaciones de función nutriente y similares, alimentos de ayuda nutricional, otras comidas sanas y similares, añadiendo un material para alimentos y bebidas o aditivos alimentarios.

30 Cuando la composición nutricional de la presente invención se formula y proporciona, se puede producir como una preparación líquida tal como elixir, suspensión, jarabe, emulsión, ampolla y similares; una preparación sólida tal como gel, goma, gotas, polvo, gránulos, píldoras, comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película), cápsulas, agente de envasado, etc. y similares.

35 Los ejemplos del vehículo farmacéuticamente aceptable para productos farmacéuticos, que se pueden usar para formular la composición nutricional de la presente invención, incluyen celulosa y un derivado de la misma tal como celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa y similares; excipientes tales como compuestos poliméricos naturales (goma arábiga, alginato de sodio, etc.) y similares; aglutinantes tales como goma guar, ácido esteárico, polivinilpirrolidona polimérica y similares; lubricantes tales como talco, polietilenglicol 6000 y similares; disgregantes tales como ácido adípico y similares, tensioactivos tales como éster de sacarosa y ácido graso, lecitina de soja, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, éster de ácido monoesteárico de polioxietileno y similares; espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, polímero de carboxivinilo, goma xantano, gelatina y similares; agentes de recubrimiento tales como dispersión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, caramelo, cera de carnauba, shellac, pululano y similares; ajustadores de pH tales como ácido cítrico, citrato de sodio, ácido acético, acetato de sodio, hidróxido de sodio y similares; antioxidantes tales como ácido eritórbito, butilhidroxianisol, galato de propilo y similares; agentes aromatizantes tales como aspartamo, extracto de regaliz, sacarina y similares; conservantes tales como benzoato de sodio, edetato de sodio, ácido sórbico, sorbato de sodio, paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de butilo y similares; colorantes tales como óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, carmín, colorante alimentario azul nº 1, colorante alimentario amarillo nº 4, colorante alimentario rojo nº 2, etc. y similares.

50 Cuando la composición nutricional de la presente invención se puede proporcionar como alimento y bebida, productos líquidos tales como bebidas y similares, productos lácteos tales como leche, bebidas lácteas, yogur y similares, productos de gelatina tales como bebidas de gelatina, gelatina y similares, productos sólidos tales como producto de goma, producto en polvo, producto granular, producto en láminas, producto en cápsulas, producto en

comprimidos, aperitivos, galletas, etc., y similares.

Los ejemplos de los materiales para alimentos y aditivos alimentarios que se pueden usar para formar la composición nutricional de la presente invención como alimentos y bebidas incluyen edulcorantes, colorantes, conservantes, estabilizantes espesantes, antioxidantes, formadores de color, blanqueadores, fungicidas, bases de goma, agentes amargantes, enzimas, agentes de brillo, acidulantes, condimentos, emulsionantes, agentes de mejora, agentes para producción, sabor, especias y similares.

Cuando la composición nutricional de la presente invención se proporciona como alimento y bebida, se puede emplear una forma de envase para una unidad de cantidad de ingestión. La "forma de envase para una unidad de cantidad de ingestión" se usa cuando la cantidad de alimento y bebida a ser ingerida por comida es determinada de antemano. Ejemplos de la misma incluyen un envase de una cantidad a ser ingerida de una vez utilizando un recipiente tal como un paquete, bolsa, frasco, caja y similares en el caso de bebidas, gomas, gelatina, yogur, galletas y similares, y un envase individual de una cantidad a ser ingerida de una vez usando un paquete, una bolsa y similares en el caso de alimentos en forma de gránulos, polvos, suspensiones y similares.

Particularmente, cuando los alimentos y bebidas son alimentos con objetivos de salud, tales como alimentos para usos específicos de salud, alimentos con funciones nutritivas y similares, alimentos de ayuda nutricional, otras comidas sanas y similares, se puede mencionar una forma en la que la composición de la presente invención se envasa en una cantidad unitaria para ser ingerida por comida, una forma en la que la composición de la presente invención se suspende o se disuelve para dar una bebida, que se envasa en un frasco, etc. para un solo consumo y similares.

La cantidad de la composición nutricional de la presente invención a ser ingerida al día se determina individualmente dependiendo de la edad, sexo, peso corporal, nivel de síntomas asociados con enfermedades renales, nivel de disminución de la función renal, condición de la comida y similares, de pacientes con enfermedades renales, y la composición nutricional de la presente invención se ingiere adecuadamente para proporcionar aproximadamente 50 kcal-2000 kcal para un adulto al día. La cantidad mencionada se ingiere preferiblemente en aproximadamente 1 a 3 porciones al día. Cuando la composición nutricional de la presente invención tiene la forma de un alimento o bebida en un envase de una unidad de cantidad de ingestión, la cantidad a ser ingerida de una vez como se ha determinado antes, se envasa individualmente. Puesto que la composición nutricional de la presente invención ejerce una pequeña carga sobre la función renal, se puede ingerir de modo continuo.

Particularmente, ya que los pacientes con enfermedades renales crónicas muestran desnutrición persistente, inflamación y similares, y tienen un alto riesgo de desarrollar simultáneamente arterioesclerosis, metabolismo lipídico anormal y similares, la composición nutricional de la presente invención se ingiere preferiblemente durante mucho tiempo hasta que mejoran los síntomas mencionados asociados con enfermedades renales.

La composición nutricional de la presente invención se puede producir mediante técnicas de formulación y técnicas de producción de alimentos convencionales.

La composición nutricional de la presente invención es útil como producto farmacéutico, alimento y bebida, etc. para la prevención o la mejora de la desnutrición asociada con las enfermedades renales. En los pacientes con enfermedades crónicas, tiende a aparecer la inhibición de la absorción de vitaminas liposolubles, vitamina B₁₂, calcio y hierro debido a la mala absorción. Los pacientes con enfermedades renales sufren fácilmente de escasez de proteínas, hierro y vitamina D, incluidos los pacientes con tratamiento de diálisis. La escasez de proteínas provoca desnutrición proteico-energética e hipoalbuminemia. Además, la escasez de hierro causa anemia hipoférrica, y la escasez de vitamina D causa osteomalacia y raquitismo.

La composición nutricional de la presente invención puede prevenir o mejorar eficazmente las enfermedades y síntomas mencionados antes previniendo o mejorando eficazmente dicha desnutrición asociada con enfermedades renales.

La composición nutricional de la presente invención es útil como producto farmacéutico, alimento y bebida, y similares, para la prevención o mejora de la inflamación asociada con enfermedades renales. Los ejemplos de la inflamación asociada con enfermedades renales incluyen síndromes de nefritis aguda tales como glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis postinfecciosa y similares; nefritis crónica tal como nefritis crónica, enfermedad glomerular de progresión lenta y similares; síndrome nefrítico; nefropatía diabética y similares. La composición nutricional de la presente invención puede prevenir o mejorar eficazmente tales afecciones inflamatorias y, por ejemplo, es particularmente eficaz para afecciones inflamatorias asociadas con enfermedades renales en las que la concentración de proteína C reactiva (CRP) en sangre no es inferior a 0,2 mg/dL, y similares.

La composición nutricional de la presente invención es útil como un producto farmacéutico, alimento y bebida, y similares, para la prevención o mejora de la arterioesclerosis asociada con enfermedades renales. Los ejemplos de la arterioesclerosis asociada con enfermedades renales incluyen ateroarterioesclerosis debida a insuficiencia renal, y el síntoma es particularmente problemático para pacientes con enfermedades renales que están en tratamiento por diálisis. La composición nutricional de la presente invención puede prevenir eficazmente la aparición de arterioesclerosis y puede mejorar eficazmente el síntoma.

La composición nutricional de la presente invención es útil como producto farmacéutico, alimento y bebida, y similares, para la prevención o mejora del metabolismo lipídico anormal asociado con enfermedades renales. En pacientes con insuficiencia renal crónica, particularmente pacientes que están bajo tratamiento por hemodiálisis, se ha encontrado el inicio de un metabolismo anormal de los lípidos, tal como colesterolemia LDL, colesterolemia de lipoproteína de hipo-alta densidad e hipertrigliceridemia. Además, en pacientes con enfermedades renales como el síndrome nefrítico y similares, aumenta la secreción de colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y es alto el riesgo de aparición de metabolismo anormal de los lípidos. Como resultado del inicio del metabolismo anormal de los lípidos, la producción de lipoperóxidos tales como el peróxido de colesterol LDL y similares aumenta, y es alto el riesgo de desarrollar aterosclerosis.

La composición nutricional de la presente invención puede suprimir eficazmente la aparición de un metabolismo lipídico anormal tal como un aumento del colesterol LDL en sangre asociado con enfermedades renales y similares, y es útil para la prevención o mejora del metabolismo lipídico anormal asociado con enfermedades renales.

Como se ha mencionado antes, puesto que la composición nutricional de la presente invención es útil para la prevención o mejora de la desnutrición, la inflamación, la arterioesclerosis y el metabolismo anormal de los lípidos asociados con enfermedades renales, es eficaz para prevenir la aparición del síndrome MIA en pacientes con enfermedades renales.

Por ejemplo, es particularmente eficaz para pacientes en diálisis que muestran una concentración de proteína C reactiva (CRP) en sangre de no menos de 0,2 mg/dL y una concentración de albúmina de no más de 3,5 g/dL, y similares. Por lo tanto, la ingestión de la composición nutricional de la presente invención es preferible para pacientes con enfermedades renales que muestran un signo de síndrome MIA tal como disminución del apetito, inflamación, metabolismo anormal de los lípidos y similares.

El oxígeno activo y el lipoperóxido liberados por la sangre se acumulan en el riñón. Por otra parte, en las enfermedades renales asociadas con la inflamación, el estrés oxidativo aumenta más por la exposición al oxígeno activo liberado por los macrófagos, los linfocitos y similares. Tal estrés oxidativo causa trastorno del tejido renal, oxida el colesterol LDL como se ha mencionado antes para producir lipoperóxido y aumenta el riesgo de aparición de aterosclerosis.

La composición nutricional de la presente invención es útil como producto farmacéutico, alimento y bebida, y similares, para la prevención o mejora de dicho estrés oxidativo asociado con enfermedades renales. Cuando la composición nutricional de la presente invención contiene vitamina C y vitamina E, que son antioxidantes, o selenio que tiene una acción antioxidante, muestra un efecto preventivo o de mejora particularmente bueno frente al estrés oxidativo.

Por otra parte, en pacientes diabéticos, se desarrolla a veces nefropatía diabética debido a la disminución de la función renal causada por el engrosamiento de los vasos sanguíneos renales, la lesión del endotelio vascular y similares, ya que la condición de hiperglucemia persiste durante un período prolongado. La composición nutricional de la presente invención es útil también como producto farmacéutico, alimento y bebida, y similares, para la prevención o mejora de dicha nefropatía diabética.

Particularmente, cuando se utiliza leucina o isoleucina como un aminoácido libre, y cuando se utiliza ácido eicosapentaenoico como un ácido graso ω -3, se puede usar preferiblemente la composición, ya que se encuentra una acción supresora de la elevación postprandial de los niveles de glucosa en sangre y un efecto de mejora de la resistencia a la insulina.

Aunque la cantidad suficiente para la prevención o mejora de los mencionados uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en desnutrición, inflamación, arterioesclerosis, metabolismo lipídico anormal y estrés oxidativo asociados con enfermedad renal, y la cantidad suficiente para la prevención o mejora de la nefropatía diabética varía dependiendo de la edad, el sexo, el peso corporal, el nivel de síntomas asociados con enfermedades renales o el nivel de nefropatía diabética, el grado de disminución de la función renal, la condición de las comidas del paciente y similares, la composición nutricional de la presente invención se ingiere para proporcionar aproximadamente 50 kcal-2000 kcal para un adulto al día.

Además, se puede proporcionar un envase comercial, que contiene cada una de las composiciones nutricionales mencionadas anteriormente, y un documento que describe que la composición nutricional puede o debe ser usada para la prevención o mejora de uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en desnutrición, inflamación, arterioesclerosis, metabolismo lipídico anormal y estrés oxidativo asociados con enfermedad renal, y un envase comercial que contiene cada una de las composiciones nutricionales mencionadas antes, y un documento que describe que la composición nutricional puede o debe ser usada para la prevención o mejora de la nefropatía diabética.

55 Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos.

Ejemplo 1. Bebida de gelatina para pacientes con enfermedades renales

5 Teniendo en cuenta el efecto nutricional óptimo para pacientes con enfermedades renales, se fabricó la composición nutritiva mostrada en la Tabla 1, y en base a ella, se preparó una bebida de gelatina como composición nutricional de la presente invención. Esto es, para dar la composición de la Tabla 1, se añadieron al agua cada componente y un espesante de polisacárido, y la mezcla se mezcló, se agitó, se emulsionó y se ajustó a pH 3,8 después de enfriar. Además, se esterilizó la composición calentando a 80 °C durante 10 minutos, se enfrió y se llenó en una bolsa.

Tabla 1

ingredientes		cantidad contenida/100 kcal	calorías %
proteína		2,50 g	10
	L-valina	0,29 g	
	L-leucina	0,48 g	
	L-iso-leucina	0,24 g	
	proteína de soja	1,50 g	
lípidos		3,35 g	30
	aceite de colza	1,29 g	
	aceite de ácido graso de cadena media	1,40 g	
	ácido eicosapentaenoico	0,66 g	
	relación ω -6/ ω -3	0,77	
	relación de ácido graso de cadena media	42	
carbohidrato dextrina + sacarosa		15,0 g	60
sodio		<60 mg	
potasio		<30 mg	
magnesio		26 mg	
calcio		<5 mg	
fósforo		<35 mg	
yodo		13 μ g	
hierro		1,2 mg	
cobre		0,12 mg	
manganeso		0,34 mg	
selenio		9 μ g	
zinc		1,8 mg	
cromo		2,5 μ g	
molibdeno		2,1 μ g	
vitamina A		22,5 μ g RE * 1	
	retinol	15 μ g	
	β -caroteno	90 μ g	
vitamina D		0,1 μ g	
vitamina E		2,75 mg α -TE * 2	
vitamina K		6,3 μ g	
vitamina B ₁		0,6 mg	
vitamina B ₂		0,36 mg	
vitamina B ₆		0,6 mg	
vitamina B ₁₂		0,5 μ g	
niacina		2,4 mg NE * 3	
ácido pantoténico		0,5 mg	
biotina		4,5 μ g	
ácido fólico		60 μ g	
vitamina C		15 mg	

* 1: equivalente de retinol

* 2: basado en α - tocoferol

* 3: equivalente de niacina

Ejemplo 2. Bebida láctea para pacientes con enfermedades renales asociadas con diabetes

5 Teniendo en cuenta el efecto nutricional óptimo para pacientes con enfermedades renales asociadas con diabetes, se fabricó la composición de nutrientes mostrada en la Tabla 2, en base a la cual se preparó una bebida láctea como la composición nutricional de la presente invención. Esto es, se añadieron cada componente y un emulsionante al
 10 agua para dar la composición de la Tabla 2, se mezclaron, y se realizó repetidamente una etapa de emulsión varias veces en una máquina emulsionante de alta presión bajo presurización de 500-1000 kg/cm² para dar una composición en emulsión. La composición en emulsión se llenó en una bolsa de aluminio mediante una máquina de llenado convencional y se esterilizó mediante una máquina de esterilización en retorta en las condiciones generales. La bebida láctea de este ejemplo contenía de forma estable todos los ingredientes un año más tarde, y la viscosidad a 25 °C era de 9 mPa .s.

Tabla 2

ingredientes		cantidad contenida/100 kcal	calorías %
proteína		2,50 g	10
	L-valina	0,29 g	
	L-leucina	0,48 g	
	L-isoleucina	0,24 g	
	L-histidina	0,30 g	
	proteína de soja	1,20 g	
lípidos		3,35 g	30
	aceite de colza	1,01 g	
	aceite de ácido graso de cadena media	1,40 g	
	ácido eicosapentaenoico	0,94 g	
	relación ω-6/ω-3	0,50	
	relación de ácido graso de cadena media	42	
carbohidrato dextrina + palatinosa		15,0 g	60
sodio		<60 mg	
potasio		<30 mg	
magnesio		26 mg	
calcio		<5 mg	
fósforo		<35 mg	
yodo		13 µg	
hierro		1,2 mg	
cobre		0,12 mg	
manganeso		0,34 mg	
selenio		9 µg	
zinc		1,8 mg	
cromo		2,5 µg	
molibdeno		2,1 µg	
vitamina A		22,5 µg RE * 1	
	retinol	15 µg	
	β-caroteno	90 µg	
vitamina D		0,1 µg	
vitamina E		2,75 mg α-TE * 2	
vitamina K		6,3 µg	
vitamina B ₁		0,6 mg	
vitamina B ₂		0,36 mg	
vitamina B ₆		0,6 mg	
vitamina B ₁₂		0,5 µg	
niacina		2,4 mg NE * 3	
ácido pantoténico		0,5 mg	
biotina		4,5 µg	
ácido fólico		60 µg	
vitamina C		15 mg	

* 1: equivalente de retinol

* 2: basado en α- tocoferol

* 3: equivalente de niacina

Ejemplo 3. Bebidas ácidas para pacientes con enfermedades renales que necesitan restricción de la ingesta de proteínas (Ejemplo comparativo)

5 Teniendo en cuenta el efecto nutricional óptimo para pacientes con enfermedades renales que necesitan restricción de la ingesta de proteínas, se fabricó la composición de nutrientes que se muestra en la Tabla 3, en base a la cual se preparó una bebida ácida como la composición nutricional de la presente invención. Es decir, se añadió al agua cada componente para dar la composición de la Tabla 3, se mezcló y se agitó y se ajustó a pH 3,8. Además, la mezcla se esterilizó calentando a 80 °C durante 10 minutos, se enfrió y se llenó en un frasco.

Tabla 3

ingredientes		cantidad contenida/100 kcal	Calorías %
proteína	L-valina	1,50 g	6
	L-leucina	0,29 g	
	L-isoleucina	0,48 g	
	proteína de soja	0,24 g	
lípidos		1,50 g	32
	aceite de colza	3,56 g	
	aceite de ácido graso de cadena media	2,95 g	
	ácido eicosapentaenoico	0,36 g	
	relación ω -6/ ω -3	0,25 g	
	relación de ácido graso de cadena media	5,50	10
carbohidrato dextrina + sacarosa		15,5 g	62
sodio		<60 mg	
potasio		<30 mg	
magnesio		26 mg	
calcio		<5 mg	
fósforo		<35 mg	
yodo		13 μ g	
hierro		1,2 mg	
cobre		0,12 mg	
manganeso		0,34 mg	
selenio		9 μ g	
zinc		1,8 mg	
cromo		2,5 μ g	
molibdeno		2,1 μ g	
vitamina A		22,5 μ g RE * 1	
	retinol	15 μ g	
	β -caroteno	90 μ g	
vitamina D		0,1 μ g	
vitamina E		2,75 mg α -TE * 2	
vitamina K		6,3 μ g	
vitamina B ₁		0,6 mg	
vitamina B ₂		0,36 mg	
vitamina B ₆		0,6 mg	
vitamina B ₁₂		0,5 μ g	
niacina		2,4 mg NE * 3	
ácido pantoténico		0,5 mg	
biotina		4,5 μ g	
ácido fólico		60 μ g	
vitamina C		15 mg	

* 1: equivalente de retinol

* 2: basado en α -tocoferol

* 3: equivalente de niacina

Ejemplo 4. Composición concentrada para pacientes con enfermedades renales.

Se obtuvo la composición de la misma manera que en el Ejemplo 1 mencionado anteriormente, excepto que se eliminaron las vitaminas, los minerales, los carbohidratos y el ácido graso de cadena media. La composición de este ejemplo es útil como un suplemento dietético y puede mostrar un efecto superior incluso por adición a un alimento líquido general.

Ejemplo experimental 1. Consideración de la relación en peso de contenido óptimo de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 en la inflamación derivada de la arterioesclerosis

Con respecto al ácido graso insaturado a ser utilizado como fuente de lípidos en la composición nutricional de la presente invención, se estudió la influencia de la relación en peso de contenido de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 sobre el efecto de prevención o mejora de la desnutrición, inflamación y similares, por el siguiente experimento. Esto es, se dividieron ratas SD machos de 6 semanas de edad en 4 grupos (cada grupo $n = 6$), y se alimentó cada grupo con una cantidad igual de un alimento que contenía un lípido que tenía la composición que se muestra en la Tabla 4, y materiales distintos del lípido de acuerdo con la alimentación de purificación estándar AIN93G (fabricada por CLEA Japan, Inc.) durante 2 semanas. Posteriormente, se extrajo la sangre de la vena yugular, y se cuantificaron la concentración de proteína C reactiva y la concentración de colesterol LDL en el plasma por un método convencional. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4

grupo animal	composición lipídica	ácido graso ω -6/ácido graso ω -3 (relación en peso)
1A	aceite de soja solo (control)	7,9
1B	CCT + aceite de soja: aceite de cártamo (9:5)	14,0
1C	CCT + aceite de soja	7,9
1D	CCT + aceite de soja: aceite de pescado (9:5) (contenido de ácido eicosapentaenoico = 186 mg/100 kcal)	1,6

Tabla 5

grupo animal	Aumento de peso corporal (g)	Proteína C reactiva (CRP) (μ g/mL)	Colesterol LDL (mg/dL)
1A	39,6 \pm 8,0	287 \pm 23 (100)	9 \pm 2
1B	18,0 \pm 9,9	352 \pm 21 (123)	593 \pm 124
1C	19,4 \pm 6,2	391 \pm 122 (136)	495 \pm 162
1D	26,9 \pm 7,3	289 \pm 62 (101)	206 \pm 48

El "CCT" de la Tabla 4 significa 4 % en peso de colesterol, 1 % en peso de ácido cólico y 0,5 % en peso de tiouracilo, y tiene una acción que induce la inflamación de los vasos sanguíneos similar a la arterioesclerosis. En la Tabla 5, 3 grupos de 1B, 1C y 1D que han ingerido alimento que contiene CCT mostraron un menor incremento en el peso corporal en comparación con el grupo control (1A); sin embargo, el grupo 1D mostró un mayor incremento en el peso corporal en comparación con el grupo 1B y el grupo 1C. La proteína C reactiva (CRP) que es el índice de inflamación aumentó a 123 % y 136 % en el grupo 1B que había ingerido un alimento que contenía CCT y un lípido en el que la relación en peso de contenido de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 era 14,0, y el grupo 1C que había ingerido una alimentación que contiene CCT y un lípido en el que la relación en peso de los ácidos grasos mencionados antes es 7,9, respectivamente, en base a un valor del grupo control (1A) de 100 %. Por contraste, en el grupo 1D que había ingerido un alimento que contiene un lípido en el que la relación en peso de contenido de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 es 1,6, dicho aumento en la proteína C reactiva fue suprimido hasta el mismo nivel que el valor del grupo control 1A.

Además, en cuanto al valor de colesterol LDL que es el índice de metabolismo anormal de los lípidos, tal como la hiperlipidemia, el grupo 1B y el grupo 1C mostraron un aumento notable; sin embargo, el grupo 1D mostró un aumento de aproximadamente la mitad del mostrado por el grupo 1B y el grupo 1C. En cuanto al valor de colesterol LDL, se encontró una diferencia significativa entre los grupos 1D y 1B, y los grupos 1D y 1C ($p < 0,05$).

De los resultados de los experimentos mencionados anteriormente, se encontró que se obtuvieron un efecto de mejora de la condición nutricional, un efecto supresor de la inflamación y un efecto de mejora del metabolismo anormal de los lípidos mediante la reducción de la relación en peso de contenido de ácido graso ω -6 a ácido graso

ω -3 a menos de 7,9, y posterior reducción a aproximadamente 1,6.

Cuando se realizó un ensayo similar utilizando lípidos en los que las relaciones en peso de contenido de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 fueron 0,5, 2,0, 3,0 y 5,5, se encontraron similarmente un buen efecto de mejora de la condición nutricional, efecto supresor de la inflamación y efecto de mejora del metabolismo anormal de los lípidos.

5 Ejemplo experimental 2. Consideración de la influencia del aminoácido libre en la inflamación derivada de la citocina inflamatoria

Es sabido que los pacientes en diálisis muestran un nivel sanguíneo más alto de interleucina (IL)-6, que es una citocina inflamatoria, que el individuo sano. Por lo tanto, se realizó el siguiente experimento para estudiar la influencia del aminoácido libre a ser utilizado en la presente invención sobre la inflamación derivada de IL-6. Esto es, se insertó una bomba osmótica (caudal de 240 μ L/día) por vía subcutánea en la porción media lumbar de la espalda de ratas SD machos de 6 semanas de edad, y se dividieron en 3 grupos (cada grupo n = 5). En la bomba osmótica del grupo 2A se llenó 1 % en peso de suero inactivado que contenía solución salina tamponada con fosfato (PBS) (disolvente), y en las bombas osmóticas del grupo 2B y grupo 2C se llenó IL-6 de tal manera que la dosis final fue de 400 μ g/día/kg de rata. Además, como se muestra en la Tabla 6, al grupo 2A y al grupo 2B se les dio a ingerir libremente un alimento obtenido mediante la adición de un 5 % en peso de proteína de soja al alimento de purificación estándar libre de proteínas AIN93G (fabricado por CLEA Japan, Inc.) y al grupo 2C se le dejó ingerir libremente un alimento obtenido mediante la adición posterior de 0,5 % en peso (0,13 g/100 kcal) de aminoácidos libres (valina: leucina: isoleucina = 1,2: 2: 1) ambos durante 1 semana.

El alimento dado a cada grupo fue corregido con almidón de maíz para alcanzar la misma ingestión de calorías para cada grupo. Posteriormente, se extrajo la sangre de la aorta abdominal bajo anestesia, y se cuantificó la concentración de proteína C reactiva en plasma por un método convencional. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 6

grupo animal	sustancia administrada	composición del alimento
2A	disolvente	alimento de purificación estándar +5 % en peso de proteína de soja
2B	IL-6	alimento de purificación estándar +5 % en peso de proteína de soja
2C	IL-6	alimento de purificación estándar +5 % en peso de proteína de soja + 0,5 % en peso de aminoácido de cadena ramificada

25 Tabla 7

grupo animal	concentración de proteína C reactiva (CRP) (μ g/mL)
2A	113 \pm 62,6
2B	559 \pm 88,8
2C	490 \pm 49,2

En el grupo 2B administrado con IL-6, la CRP, que es un índice de inflamación, aumentó hasta casi 5 veces la del grupo de control 2A. Sin embargo, el grupo 2C administrado con aminoácido libre mostró una supresión del 12,4 % en comparación con el grupo 2B. Se sugirió que se puede esperar un efecto profiláctico o de mejora eficaz sobre la inflamación incluso cuando la citocina inflamatoria está cargada desde el exterior sobre pacientes con enfermedades renales. Esto es, este experimento mostró la utilidad del uso combinado de aminoácido libre tal como aminoácido de cadena ramificada y similares, y una proteína de soja.

35 Ejemplo experimental 3. Consideración de la influencia de la relación en peso de contenido de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 y aminoácido libre y proteína de soja utilizada en la presente invención sobre la inflamación derivada de la arterioesclerosis asociada con enfermedades renales

Entonces, con respecto al ácido graso insaturado utilizado como fuente de lípidos en la composición nutricional de la presente invención, estudió la influencia de la relación en peso de contenido de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3, y aminoácido libre y proteína de soja utilizada en la presente invención sobre cada valor de índice de inflamación asociado con enfermedades renales. En este experimento, las ratas SD machos de 6 semanas de edad se sometieron a una cirugía simulada o a una operación para extraer 5/6 del riñón y, después de un período de recuperación de 1 semana, se dividieron en 3 grupos (cada grupo n = 7) que se muestran en la Tabla 8. Como una alimentación normal de rata para el grupo 3A, se utilizó un alimento obtenido mediante la eliminación de proteínas del alimento de purificación estándar AIN93G (fabricado por CLEA Japan, Inc.), añadiendo solamente proteína de

5 leche para alcanzar un contenido de proteína de 2,5 % en peso, y corrigiendo el alimento con almidón de maíz hasta una caloría igual a la de AIN93G que tiene un contenido de proteína del 20 % en peso. Como un producto nutricional R comercialmente disponible para pacientes con enfermedades renales que se administró al grupo 3B, se utilizó un alimento obtenido mezclando alimentos que tienen un contenido de proteína de 3,5 g y 1,0 g por 100 kcal a 2:3 para alcanzar un contenido de proteína de 2,5 g por 100 kcal, y liofilizando la mezcla. El producto nutricional R no contiene, como se muestra en la Tabla 9, una proteína de soja, aminoácido de cadena ramificada libre y similares, y la relación en peso de contenido de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 es 3,4. Como alimento para el grupo 3C, se utilizó la composición nutricional A de la presente invención como se muestra en la Tabla 9. Los alimentos para los grupos 3B y 3C contenían el CCT mencionado antes (colesterol: ácido cólico: tiouracilo = 8:2:1, 1,46 g) por 100 kcal del alimento de ensayo.

15 Después de mantener a cada grupo con la misma cantidad de alimento antes mencionado durante 2 semanas, se extrajo la sangre de la vena yugular y se cuantificaron por métodos convencionales la CRP (índice inflamatorio), la IL-6 y el recuento de leucocitos, el recuento de neutrófilos, que son elementos de sangre periférica y la relación albúmina/globulina (A/G) (índice de proteína sérica y similares) en el plasma. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 8

grupo animal	operación	contenido de alimento
3A	cirugía simulada	alimento general para ratas
3B	eliminación de 5/6 de riñón	producto nutricional R con adición de CCT
3C	eliminación de 5/6 de riñón	composición nutricional A de la presente invención con adición de CCT

Tabla 9

ingrediente	contenido/100 kcal	
	producto nutricional R	composición nutricional A de la presente invención
proteína (g)	2,5	2,5
proteína de leche (g)	2,5	-
proteína de soja (g)	-	1,5
L-valina (g)	-	0,29
L-leucina (g)	-	0,48
L-iso-leucina (g)	-	0,24
grasa (g)	2,8	3,35
ácido graso ω -6/ácido graso ω -3 (relación en peso)	3,4	0,77
carbohidrato (g)	15,9	15

20 Tabla 10

elemento cuantificado	grupo animal		
	3A	3B	3C
CRP (μ g/mL)	99 \pm 18	489 \pm 198,95	256 \pm 101
IL-6 (pg/mL)	4 \pm 4	54 \pm 76	18 \pm 19
recuento de leucocitos ($10^2/\mu$ L)	92 \pm 37	139 \pm 37	120,97 \pm 42
recuento de neutrófilos ($10^2/g$ L)	12 \pm 7	62 \pm 19	36 \pm 17
relación A/G	0,91 \pm 0,08	0,68 \pm 0,13	0,78 \pm 0,1496

En la Tabla 10, cuando se añadió CCT al alimento general en adición a la nefrectomía, el grupo 3B que había ingerido un producto nutricional R comercialmente disponible para pacientes con enfermedades renales mostró un aumento notable en la proteína C reactiva (CRP) (índice de inflamación), IL-6 (citocina inflamatoria), recuento de

leucocitos y recuento de neutrófilos. Sin embargo, el grupo 3C que había ingerido la composición nutricional A de la presente invención mostró supresión de tal aumento en los valores de todos los elementos. Particularmente, la cantidad disminuida de CRP fue tan alta como 233 $\mu\text{g/mL}$, y se encontró un efecto que excede el efecto añadido de la cantidad disminuida (102 $\mu\text{g/mL}$) de CRP encontrado al cambiar la relación en peso de contenido de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3 de 7,9 a 1,6 en el Ejemplo Experimental 1, y se consideró que se había obtenido la cantidad disminuida (69 $\mu\text{g/ml}$) de CRP encontrada mediante la adición de aminoácido de cadena ramificada libre a la proteína de soja en el Ejemplo Experimental 2. Además, en cuanto a la relación A/G, que es uno de los índices de condición nutricional, el grupo 3B mostró una disminución significativa en comparación con el grupo de cirugía simulada (grupo 3A) libre de ingestión de CCT ($p < 0,05$), mientras que el grupo 3C mostró supresión de tal disminución. Este experimento ha sugerido que la relación en peso de contenido de ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3, y la adición de aminoácido libre y proteína de soja utilizadas en la presente invención ejercen una influencia importante en la prevención o mejora de la inflamación en pacientes con enfermedades renales asociadas con inflamación.

Aplicabilidad industrial

Como se ha mencionado en detalle anteriormente, la presente invención puede prevenir o mejorar eficazmente la desnutrición, la inflamación, la arterioesclerosis, el metabolismo anormal de los lípidos, el estrés oxidativo y similares, asociados con enfermedades renales en pacientes con enfermedades renales, y también proporciona una composición nutricional útil para prevención o mejora de la nefropatía diabética. Además, la presente invención proporciona una composición nutricional que es altamente segura y que se puede usar de modo continuo como un alimento para suplemento nutricional para pacientes con enfermedades renales, que muestran una función renal disminuida.

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutricional que comprende una proteína o péptido, y uno o más tipos de aminoácidos libres seleccionados del grupo que consiste en valina, leucina, isoleucina e histidina, y:
 - 5 (a) un lípido que comprende ácido graso ω -3 y ácido graso ω -6 en una relación en peso (ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3) de 0,5-3; y
 - (b) una proteína de soja o un hidrolizado de la misma, en donde el contenido de la proteína o péptido en una fuente de nitrógeno por 100 kcal de la composición no es superior a 3,5 g, y el contenido de la proteína de soja o un hidrolizado de la misma en la proteína o péptido es de 20 % en peso-100 % en peso.
- 10 2. La composición nutricional según la reivindicación 1, en donde los uno o más tipos de aminoácidos libres seleccionados del grupo que consiste en valina, leucina, isoleucina e histidina están contenidos en una proporción de 0,1 g-10 g por 100 kcal de la composición.
- 15 3. La composición nutricional según la reivindicación 1, en donde el ácido graso ω -3 es uno o más tipos de ácido graso seleccionado del grupo que consiste en ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.
4. La composición nutricional según la reivindicación 1, en donde el ácido graso ω -6 es uno o más tipos de ácido graso seleccionado del grupo que consiste en ácido linoleico, ácido γ -linolénico, ácido estearidónico y ácido araquidónico.
5. La composición nutricional según la reivindicación 1, que comprende un lípido que comprende 10 % en peso-65 % en peso de aceite de ácido graso de cadena media.
- 20 6. La composición nutricional según la reivindicación 1, que comprende 5 mg-150 mg de vitamina C y/o no menos de 1 mg de vitamina E, por 100 kcal de la composición.
7. La composición nutricional según la reivindicación 1, que comprende 2,5 μ g-45 μ g de selenio y 1 mg-9 mg de zinc, por 100 kcal de la composición.
- 25 8. La composición nutricional según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de un paciente con una enfermedad renal.
9. La composición nutricional según la reivindicación 8, para uso en la prevención o mejora de:
 - desnutrición asociada con enfermedad renal;
 - inflamación asociada con enfermedad renal;
 - arterioesclerosis asociada con enfermedades renales;
 - 30 metabolismo lipídico asociado con enfermedad renal;
 - estrés oxidativo asociado con enfermedad renal; o
 - nefropatía diabética.
10. Uso de una proteína o péptido, y uno o más tipos de aminoácidos libres seleccionados del grupo que consiste en valina, leucina, isoleucina e histidina, y (a) un lípido que comprende ácido graso ω -3 y ácido graso ω -6 en una
 - 35 relación en peso (ácido graso ω -6 a ácido graso ω -3) de 0,5-3; y (b) una proteína de soja o un hidrolizado de la misma, en donde el contenido de la proteína o péptido en una fuente de nitrógeno por 100 kcal del agente no es superior a 3,5 g, y el contenido de la proteína de soja o un hidrolizado de la misma en la proteína o péptido es de 20 % en peso-100 % en peso; en la fabricación de un agente para la prevención o mejora de uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en desnutrición, inflamación, arterioesclerosis, metabolismo lipídico anormal y
 - 40 estrés oxidativo, asociados con enfermedad renal, o para la prevención o mejora de la nefropatía diabética.