



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 26 280 T2 2004.09.02**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 914 111 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 26 280.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/06897**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 921 367.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/039749**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.04.1997**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **30.10.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.05.1999**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **19.11.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.09.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/20**  
**A61P 3/04**

(30) Unionspriorität:

<b>635179</b>	<b>25.04.1996</b>	<b>US</b>
<b>842454</b>	<b>24.04.1997</b>	<b>US</b>

(73) Patentinhaber:

**Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US**

(74) Vertreter:

**Schieber und Kollegen, 80469 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**ABBRUZZESE, Chandler, Bonnie, Dublin, US;  
McCAMISH, Anthony, Mark, Worthington, US;  
COPE, Oliver, Frederick, Worthington, US;  
DEMICHELE, Joseph, Stephen, Dublin, US**

(54) Bezeichnung: **VORBEUGUNG UND BEHANDLUNG VON KACHEXIE UND ANOREXIE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verfahren und Ernährungszusammensetzungen für die Prävention und die Behandlung von Krebs-Kachexie und Anorexie. In der Praxis der vorliegenden Erfindung werden Patienten enteral  $\omega$ -3-Fettsäuren verabreicht, einschließlich aber nicht beschränkt auf Alpha-Linolensäure (18: 3  $\omega$ -3), Stearidonsäure (18: 4  $\omega$ -3), Eikosapentaensäure (20: 5  $\omega$ -3), Docosapentaensäure (22: 5  $\omega$ -3) und Docosahexaensäure (22: 6  $\omega$ -3), in Kombination mit Antioxidantien, einschließlich Beta-Karotin, Vitamin C, Vitamin-E, Selen oder Mischungen davon; eine Quelle an Amino-Stickstoff mit hohem Gehalt an verzweigt-kettigen Aminosäuren, wie zum Beispiel Valin, Leucin und Isoleucin und mit oder ohne reduziertem Gehalt an Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan.

## Hintergrund

[0002] Kachexie ist ein Syndrom, das gekennzeichnet ist durch Anorexie, Gewichtsverlust, frühzeitige Sättigung, Asthenie, Verlust von magerer Körpermasse und multipler Organ-Dysfunktion. Die Mehrheit an Patienten mit Krebs, deren Krankheit zu einer metastasierenden Krankheit fortschreitet, entwickeln eine Kachexie während des Behandlungsprogrammes, und die Kachexie trägt zu ihrem Tod bei. Die Häufigkeit von Gewichtsverlust bei Krebspatienten liegt im Bereich von 40% für Patienten mit Brustkrebs, akuter myelozytischer Leukämie und Sarkom, bis hin zu mehr als 80% bei Patienten mit Karzinomen des Pankreas und des Magens. Ungefähr 60% der Patienten mit Karzinomen der Lunge, des Kolons oder der Prostata haben vor dem Beginn der Chemotherapie einen Gewichtsverlust erfahren. Obwohl die Beziehung zwischen Mangelernährung vor der Behandlung (Gewichtsverlust) und einem nachteiligen Ausgang gesichert ist, wurde kein gleichbleibender Zusammenhang gezeigt zwischen der Entwicklung von Kachexie und der Tumorgroße, dem Krankheitsstadium und dem Typ oder der Dauer der Malignität. Die Entwicklung von Kachexie in den Krebspatienten ist nicht einfach begründet durch einen erhöhten Energieverbrauch durch den Wirt oder durch den Tumor. Die maligne Kachexie steht teilweise in Zusammenhang mit einer reduzierten Kalorienaufnahme.

[0003] Die Krebskachexie ist nicht einfach eine lokale Wirkung des Tumors. Änderungen im Protein-, Fett- und Kohlenhydratmetabolismus kommen häufig vor. Beispielsweise schließen Abnormalitäten im Kohlenhydratmetabolismus erhöhte Raten des Gesamtglukoseumsatzes ein, erhöhte hepatische Glukoneogenese, Glukoseintoleranz und erhöhte Glukosespiegel. Eine erhöhte Lipolyse, einen erhöhten Umsatz an freien Fettsäuren und Glycerol, eine Hyperlipidämie und eine reduzierte Lipoproteinlipaseaktivität werden häufig bemerkt. Der Gewichtsverlust, der mit der Krebskachexie in Zusammenhang steht, wird nicht nur durch eine Reduktion in den Körperfettspeichern, sondern auch durch eine Reduktion in der Gesamtkörper-Proteinmasse bewirkt, mit einem extensiven Skelett-Muskelschwund. Ein erhöhter Proteinumsatz und eine gering regulierte Aminosäure-Oxidation kann auch wichtig sein. Die Anwesenheit von Wirt-abgeleiteten Faktoren, die als Antwort auf den Krebs produziert werden, wurden als ursächliche Stoffe der Kachexie in Zusammenhang gebracht, zum Beispiel Tumor-Nekrosefaktor- $\alpha$  (TNF) oder Kachectin, Interleukin-1 (IL-1), IL-6, Gamma-Interferon (IFN) und Prostaglandine (PGs) (zum Beispiel PGE<sub>2</sub>).

[0004] Die Anorexie, mit einer fortschreitenden Erschöpfung von Körperspeichern, was zu dem kachektischen Stadium führt, wird in 50% der Krebs-tragenden Patienten beobachtet. Verschiedene Mechanismen, die vorgeschlagen wurden, um die Pathogenese der Anorexie zu erklären, schließen folgende ein: (i) eine erhöhte Produktion von Zytokinen, wie zum Beispiel TNF und IL-1 und (ii) eine erhöhte serotonerge Aktivität innerhalb des Zentralnervensystems sekundär zu einer verstärkten Verfügbarkeit seines Vorläufers, Tryptophan, für das Gehirn. Dickerson, J. W. T. Et al., 1976, J. Neurochem 27: 1245–1247 haben vorgeschlagen, dass Diäten ausgewählt werden sollten, um das Verhältnis von Plasma-Tryptophan zu der Summe von neutralen Aminosäuren konstant zu halten. Cangiano, C., et al., 1994, Anticancer Res. 14: 1451–1456 hat ebenfalls offenbart, dass eine nahe Verwandtschaft zwischen der freien Plasma-Tryptophan-Konzentration und der Anorexie in Krebspatienten die Aktivität des serotonergen Systems in der Pathogenese der Krebsanorexie stützt.

[0005] Krebs ist primär gekennzeichnet durch einen Anstieg in der Anzahl von abnormalen Zellen, die von einem gegebenen normalen Gewebe abgeleitet sind, der Invasion in angrenzendes Gewebe durch diese abnormalen Zellen, und lymphatische oder durch Blut übertragene Verteilung von malignen Zellen in regionale Lymphknoten und in abgelegene metastatische Stellen. Klinische Daten und molekular-biologische Studien zeigen, dass Krebs ein vielschrittiger Prozess ist, der mit geringeren präneoplastischen Änderungen beginnt, welche unter bestimmten Bedingungen zu Neoplasie verursachenden metabolischen Effekten, wie zum Beispiel Kachexie, fortschreiten können.

[0006] Tumorzellen unterscheiden sich von normalen Zellen in ihrem Fett-Metabolismus darin, dass Tumorzellen kurzkettige und mittelkettige Fettsäuren wenig verbrauchen. Beispielsweise hatten Tumor-tragende Mäuse, denen eine Diät gefüttert wurde, die reich an mittelkettigen Triglyceriden war, einen geringeren Gewichtsverlust mit einer merklichen Reduktion in der Tumorgroße, verglichen mit Tieren, denen langkettige Triglyceride gefüttert wurden. Desweiteren wurde von Problemen berichtet mit der Verwendung von hohen Spie-

geln an mittelkettigen Triglyceriden, und die Verwendung von strukturierten Lipiden wurde in einigen kompletten parenteralen Ernährungsformulæ vorgeschlagen. Desweiteren liefern diese strukturierten Lipide nicht denselben Nutzen, wenn sie enteral verabreicht werden. U.S. Patentnummern 4,906,664 und 5,081,105 offenbaren die Verwendung von bestimmten strukturierten Lipiden bei der Behandlung von Krebs. Es wurden auch Zubereitungen für die enterale Ernährung in onkologischen Patienten benutzt, die variierende Verhältnisse von  $\omega$ -6 zu  $\omega$ -3 (2,1 : 1 bis 3,0 : 1) einschließen. Jedoch verwendeten diese Zubereitungen proportional größere Mengen an  $\omega$ -6 gegenüber  $\omega$ -3 Fettsäuren. Desweiteren schlossen diese Zubereitungen keine zusätzlichen Mengen an verzweigtkettigen Aminosäuren und Antioxidanzien ein, wie in der vorliegenden Erfindung bekanntgemacht. Die Verwendung der Poly-ungesättigten Fettsäure Eikosapentaensäure wird vorgeschlagen für die Behandlung von Kachexie durch Hemmen der lipolytischen Aktivität von lipolytischen Wirkstoffen in Körperflüssigkeiten und der Aktivität des Enzyms Guanidino-Benzoatase. Siehe Tisdale, M. J. Und Beck, A., U.S. Patentnummer 5,457,130, herausgegeben am 10. Oktober 1995; und Tisdale, et al., Cancer Research 50: 5022–5026 (August 1990). Jedoch war das Produkt, das von Tisdale gelehrt wurde, in einer festen Dosierform, was von einem bereits kranken Patienten erforderte, 12 bis 16 Kapseln pro Tag zu schlucken. Dieses Verfahren hatte ernstliche Nachteile, einschließlich der Schwierigkeit beim Schlucken, Aufstoßen und einen schlechten Geruch.

[0007] Daher bleibt die Prävention und/oder die Behandlung von Kachexie und Anorexie ein frustrierendes Problem. Sowohl Tiers als auch Menschenstudien schlagen vor, dass eine Ernährungsunterstützung in großem Maße unwirksam ist beim Wiederauffüllen von Körpermasse in dem Krebs-tragenden Wirt. Randomisierte Versuche, die die Nützlichkeit einer totalen parenteralen Ernährungs-(TPN)-Unterstützung erforschen als einen Zusatz zu der zytotoxischen antineoplastischen Therapie, haben eine geringe Verbesserung in den Behandlungsergebnissen gezeigt. Siehe zum Beispiel Brennan, M. F., und Burt, M. E., 1981, Cancer Treatments Report 65 (Ergänzung 5): 67–68. Dies schlägt zusammen mit einer klaren Demonstration, dass TPN das Tumorstadium in Tieren stimulieren kann, vor, dass die routinemäßige Verwendung von TPN bei der Krebsbehandlung nicht gerechtfertigt ist. Kisner, D. L., 1981, Cancer Treatment Reports 65 (Ergänzung 5): 1– 2.

[0008] Biologische Wege und biologische Wirkungen von langkettigen Fettsäuren werden in U.S. Patent 5,223,285 von DeMichele, et al., diskutiert, dessen Gesamtheit hierin durch die Bezugnahme eingeschlossen ist.

[0009] Ebenfalls von Interesse ist U.S. Patent 5,444,054 von Garleb, et al., und ein verwandtes U.S. Patent (erteilte Anmeldung Serien-Nummer 08/221,349). Diese Dokumente beschreiben Zusammensetzungen und Verfahren, die bei der Behandlung der Colitis Ulcerosa nützlich sind. Solche Zusammensetzungen schließen eine Proteinquelle ein, welche intakt sein kann, oder hydrolysierte Proteine von hohem biologischem Wert (Spalte 21); ein unverdauliches Oligosaccharid, wie zum Beispiel Fructooligosaccharid; und eine Lipid-Mischung, die ein relativ hohes Maß an Eikosapentaensäure enthält, was zu einem relativ hohen  $\omega$ -3 zu  $\omega$ -6 Fettsäureverhältnis führt.

### Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Die Verfahren der Erfindung umfassen im Allgemeinen das Hemmen von metabolischen und Cytokin-assoziierten Merkmalen von Krebs-Kachexie in einem Individuum durch Verabreichen einer Ernährungszusammensetzung, die eine wirksame Menge an  $\omega$ -3 Fettsäuren umfasst, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Alpha-Linolensäure, Stearidonsäure, Eikosapentaensäure, Docosapentaensäure und Docosaheptaensäure, alleine oder in Kombination miteinander. Die Erfindung betrifft ebenfalls das Verabreichen einer Ernährungszusammensetzung, die wirksame Mengen verzweigtkettiger Aminosäuren, Valin, Leucin, Isoleucin oder Mischungen davon umfasst, und mit oder ohne eine reduzierte Menge an Tryptophan und Hydroxytryptophan.

[0011] In einem Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren bereit zum Verhindern des Beginns der Krebskachexie und/oder Anorexie oder zum Behandeln von existierender Krebskachexie und/oder Anorexie in einem Menschen, das die enterale Verabreichung an den Menschen von mindestens folgendem umfasst:

- (a) einer Ölmischung, die  $\omega$ -6 Fettsäuren und mindestens 450 mg von  $\omega$ -3 Fettsäuren enthält, wobei das Gewichtsverhältnis von  $\omega$ -6 Fettsäuren zu  $\omega$ -3 Fettsäuren von 0,1 bis 1,0 ist; und
- (b) einer Quelle an Amino-Stickstoff, worin 15 Gewichtsprozent bis 50 Gewichtsprozent der Aminosäuren dieser Quelle an Amino-Stickstoff verzweigtkettige Aminosäuren sind; und
- (c) einer Antioxidans-Komponente, die aus mindestens einem Nährstoff besteht, der gewählt ist aus Beta-Karotin, Vitamin-C, Vitamin-E, Selen oder Mischungen davon.

[0012] Diese Komponenten können in einer einzelnen Zusammensetzung oder in getrennten Vehikeln verabreicht werden. Vorzugsweise werden 15% bis 25% des Amino-Stickstoffs durch verzweigtkettige Aminosäuren bereitgestellt; am meisten bevorzugt 20%. Es ist ebenfalls bevorzugt, dass die Quelle an Amino-Stickstoff Tryptophan bereitstellt in einer Menge von weniger als ungefähr 5,0 Gewichtsprozent der Gesamtmenge der Ami-

nosäuren von dieser Quelle an Amino-Stickstoff; noch bevorzugter in einer Höhe von weniger als 3 Gewichtsprozent.

[0013] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung eine flüssige Ernährungszusammensetzung bereit, die pro Liter folgendes umfasst:

- (a) mindestens 0,45 gm (450 mg) von  $\omega$ -3 Fettsäuren und worin das Gewichtsverhältnis von  $\omega$ -6 Fettsäuren zu  $\omega$ -3 Fettsäuren von 0,1 bis 1,0 ist;
- (b) mindestens 50 g einer Quelle an Amino-Stickstoff, worin 15 bis 50 Gewichtsprozent des Amino-Stickstoffs verzweigt-kettige Aminosäuren sind und worin Tryptophan in einer Menge anwesend ist, die geringer ist als ungefähr 5,0 Gewichtsprozent des Gesamt-Amino-Stickstoffs; und
- (c) mindestens 1 g eines Antioxidans-Systems, das Beta-Karotin, Vitamin-C, Vitamin-E und Selen umfasst.

[0014] Im Allgemeinen stellen solche Zusammensetzungen viel höhere Gehalte an  $\omega$ -3 Fettsäuren bereit: vorzugsweise von 1,0 g bis 100 g pro Liter; noch bevorzugter von ungefähr 5,0 g bis ungefähr 10 g pro Liter. In ähnlicher Weise ist es bevorzugt, dass 15 bis 25 Gewichtsprozent (typischerweise ungefähr 20%) der Quelle an amino-Stickstoff verzweigt-kettige Aminosäuren sind.

[0015] Die verschiedenen Verwendungen gemäß der vorliegenden Erfindung können erzielt werden durch Zuführen einer einzigen Zusammensetzung, die all die Komponenten der Erfindung enthält ( $\omega$ -6 zu  $\omega$ -3 Öl, verzweigt-kettige Aminosäuren und ein Antioxidans-System) oder jede Komponente kann individuell zugeführt werden. Desweiteren können diese Verwendungen erzielt werden durch den Verzehr von Pillen oder Kapseln, welche die Elemente der beanspruchten Erfindung enthalten. In einer Ausführungsform der Erfindung ist eine flüssige Ernährungsformulierung beabsichtigt, welche all die Elemente der Erfindung enthält, außer der verzweigt-kettigen Aminosäuren, welche in Form einer Pille oder einer Tablette verzehrt werden können.

[0016] In wiederum einer anderen Neben-Ausführungsform der Erfindung enthält ein flüssiges Ernährungsprodukt all die Elemente der Zusammensetzung, worin die verzweigt-kettigen Aminosäuren innerhalb der Flüssigkeit in der Form von Mikrokapseln dispergiert sind. Diese Verabreichung der verzweigt-kettigen Aminosäuren in der Form von Kapseln, Tabletten, Pillen und/oder Mikrokapseln ist vorteilhaft, da die organoleptischen oder Geschmacks-Eigenschaften der Aminosäuren sehr unangenehm sind.

[0017] Im Gegensatz zum Stand der Technik ist die Ernährungszusammensetzung der vorliegenden Erfindung nicht begrenzt auf die Korrektur des Metabolismus von nur einer Nährstoffklasse zu einem Zeitpunkt, wie zum Beispiel Lipide oder Aminosäuren. Stattdessen umfasst eine bevorzugte Multi-Nährstoff-Ernährungszusammensetzung eine balancierte Formulierung, die  $\omega$ -3 Fettsäuren, Antioxidanzien, verzweigt-kettige Aminosäuren enthält, und die mit oder ohne einen reduzierten Gehalt an Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan ist. Eine solche Zusammensetzung kann eine starke Hemmung der Kachexie und Anorexie zeigen, die mit einer Vielzahl von verschiedenen Krebsarten (Krankheitsstadien) assoziiert ist.

[0018] Die Beispiele, die unten gezeigt werden, stellen die Verwendung gemäß den Verfahren der Erfindung beispielhaft dar, von  $\omega$ -3 Fettsäuren, Antioxidanzien, verzweigt-kettigen Aminosäuren mit oder ohne einen reduzierten Gehalt an Tryptophan in der Ernährungstherapie von Kachexie und Anorexie in menschlichen Patienten, die an verschiedenen Krebsarten leiden, einschließlich Leber-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Gastrointestinal- und Pankreas-Krebs.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0019] „Kachexie“ bezieht sich auf ein Stadium von allgemeiner erkrankter Gesundheit und Mangelernährung. Sie ist oft assoziiert mit und induziert durch einen malignen Krebs und sie ist gekennzeichnet durch den Verlust von Appetit, den Verlust von Körpermasse, insbesondere magerer Körpermasse, und Muskelschwund.

[0020] „Anorexie“ bezieht sich einfach auf den Verlust von Appetit, entweder herbeigeführt durch medizinische oder psychologische Faktoren. Die Anorexie ist oft in naher Verwandtschaft mit und führt allgemein zu der Kachexie, welche in Patienten mit fortgeschrittenem Krebs beobachtet wird.

[0021] „Fettsäuren“ bezieht sich auf eine Familie von Carbonsäuren, die eine Kohlenwasserstoffkette haben, im Allgemeinen von 12 bis 24 Kohlenstoffe lang. Wenn ungesättigt (mit einer Doppelbindung) in zumindest einem Punkt in der Kohlenwasserstoffkette, sind solche Fettsäuren bezeichnet durch die Position der ersten Doppelbindung.  $\omega$ -3 Fettsäuren haben eine erste Doppelbindung an dem dritten Kohlenstoff von dem Methyl-Ende der Kette; und sie schließen ein: Alpha-Linolensäure, Stearidonsäure, Eikosapentaensäure („EPA“), Docosapentaensäure und Docosahexaensäure („DHA“) und dergleichen.  $\omega$ -6 Fettsäuren haben eine erste Doppelbindung an dem sechsten Kohlenstoff von dem Methyl-Ende der Kette; und sie schließen ein: Linolsäure, Gamma-Linolensäure und Arachidonsäure („AA“). Das Verhältnis von  $\omega$ -6 Fettsäuren zu  $\omega$ -3 Fettsäuren ist einfach das Verhältnis der Gesamtmengen (üblicherweise ausgedrückt als Gewicht) von jedem Typ.

[0022] Verzweigt-kettige Aminosäuren sind Aminosäuren, welche eine Gabel oder Verzweigung in der Seitenkette haben. Diese schließen primär diejenigen ein, welche eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verzweigung haben, d. h. Valin, Leucin und Isoleucin; aber sie können auch andere Typen von Verzweigungen haben.

[0023] „Ernährungsmatrix“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Verabreichungsvehikel, welches Fette, Amino-Stickstoff und Kohlenhydrate enthält und einige oder die gesamte Ernährungsunterstützung für einen Patienten in den erforderlichen täglichen Mengen bereitstellt. Oft wird eine Ernährungsmatrix Vitamine, Mineralien, Spurenmineralien und dergleichen enthalten, um eine ausgewogene Ernährung bereitzustellen.

[0024] „Cytokine“, wie hierin verwendet, beziehen sich auf die ursächlichen Wirkstoffe der Kachexie in dem Krebspatienten, produziert durch das Individuum als Antwort auf die Anwesenheit von Krebs und schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf: Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) oder Cachectin, Interleukin-1 (IL-1), IL-6 und Gamma-Interferon (IFN). TNF wird durch die Makrophagen als Antwort auf nicht-spezifische Stimuli produziert, einschließlich Krebs, Infektion, Trauma und Stress. Der Wirkungsmechanismus in der Krebskachexie ist eine Immunantwort auf den Tumor, mit der Produktion von Cytokinen, welche nicht nur die Tumorlyse vermitteln, sondern auch die metabolischen Veränderungen, welche in der Krebskachexie gesehen werden, durch spezifische TNF-Rezeptoren und/oder durch die Induktion von anderen Cytokin-Rezeptoren.

[0025] Während es nicht beabsichtigt ist, die Erfindung auf irgendeine spezielle Theorie der Ausführung einzuschränken, beschreiben die Anmelder unten einen wahrscheinlichen Mechanismus. Eine Wirkungsart der Cytokine wird vermittelt via Interaktionen mit Rezeptoren auf der Plasma-Membran. Dies wird typischerweise definiert als ein „Signal-Transduktions-Ereignis“. Im Allgemeinen besteht ein Cytokin-Rezeptor aus einer extrazellulären Domain, einer Transmembran-Region, die die Phospholipid-Doppelschicht der Plasma-Membran überspannt und einer intra-zellulären Domain, welche entweder enzymatische Aktivität besitzt oder die anderen Moleküle bindet, sodass ein Signal innerhalb der Zelle übermittelt wird, als Antwort auf die Cytokin-Ligand-Interaktion. Die Signal-Transduktions-Mechanismen schließen second messenger ein, einschließlich Phospholipasen, Adenylatzyklase und zyklisches AMP, Inositol-Phosphate, Diacylglycerole und Protein-Kinase-C. Speziell erzeugt die Phospholipase A2 Arachidonsäure, einen Vorläufer der Dienprostaglandine, Thromboxane, Prostacyclin und Leukotriene der 4 Serie.

[0026] Cytokine, wie zum Beispiel TNF und IL-1, stimulieren die Produktion von Arachidonsäure-Metaboliten, welche wichtig sind für ihre entzündlichen und Gewebe-zerstörenden Wirkungen, und die verantwortlich sind für die Immunsuppression im allgemeinen und bei der Verschlimmerung einiger paraneoplastischer Zustände, einschließlich metabolischer Veränderungen, welche bei der Krebskachexie gesehen werden.

[0027] Die Erfindung basiert teilweise auf einem Verfahren zur Hemmung der Signal-Transduktion und der Cytokin-Aktivität unter Verwendung von Ernährungszusammensetzungen, die hohe Gehalte an  $\omega$ -3 Fettsäuren umfassen, insbesondere der langkettigen (d. h. 20 oder mehr Kohlenstoffe)  $\omega$ -3 Fettsäuren Eicosapentensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA).

[0028] Während die Verabreichung von EPA und DHA in einer Reduktion von Arachidonsäure in den Membran-Phospholipiden resultiert, vermindert ein solcher Effekt nicht nur die Versorgung mit Arachidonsäure als einem Vorläufer für die Dien-Eicosanoide, sondern inhibiert auch deren Produktion durch eine kompetitive Hemmung durch EPA. Die Cyclooxygenase und Lipoxygenase-Metaboliten von EPA haben eine abgeschwächte Wirksamkeit. Desweiteren können  $\omega$ -3 Fettsäuren, Alpha-Linolensäure und Stearidonsäure durch eine Verlängerung/Entsättigung zu EPA umgewandelt werden; und in ähnlicher Weise kann DHA retro-konvertiert werden zu EPA. Somit umfassen die Verfahren der Erfindung Verfahren zur Hemmung der Cytokin-Aktivität (d. h. TNF, IL-1) und der Krebskachexie durch Eingreifen in die Signal-Transduktion an dem Rezeptorlevel und durch Hemmen des Arachidonsäure-Metabolismus.

[0029] Die Inkorporation von  $\omega$ -3 Fettsäuren in Membran-Phospholipide verändert nicht nur die Aktivität der Membran-assoziierten Enzyme (d. h. Phospholipase A2), sondern verändert auch die Balance zwischen am Aufbau beteiligten gesättigten und ungesättigten Fettsäuren und die Regulation der Membran-Fluidität, erleichtert den Transport von Anti-Krebs-Arzneimitteln in die Krebszellen und steigert so die Effizienz der Arzneimittel. Alberts, A. W., et al., 1978, Biochim. Biophys. Acta 509: 239–250. Zusätzlich resultiert die Inhibition des Arachidonsäure-Metabolismus in der Prävention und/oder der Umkehrung der Immun-Suppression durch Verminderung der Produktion von Prostaglandinen und Leukotrienen (PGE2 und LTB4), welche immunsuppressiv sind. Die Erfindung stellt ebenfalls eine Verwendung zur Reduktion der Konzentration von Gehirn-Tryptophan und Serotonin bereit, um einer frühzeitigen Sättigung und der Krebskachexie und/oder Anorexie in einem Krebspatienten vorzubeugen oder sie zu verhindern, in welchem die Vorbeugung und Behandlung der Krebsanorexie gewünscht wird, durch Verabreichung von wirksamen Mengen von verzweigt-kettigen Aminosäuren, Valin, Leucin, Isoleucin oder Mischungen davon und mit oder ohne einer reduzierten Menge an Tryptophan.

[0030] Die Verfahren und Zusammensetzungen der Erfindung stellen eine Verwendung bereit für die Beeinflussung der Konzentration von Gehirn-Tryptophan durch folgendes: (i) Erhöhen der verzweigt-kettigen Aminosäuren, die eine Konkurrenz bereitstellen für Tryptophan für die Penetration durch die Blut-Hirn-Barriere; und (ii) reduzierte Gehalte an Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan in Relation zu den verzweigt-kettigen Aminosäuren in der Ernährungszusammensetzung der Erfindung. Eine solche Intervention kann den Appetit erhöhen und somit die Krebsanorexie verhindern und/oder behandeln.

[0031] Die Verwendung und die Zusammensetzungen der Erfindung stellen ebenfalls eine Verwendung bereit für die Reduktion des Risikos oder der Progression von bestimmten Symptomen von Krebs, wie zum Beispiel

der Krebskachexie und Anorexie durch Verabreichung von antioxidativen Nährstoffen, einschließlich Beta-Karotin, Vitamin-C, Vitamin-E, Selen oder Mischungen davon.

[0032] Ein epidemiologischer Beweis zeigt an, dass eine Kombination von Beta-Karotin, Vitamin-E und Selen eine Reduktion in dem Krebsrisiko in einigen Populationen bewirken kann. Blot, N. J. et al., 1993, J. Natl. Cancer Inst. 85: 1483–1492. Desweiteren wird Vitamin-E hinzugefügt, um irgendwelchen zusätzlichen Bedürfnissen zu genügen als ein Ergebnis einer erhöhten Aufnahme von  $\omega$ -3 polyungesättigten Fettsäuren. Durch die Verabreichung der antioxidativen Nährstoffe der Erfindung an Krebspatienten, die Kachexie haben, können Verbesserungen im Ernährungsstatus ebenso wie eine Verhinderung und eine Behandlung der Kachexie erreicht werden.

[0033] Eine Ernährungsunterstützung in den Krebspatienten kann kategorisiert werden als (i) unterstützend, wobei die Ernährungsunterstützung eingeführt wird, um eine Nährstoff-Verschlechterung in dem adäquat-ernährten Patienten zu verhindern, oder um den erschöpften Patienten zu rehabilitieren vor der endgültigen Therapie; (ii) beigeordnet, worin die Nährstoffunterstützung in dem therapeutischen Plan eine wesentliche Rolle spielt; und (iii) definitiv, worin eine energische Nährstoffunterstützung für die Existenz des Patienten erforderlich ist. Die Wege zum Bereitstellen der Ernährungsunterstützung schließen eine orale Diät, Sonden-Ernährung und periphere oder totale parenterale Ernährung ein. Die bevorzugte Ausführungsform für ein Ernährungsverfahren und Zusammensetzungen der Erfindung ist durch den oralen Weg.

[0034] Eine Alternative zur oralen Verabreichung ist die Sonden-Ernährung durch transnasale, nasoduodenale, Ösophagostomy, Gastrostomy oder Jejunostomy Sonden.

[0035] Eine typische Ernährungszusammensetzung, die in dem Verfahren dieser Erfindung nützlich ist, wird eine kalorische Verteilung haben, die folgendermaßen ist: 12 bis 24% (Ziel 21%) von einer Quelle von Amino-Stickstoff, 40 bis 65% (Ziel 61%) aus Kohlenhydrat und ungefähr 10 bis 35% (Ziel 18%) aus Fett. Genauer kann die Ölmischung ungefähr 30% von  $\omega$ -3 Fettsäuren umfassen, vorzugsweise in großem Maße bestehend aus Eikosapentaensäure und Docosahexahensäure. Diätetische Öle, die in der Herstellung der Ernährungszusammensetzung verwendet werden, enthalten üblicherweise  $\omega$ -3 Fettsäuren in der Triglyceridform und schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf: Canola, mittelkettige Triglyceride, Fisch, Sojabohnen, Sojalecithin, Maiskeim, Saflor, Sonnenblumen, Sonnenblumen mit hohem Ölsäure-Gehalt, Saflor mit hohem Ölsäure-Gehalt, Oliven, Borretsch, schwarze Johannisbeere, Nachtkerzen und Leinsamenöl. Tabelle 1 zeigt sowohl die bevorzugten Mengen als auch die Bereiche für eine Ölmischung, die in der Erfindung nützlich ist. Genauer gesagt ist das Verhältnis von  $\omega$ -6 Fettsäuren zu  $\omega$ -3 Fettsäuren in der Lipid-Mischung gemäß der Erfindung 0,1 bis 1,0. Die tägliche Verabreichung von  $\omega$ -3 Fettsäuren sollte zumindest 450 mg sein und kann variieren abhängig vom Körpergewicht, dem Geschlecht, dem Alter und dem medizinischen Zustand des Individuums. Wie erwähnt, sind für den Verzehr von menschlichen Erwachsenen höhere Spiegel erwünscht: zum Beispiel von 0,5 bis 50 g täglich, noch bevorzugter von 2,5 bis 5 g täglich.

<b><u>Tabelle 1: Ölmischung</u></b>		
<b><u>(% Gesamtgewicht der Lipidmischung)</u></b>		
<b><u>ÖL</u></b>	<b><u>BEVORZUGT</u></b>	<b><u>BEREICH</u></b>
Canola	9,30%	5,0 - 40,0%
MCT	16,20%	10,0 - 50,0%
Fisch	65,00%	25,0 - 80,0%
Sojabohnen	5,50%	3,0 - 30,0%
Sojalecithin	4,00%	2,0 - 6,0%

[0036] Tabelle 2 zeigt das Fettsäure-Profil einer exemplarischen Ölmischung, die in der vorliegenden Erfindung nützlich ist. Das Gewichtsverhältnis der gesamten  $\omega$ -6 Fettsäuren zu den gesamten  $\omega$ -3 Fettsäuren in dieser Ausführungsform ist 0,26 bis 1, was innerhalb des beanspruchten Bereiches für diese Erfindung liegt.

<b><u>Tabelle 2: Fettsäure-Profil</u></b>	
<b><u>(Gewichtsprozent der Gesamt-Fettsäuren)</u></b>	
<u>ÖL</u>	<u>%</u>
Capron (6:0)	0,53
Capryl (8:0)	10,35
Caprin (10:0)	7,16
Laurin (12:0)	0,29
Myristin (14:0)	3,53
Palmitin (16:0)	7,41
Palmitolein (16:1 ω7)	5,73
Stearin (18:0)	1,39
Öl (18:1 ω9)	15,23
Linol (18:2 ω6)	7,21
Gamma-Linol (18:3 ω6)	0,21
Alpha-Linol (18:3 ω3)	2,21
Stearidon (18:4 ω3)	2,40
Arachin (20:0)	0,13
Eicosen (20:1 ω9)	0,74
Arachidon (20:4 ω6)	0,87
Eicosapentaen (20:5 ω3)	17,14
Eruca (22:1 ω9)	0,17
Docosapentaen (22:5 ω3)	2,08
Docosahexaen (22:6 ω3)	7,73
Nervon (24:1 ω9)	0,14
<u>Andere</u>	<u>7,35</u>
Gesamt	100,00

<b><u>Tabelle 3: Lipid-Mischungs-Charakteristika</u></b>	
% ω-3 Fettsäuren	30,51
% ω-6 Fettsäuren	9,67
% ω-9 Fettsäuren	15,28
% gesättigte Fettsäuren	27,07
% mono-ungesättigte Fettsäuren	19,33
% poly-ungesättigte Fettsäuren	40,17
ω-6/ω-3 Verhältnis	0,32

18:2 ω 6/18:3 ω 3 Verhältnis	4,26
18:3 ω 3, % Gesamtenergie	0,33
18:2 ω 6, % Gesamtenergie	1,41
18:1 ω 9, % Gesamtenergie	2,42
PUFAs, % Gesamtkalorien	7,23
gesättigte Fettsäuren, % Gesamtkalorien	4,87
EPA (20:5 ω 3) pro 8 oz Behälter, g	1,09
DHA (22:6 ω 3) pro 8 oz Behälter, g	0,46

[0037] Tabelle 3 (oben) zeigt ausgewählte Charakteristika einer Ölmischung, die in dem Verfahren dieser Erfindung nützlich ist. Jedoch wird realisiert werden, dass die Charakteristika bei anderen Formulierungen, die für diese Erfindung nützlich sind, variieren können abhängig von den spezifischen Ölen, die hinzugefügt werden und den Verhältnissen, in welchen sie verwendet werden.

[0038] Ein Aminosäure-Profil für eine Ernährungszusammensetzung, die in der Erfindung nützlich ist, wird in Tabelle 4 gezeigt.

**Tabelle 4: Aminosäure-Profil**

<u>Aminosäure</u>	<u>g/100 g Protein</u>
Asparaginsäure	7,08
Threonin	4,34
Serin	5,68
Glutaminsäure	20,58
Prolin	10,55
Glycin	1,81
Alanin	3,04
Valin	5,90
Methionin	2,78
Isoleucin	4,77
Leucin	9,08
Tyrosin	4,79
Phenylalanin	4,96
Histidin	2,67
Lysin	7,27
Arginin	3,15
Tryptophan	0,99
Cystin	0,56
Gesamt BCAA	19,75

[0039] Die Gesamtmenge an verzweigtkettigen Aminosäuren („BCAA" branched chain amino acids), die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, ist 15 bis 50 g/100 g Protein (d. h. Prozent), vorzugsweise 15 bis 25

g/100 g. Somit würde ein 8 oz Behälter der Ernährungszusammensetzung bis hin zu 8 g BCAAs pro 16 g Gesamt-Protein enthalten. Die tägliche Verabreichung von BCAAs ist ungefähr 5 bis 26 g. Um eine solch hohe Menge an BCAAs zu verabreichen, und weil die die BCAAs einen unangenehmen Geschmack geben, kann die Ernährungszusammensetzung begleitet werden durch 1 bis 3 Gelatinekapseln, die BCAAs enthalten, um die zusätzliche Menge bereit zu stellen, die erforderlich ist, über der innewohnenden Menge, die in dem flüssigen Produkt anwesend ist. Die bevorzugten BCAAs sind, aber nicht beschränkt auf, Leucin, Isoleucin und Valin, und sie haben vorwiegend einen bitteren Geschmack. Deshalb verhindert die Verabreichung der zusätzlichen BCAAs in verkapselter Form Geschmacksprobleme, welche mit der Verwendung von Mengen, die größer sind als 20 g/ 100 g Protein von BCAAs in dem flüssigen Produkt auftreten. Die mikroverkapselten BCAAs können auch mit geschmacksmaskierenden Verbindungen gemischt werden, einschließlich Polyphosphaten, Cyclodextrin (ein zyklisches Glucose-Oligomer) und Thaumatin (ein proteinartiger intensiver Süßstoff).

[0040] Ein repräsentatives Antioxidans-Profil, das in dem Verfahren der Erfindung nützlich ist, wird in Tabelle 5 gezeigt, mit Bereichswerten und einer bevorzugten Ausführungsform.

**Tabelle 5: Antioxidans-Profil**

<u>Antioxidans</u>	<u>bevorzugt</u>	<u>Bereich</u>
Beta-Karotin	5,000 µg/L	2,500 - 6,500 µg/L
Vitamin-E	300 IE/L	100 - 500 IE/L
Vitamin-C	650 mg/L	250 - 1,000 mg/L
Selen	90 µg/L	78,8 - 125 µg/L

[0041] Das gesamte Nährstoff-Profil dieses Beispiels wird in Tabelle 6 bekannt gemacht. In einer spezifischen Ausführungsform dieser Erfindung stellt das Ernährungsprodukt mindestens 100% der U.S. RDA für Vitamine und Mineralien in 1184 ml bereit (fünf 8 Fluid-Unzen-Portionen), was 1184 kcal pro Tag liefern würde.

[0042] Wenn als einzige Nährstoffquelle verwendet und unter Annahme einer 2000 kcal Diät, würden zwischen 8 und 9 Portionen (237 ml; 8 Fluid-Unzen) dieser veranschaulichenden Formulierung erforderlich sein. Jedoch, wie aus Beispiel IV unten ersichtlich ist, gibt es einen Nutzen, der sich aus der Ergänzung mit so wenig wie 2 Portionen pro Tag ableitet. Somit ist eine minimale tägliche Menge an langkettigen ω-3 Fettsäuren vorzugsweise ungefähr 3 g, berechnet als (1,06 g EPA + 0,46 g DHA) mal 2 8 Unzen Portionen. Natürlich werden, wenn mehr Portionen konsumiert werden, um zusätzliche Kalorien bereit zu stellen, mehr ω-3 Fettsäuren verabreicht werden, bis hin zu einem praktischen Maximum von ungefähr 14 g pro Tag (ungefähr 9 Portionen bei gleichen Fettsäure-Spiegeln). Die Spiegel der Fettsäuren, Antioxidanzien und/oder der Quelle an Amino-Stickstoff auf einer pro Liter Basis sind nicht entscheidend, außer dahingehend, dass ein vernünftiges Volumen an Flüssigkeit die empfohlenen täglichen Mengen in Übereinstimmung mit der Erfindung bereitstellen sollte. Die Bestimmung eines vernünftigen Volumens ist leicht im Umfeld derjenigen, die im Fachgebiet bewandert sind, insbesondere in Bezug auf die spezifischen Anleitungen, die in den Beispielen gefunden werden.

**Tabelle 6: Nährstoffprofil**

<u>Nährstoff</u>	<u>Menge pro Liter</u>
Protein, g	67,40
Fett, g	27,20
Kohlenhydrat, g	207,00
Gesamt-Ballaststoffe, g	10,70
unverdauliches Oligosaccharid (FOS), g	12,40

Gummi Arabicum, g	9,10
Soja-Polysaccharid, g	1,60
Beta-Karotin, µg	5000
Vitamin-A, IE	5500
Vitamin-D, IE	800,00
*Vitamin-E, IE	300,00
Vitamin-K, µg	135,00
Vitamin-C, mg	650,00
Folsäure, µg	1900
Thiamin, mg	6,50
Riboflavin, mg	5,00
Vitamin B <sub>6</sub> , mg	5,00
Vitamin B <sub>12</sub> , µg	18,00
Niacin, mg	40,00
Cholin, mg	525,00
Biotin, µg	750,00
Pantothensäure, mg	24,00
Natrium, mg	1500
Kalium, mg	2000
Chlorid, mg	1519
Kalzium, mg	1800
Phosphor, mg	1250
Magnesium, mg	450,00
Jod, µg	175,00
Kupfer, mg	2,61
Zink, mg	29,20
Eisen, mg	22,20
Selen, µg	90,00
Chrom, µg	125,00
Molybdän, µg	206,00
Carnitin, mg	150,00
Taurin, mg	275,00
Kcal/ml	1

\* d-Alpha-tocopherol (ganz natürliche Form) oder dl-Alpha-tocopherol-acetat oder eine Kombination der zwei.

[0043] Die folgenden spezifischen Beispiele werden bekanntgemacht, um verschiedene bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung zu veranschaulichen.

#### BEISPIEL 1

[0044] Die spezifische Liste an Materialien für die Herstellung des Ernährungs-Krebs-Produktes dieses Bei-

spiels 1 ist in Tabelle 7 gezeigt.

<u>Tabelle 7: Liste an Materialien</u>	
<u>Inhaltsstoff</u>	<u>Menge</u>
Wasser	31,605,21 kg
Gummi Arabicum	437,84 kg
Ultraspuren / Spurenmineral-Vormischung	14,50 kg
Zinksulfat	2969,89 gm
Eisensulfat	2856,50 gm
Mangansulfat	784,60 gm
Kupfersulfat	423,11 gm
Natriummolybdat	21,39 gm
Chromchlorid	20,80 gm
Natriumselenit	8,11 gm
Zitronensäure	894,94 gm
Saccharose (Träger)	6520,67 gm
Kaliumcitrat	50,00 kg
Natriumcitrat	95,00 kg
Kaliumjodid	9,00 gm
Kaliumchlorid	91,00 kg
Maisstärke-sirup-Feststoffe	5630,96 kg
Maltodextrin	1407,52 kg
Magnesiumphosphat zweibasig	131,00 kg
Kalziumphosphat dreibasig (vorzugsweise mikronisiert)	47,50 kg
Kalziumcarbonat	122,50 kg
Zucker (Saccharose)	852,77 kg
Fructooligosaccharid	509,96 kg
mittelkettige Triglyceride (fraktioniertes Kokosnuss-Öl)	172,69 kg
Canola-Öl	99,13 kg
Sojaöl	58,63 kg

57% Vitamin-A Palmitat	250,00 gm
2,5% Vitamin-D	35,00 gm
D-Alpha-Tocopherol-Acetat (R,R,R)	10,65 kg
Phyllochinon	6,50 gm
30% Beta-Karotin	824,00 gm
Sojalecithin	42,64 kg
Natriumcaseinat	1427,04 kg
teilweise hydrolysiertes Natriumcaseinat	1427,04 kg
Soja-Polysaccharid	85,28 kg
75% Molkenprotein-Konzentrat	184,46 kg
raffiniertes, desodoriertes Sardinen-Öl	692,87 kg
Ascorbinsäure	37,08 kg
45% Kaliumhydroxid	25,96 kg
Taurin	12,00 kg
wasserlösliche Vitamin-Vormischung	4,50 kg
Niaciamid	1688,60 gm
Kalziumpantothenat	1092,24 gm
Thiaminchlorid- Hydrochlorid	278,78 gm
Pyridoxin-Hydrochlorid	268,34 gm
Riboflavin	217,87 gm
Folsäure	37,82 gm
Biotin	32,87 gm
Cyanocobalamin	0,75 gm
Dextrose (Träger)	882,74 gm
Folsäure	43,50 gm
Cholinchlorid	25,00 kg
L-Carnitin	7,00 kg
künstlicher Erdbeergeschmack	31,75 kg
künstlicher Sahne-Geschmack	18,14 kg
FD & C roter Farbstoff Nr. 3	1,220,16 gm

[0045] Das flüssige Ernährungsprodukt der vorliegenden Erfindung wurde hergestellt durch Bereiten von drei Aufschlämmungen, welche zusammengemischt, kombiniert mit raffinierten desodoriertem Sardinen-Öl, Hitze-behandelt, standardisiert, verpackt und sterilisiert werden. Das Verfahren zur Herstellung von 45.360 kg (100.000 Pfund) des flüssigen Ernährungsproduktes, unter Verwendung der Liste an Materialien aus Tabelle 7, wird im Detail unten beschrieben.

[0046] Eine Kohlenhydrat/Mineral-Aufschlämmung wird hergestellt, indem zuerst ungefähr 6260 kg Wasser auf eine Temperatur in dem Bereich von ungefähr 21°C bis 77°C unter Rühren erhitzt wird. Das Gummi Arabicum wird dann zu dem Wasser unter Verwendung eines Misch-Apparates hinzugefügt. Als nächstes wird die Ultrapuren-/Spurenmineral-Vormischung zu dem Wasser hinzugefügt und durch Rühren der resultierenden Lösung für mindestens 1 Minute aufgelöst. Die folgenden Mineralien werden dann in der aufgelisteten Reihenfolge unter starkem Rühren hinzugefügt: Kaliumcitrat, Natriumcitrat, Kaliumjodid und Kaliumchlorid. Die Maisstärkesirup-Feststoffe (Grain Processing Corporation, Muscatine, Iowa, U.S.A. unter der Handelsbezeichnung „Maltrin M-200“) und Maltodextrin (Grain Processing Corporation, Handelsbezeichnung „Maltrin M-100“) wer-

den dann zu der Aufschlämmung hinzugefügt und die Temperatur der Aufschlämmung wird bei ungefähr 71°C mit starkem Rühren für mindestens ungefähr 20 Minuten gehalten.

[0047] Füge Magnesiumphosphat zweibasig, Kalziumphosphat dreibasig und Kalziumcarbonat zu der Aufschlämmung hinzu. Zucker (Saccharose) und Fructooligosaccharid (Golden Technologies Company, Golden, Colorado, U.S.A. unter der Handelsbezeichnung „Nutriflora-P-fructo-Oligosaccharide Powder (96%)“) werden zu der Aufschlämmung hinzugefügt. Die komplette Kohlenhydrat/Mineral-Aufschlämmung wird unter starkem Rühren bei einer Temperatur in dem Bereich von ungefähr 60 bis 66°C für nicht länger als 12 Stunden gehalten, bis sie mit den anderen Aufschlämmungen vermischt ist.

[0048] Eine Öl-Aufschlämmung wird hergestellt durch Kombinieren und Erhitzen der mittelkettigen Triglyceride (fraktioniertes Kokosnuss-Öl), des Canola-Öls und Sojaöls auf eine Temperatur in dem Bereich von ungefähr 32 bis 43°C unter Rühren. Die 57% Vitamin-A Palmitat, 2,5% Vitamin-D<sub>3</sub>, D-Alpha-Tocopherolacetat (R,R,R-Form; Distillation Products Industries, eine Abteilung der Eastman Kodak Chemical Company, Rochester, New York, U.S.A. unter der Handelsbezeichnung „Eastman Vitamin E 6-81 D-Alpha-Tocopherolacetat Concentrat“), Phyllochinon und 30% Beta-Karotin werden zu der Aufschlämmung unter Rühren hinzugefügt. Das Sojalecithin wird dann zu der Aufschlämmung unter Rühren hinzugefügt. Die komplette Öl-Aufschlämmung wird unter moderatem Rühren bei einer Temperatur in dem Bereich von ungefähr 32 bis 43°C für nicht länger als 12 Stunden gehalten, bis sie mit den anderen Aufschlämmungen vermischt ist.

[0049] Eine Protein- und Ballaststoff-in-Wasser-Aufschlämmung wird hergestellt, indem zuerst ungefähr 19,678 kg Wasser auf eine Temperatur in dem Bereich von ungefähr 60 bis 63°C unter Rühren erhitzt werden. Natriumcaseinat, teilweise hydrolysiertes Natriumcaseinat (vertrieben durch New Zealand Milk Products, Santa Rosa, California, U.S.A. unter der Handelsbezeichnung Alanate 167) und Soja-Polysaccharid werden unter Verwendung eines Misch-Apparates in die Aufschlämmung gemischt. Die Temperatur der Aufschlämmung wird auf ungefähr 57 bis 60°C abgesenkt und dann wird das 75% Molkenprotein-Konzentrat unter Verwendung eines Misch-Apparates zu der Aufschlämmung hinzugefügt. Die komplette Protein- und Ballaststoff-in-Wasser-Aufschlämmung wird unter Rühren bei einer Temperatur in dem Bereich von ungefähr 54 bis 60°C für nicht länger als 2 Stunden gehalten, bevor sie mit den anderen Aufschlämmungen vermischt wird.

[0050] Die Öl-Aufschlämmung und die Protein- und Ballaststoff-in-Wasser-Aufschlämmung werden unter Rühren zusammengemischt und die resultierende gemischte Aufschlämmung wird bei einer Temperatur in dem Bereich von ungefähr 54 bis 66°C gehalten. Nach Abwarten für mindestens 1 Minute wird die Kohlenhydrat/Mineral-Aufschlämmung zu der gemischten Aufschlämmung aus dem vorhergehenden Schritt unter Rühren hinzugefügt und die resultierende gemischte Aufschlämmung wird bei einer Temperatur in dem Bereich von ungefähr 54 bis 66°C gehalten. Der Kessel, welcher die Kohlenhydrat/Mineral-Aufschlämmung enthielt, sollte mit ungefähr 220 kg Wasser gespült werden und das Spülwasser sollte zu der gemischten Aufschlämmung hinzugefügt werden. Das raffinierte desodorierte Sardinen-Öl (vertrieben durch Mochida International Company, Limited, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan unter der Handelsbezeichnung „50% Omega-3 marine oil EPA : DHA 28 : 12 with 0,8% mixed tocopherol as antioxidant“) wird dann zu der Aufschlämmung unter Rühren hinzugefügt. (In einem am meisten bevorzugten Herstellungsverfahren würde das Sardinen-Öl langsam in das Produkt dosiert werden, wenn die Mischung mit einer konstanten Geschwindigkeit durch eine Leitung hindurchtritt). Vorzugsweise wird der pH der gemischten Aufschlämmung nach mindestens 5 Minuten bestimmt. Wenn der pH der gemischten Aufschlämmung unterhalb 6,55 ist, wird er mit verdünntem Kaliumhydroxid auf einen pH von 6,55 bis 6,8 eingestellt.

[0051] Nach Abwarten einer Zeitspanne von nicht weniger als 1 Minute und nicht größer als 45 Stunden wird die gemischte Aufschlämmung einer Entlüftung, einer Ultrahocherhitzungs (Ultra-High-Temperature UHT)-Behandlung und einer Homogenisierung unterzogen, wie unten beschrieben:

- A. Verwende eine positive Pumpe zum Bereistellen der gemischten Aufschlämmung für diesen Zweck.
- B. Erhitze die gemischte Aufschlämmung auf eine Temperatur in dem Bereich von ungefähr 66 bis 71°C.
- C. Entlüfte die gemischte Aufschlämmung auf 25,4 bis 38,1 cm Quecksilber.
- D. Emulgiere die gemischte Aufschlämmung bei 61 bis 75 Atmosphären.
- E. Erhitze die gemischte Aufschlämmung durch Hindurchführen der Aufschlämmung durch einen Platten/Schlangen-Hitze-Austauscher mit einer festgelegten Zeit von ungefähr 10 Sekunden auf eine Temperatur im Bereich von ungefähr 120 bis 122°C.
- F. Ultrahocherhitze die gemischte Aufschlämmung auf eine Temperatur im Bereich von ungefähr 144 bis 147°C mit einer festgelegten Zeit von ungefähr 5 Sekunden.
- G. Reduziere die Temperatur der gemischten Aufschlämmung, damit sie im Bereich von ungefähr 120 bis 122°C ist, durch Hindurchführen der Aufschlämmung durch einen Flash-Cooler.
- H. Reduziere die Temperatur der gemischten Aufschlämmung, damit sie im Bereich von ungefähr 71 bis 82°C ist, durch Hindurchführen der Aufschlämmung durch einen Platten/Schlangen-Hitze-Austauscher.
- I. Homogenisiere die gemischte Aufschlämmung bei ungefähr 265 bis 266 Atmosphären.
- J. Führe die gemischte Aufschlämmung durch einen gehaltenen Schlauch für mindestens 16 Sekunden, bei einer Temperatur im Bereich von ungefähr 74 bis 75°C.

K. Kühle die gemischte Aufschlämmung auf eine Temperatur in dem Bereich von ungefähr 1 bis 70°C, indem sie durch einen großen Hitze-Austauscher hindurchgeführt wird.

[0052] Lagere die gemischte Aufschlämmung bei einer Temperatur in dem Bereich von ungefähr 1 bis 7°C, vorzugsweise unter Rühren. Vorzugsweise zu diesem Zeitpunkt wird ein geeigneter analytischer Test für die Qualitätskontrolle durchgeführt. Basierend auf den Testergebnissen wird eine geeignete Menge an Verdünnungswasser (10 bis 38°C) zu der gemischten Aufschlämmung unter Rühren hinzugefügt.

[0053] Eine Vitamin-Lösung, eine Geschmacks- und eine Farblösung werden separat hergestellt und dann zu der gemischten Aufschlämmung hinzugefügt.

[0054] Die Vitamin-Lösung wird durch Erhitzen von ungefähr 394 kg Wasser auf eine Temperatur in dem Bereich von ungefähr 43 bis 66°C unter Rühren und danach Hinzufügen der folgenden Inhaltsstoffe in der angegebenen Reihenfolge hergestellt: Ascorbinsäure, 45% Kaliumhydroxid, Taurin, Wasser, lösliche Vitamin-Vormischung, Folsäure, Cholin-Chlorid und L-Carnitin. Die Vitamin-Lösung wird dann zu der gemischten Aufschlämmung unter Rühren hinzugefügt.

[0055] Die Geschmackslösung wird hergestellt durch Hinzufügen des künstlichen Erdbeergeschmacks und des künstlichen Sahnegeschmacks zu ungefähr 794 kg Wasser unter Rühren. Ein Ernährungsprodukt gemäß der vorliegenden Erfindung wurde unter Verwendung eines künstlichen Erdbeergeschmacks hergestellt, das durch Firmenich Ing., Princeton, New Jersey, U.S.A. unter der Handelsbezeichnung „Art. strawberry 57.883/A“ vertrieben wird, und eines künstlichen Sahnegeschmacks, vertrieben durch Firmenich Ing., unter der Handelsbezeichnung „Art. Cream 59.200/A“. Die Geschmackslösung wird dann zu der gemischten Aufschlämmung unter Rühren hinzugefügt.

[0056] Eine Farblösung wird durch Hinzufügen des FD & C roten Farbstoffes Nr. 3 zu ungefähr 121 kg Wasser unter Rühren hergestellt. Die Farblösung wird dann unter Rühren zu der gemischten Aufschlämmung hinzugefügt.

[0057] Wenn nötig, wird verdünntes Kaliumhydroxid zu der gemischten Aufschlämmung hinzugefügt, sodass das Produkt nach der Sterilisierung einen pH im Bereich von 6,4 bis 7,0 hat. Das komplette Produkt wird dann in geeignete Behälter gegeben und der Sterilisation unterworfen. Natürlich kann, wenn gewünscht, eine aseptische Verarbeitung verwendet werden.

[0058] Das Produkt, das gemäß dem Verfahren dieses Beispiels hergestellt wurde, enthält die Öl-Mischung von Tabelle 8, unten, die Fettsäure-Eigenschaften von Tabellen 2 und 3 und das Aminosäure-Profil von Tabelle 4, alle oben bekannt gemacht.

<b><u>Tabelle 8: Öl-Mischung</u></b>	
<b><u>(% Gesamtgewicht der Lipid-Mischung)</u></b>	
<u>ÖL</u>	<u>Prozent Gesamt-Lipide</u>
Canola	9,30%
MCT	16,2%
Fisch	65,0%
Sojabohnen	5,5%
Sojalecithin	4,0%

#### BEISPIEL II

[0059] Das Ziel dieses Experiments war es, die organoleptischen Charakteristika der Ernährungszusammensetzung der Erfindung zu bewerten, verstärkt durch die Zugabe von verzweigt-kettigen Aminosäuren, die in zwei unterschiedlichen Spiegeln eingefügt wurden. Um die organoleptischen Eigenschaften zu messen, wurden drei Geschmacks-Standards, beschrieben in Tabelle 9, hergestellt, um die bittere und saure Intensität der Test-Zusammensetzungen, die verzweigt-kettige Aminosäuren enthalten, einzuordnen.

**Tabelle 9: Intensitäts-Skala**

Standard	Grund- geschmack	Intensität	Gewichts- konzentration*	Repräsentative Produkte
1	sauer	1	0,05% Zitronensäure	Milch-Schokolade, Kaffee, ganze Erdnüsse
2	bitter	1	0,05% Koffein	Milch-Schokolade
3	bitter	2	0,10% Koffein	Bier

\* wässrige Lösungen

[0060] Zwei Test-Zusammensetzungen (bezeichnet als „hoch“ und „niedrig“) wurden durch Hinzufügen von ausgewählten verzweigt-kettigen Aminosäuren („BCAA“) zu der flüssigen Ernährungszusammensetzung von Beispiel I hergestellt. Eine Kontroll-Zusammensetzung von Beispiel I, welche nicht die zusätzlichen verzweigt-kettigen Aminosäuren enthielt, wurde ebenfalls auf Geschmacks-Charakteristika hin bewertet. Die spezifischen Aminosäuren und hinzugefügten Mengen sind in Tabelle 10 angegeben. In beiden Test-Zusammensetzungen dispergierten die verzweigt-kettigen Aminosäuren nicht vollständig in der Ernährungszusammensetzung auf Grund ihrer hydrophoben Natur, und kleine Klumpen von verzweigt-kettigen Aminosäuren waren in der Matrix sichtbar. Die Test-Zusammensetzungen wurden bewertet und die Resultate der organoleptischen Test-Bewertung sind ebenfalls in Tabelle 10 bekanntgemacht.

**Tabelle 10: Verstärkung durch verzweigt-kettige Aminosäuren**

	„hoch“ Test	„niedrig“ Test	Kontrolle
BCAA in gm/237 ml Portion			
Valin	2,5	1,3	0
Leucin	2,5	1,3	0
<u>Isoleucin</u>	<u>2,5</u>	<u>1,3</u>	<u>0</u>
Gesamt	7,5	3,9	0
Geschmacks-Test-Bewertung			
bitter	1,5 bis 2	1,5	keine
sauer	0,5	0,5	keine

[0061] Basierend auf den Ergebnissen dieser Geschmacks-Session waren sich die Bewerter alle einig, dass die den verzweigt-kettigen Aminosäuren zugeschriebenen bitteren und sauren Geschmacksnoten weniger als ideal sind für eine sofort verwendbare orale Ernährungszusammensetzung. Somit werden in einer Ausführungsform dieser Erfindung jegliche zusätzlichen verzweigt-kettigen Aminosäuren an den Patienten in Form von einer Pille oder einer Kapsel getrennt von der flüssigen Ernährungszusammensetzung der Erfindung geliefert.

### BEISPIEL III

[0062] Der Effekt des ernährungsmäßigen Eingreifens mit  $\omega$ -3 Fettsäuren, verzweigt-kettigen Aminosäuren und Antioxidanzien in den Ernährungszusammensetzungen der Erfindung auf die Prävention und die Behandlung der Kachexie kann durch irgendeines der Verfahren überwacht werden, die einem im Fachgebiet bewanderten bekannt sind, einschließlich, aber nicht beschränkt auf das Messen von: (i) der Nahrungsaufnahme, dem Körpergewicht und anthropometrischen Messungen; (ii) den Serumspiegeln von Lipiden, Fettsäuren, Aminosäuren und Antioxidanzien; (iii) den Spiegeln an serologischen Markern, wo geeignet, zum Beispiel carcinoembryonische (CEA) Antigene, Serotonin, C-reaktives Protein, TNF und IL-1; (iv) Änderungen in der Morphologie von Tumoren unter Verwendung von Techniken, wie zum Beispiel Computer-Tomographie-Scan (CT), Ultra-Sonographie, magnetische Resonanz-Bildgebung (MRI) und Positions-Emissions-Tomographie (PET).

[0063] Patienten mit hepatozellulären Karzinomen, die Symptome einer Kachexie zeigen, werden mit dem Er-

nährungsprodukt der Erfindung ausgestattet mit kleinen häufigen Fütterungen nach chirurgischer Resektion, wenn der Lebertumor lokalisiert und klein ist, oder gemeinsam mit einem Chemotherapie-Regime. Die Leberfunktionen und die Charakteristika der hepatischen Karzinome werden durch Verfahren getestet, die im Fachgebiet bekannt sind.

[0064] Das tägliche Ernährungsmanagement von Leberkrebs schließt daher die Verabreichung von 2 bis 4 Behältern von 8 Unzen-Portionen (237 ml) der Ernährungszusammensetzung ein, die eine tägliche Menge an folgendem bereitstellt: (i) kombiniertes EPA und DHA im Bereich von 3 bis 6 g, wobei die bevorzugte Dosierung ungefähr 3 g ist; (ii) verzweigt-kettige Aminosäuren in dem Bereich von 5 bis 25 g, wobei die bevorzugte Dosierung ungefähr 10 bis 15 g verzweigt-kettige Aminosäuren ist; und (iii) Vitamin-C in dem Bereich von 125 bis 500 mg, wobei die bevorzugte Dosierung ungefähr 300 mg Vitamin-C ist; (iv) Vitamin-E in dem Bereich von 50 bis 250 IE, wobei die bevorzugte Dosierung ungefähr 150 IE Vitamin-E ist; (v) Beta-Karotin in dem Bereich von 1250 bis 3250 µg, wobei die bevorzugte Dosierung ungefähr 2500 Beta-Karotin µg ist; (vi) Selen, in dem Bereich von 40 bis 60 µg, wobei die bevorzugte Dosierung ungefähr 45 µg Selen ist. Der Effekt des ernährungsmäßigen Eingreifens auf die Krebskachexie und Anorexie wird in monatlichen Intervallen überwacht (oder wie in der klinischen Nachsorge empfohlen), wie im Fachgebiet bekannt, und abhängig von den erhaltenen Resultaten wird das therapeutische Regime entwickelt, um die Gewichtszunahme durch den Patienten zu erhalten und/oder zu fördern, mit dem Endziel, eine Tumor-Regression und eine komplette Auslöschung von Krebszellen zu erreichen.

[0065] Für den untergewichtigen Brustkrebs-Patienten in einer zusätzlichen Chemotherapie wird die Verabreichung der Ernährungszusammensetzung der Erfindung zu jeder Zeit nach der chirurgischen Behandlung begonnen. Die Ernährungszusammensetzung, die in Brustkrebs-Patienten verwendet wird, ist derart ausgestaltet, dass eine adäquate Aufnahme trotz Übelkeit, Schleimhaut-Entzündung und anderen Nebenwirkungen der Chemotherapie aufrechterhalten wird. Patienten, die eine Bestrahlungstherapie für Brustkrebs erhalten, erhalten wirksame Mengen der Ernährungszusammensetzung, um die Aufrechterhaltung und die Reparatur von Körpergewebe zu fördern. Die therapeutischen und/oder prophylaktischen Regimes, die in Brustkrebs-Patienten verwendet werden, sind dieselben wie diejenigen, die in Abschnitt 6 oben beschrieben wurden, für Patienten, die sich von einem hepatozellulären Karzinom erholen. Die Verfahren zur Überwachung des Patienten unter klinischer Beurteilung für die Prävention und die Behandlung von Kachexie und Anorexie in Brustkrebs sind im Fachgebiet bekannt.

#### BEISPIEL IV

[0066] Eine Pilot-Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit einer spezifischen Formel bei der Verbesserung der Kachexie von Krebspatienten zu testen. Die Formel von Beispiel I wurde hergestellt. Zusätzlich zu anderen Nährstoffen enthielt sie (pro zwei 237 ml Portionen) die langkettigen  $\omega$ -3 Fettsäuren, das Fructooligosaccharid („FOS“) und das Antioxidans-System, das in Tabelle 10 angegeben ist.

<b>Tabelle 10: Versuchsprodukt</b>	
<u>Inhaltsstoff</u>	<u>Menge pro 2 x 237 ml Portionen</u>
EPA -3	2,0 gm
DHA -3	0,92 gm
Fructooligosaccharid	5,8 gm
Beta-Karotin	2,8 mg
Vitamin-C	300. mg
Vitamin-E	150. IE
Selen	58. mcg

[0067] In dem klinischen Pilot-Versuch dieses Beispiels wurden 10 Patienten mit Pankreas-Krebs bewertet. Diese Patienten waren kachektisch und verloren Gewicht mit einer mittleren Geschwindigkeit von 0,86 kg pro Woche über einen Durchschnitt von 22 Wochen (Bereich: 11 bis 56 Wochen) vor dem Versuch. Über eine dreiwöchige Versuchsperiode konsumierten die Patienten einen Durchschnitt von zwei 237 ml Portionen (8 Flüssigkeits-Unzen) pro Tag als einen Zusatz zu ihren Diäten. Nach der Versuchsperiode zeigte die Gruppe einen mittleren Anstieg an Gewicht von 2,1 kg (von der Basislinie), was übertragen eine mittlere wöchentliche Ge-

wichtszunahme von 0,7 kg ist (siehe Tabelle 11).

<b>Tabelle 11: Alter des Patienten, Geschlecht und Gewichtsstatus</b>					
Patient	Patientenalter und Geschlecht	Mittlere wöchentliche Gewichts- (kg) - Änderung von der Basislinie	Basislinie Gewicht (kg)	Gewicht nach drei Wochen Versuch (kg)	Mittlere wöchentliche Gewichts-änderung während des Versuches
1	56f	-0,4	51	51,75	0,25
2	64m	-1,2	67	na	na
3	70m	-0,5	61	67,5	2,17
4	60m	-0,9	43	44	0,33
5	53f	-1,4	90	90,5	0,17
6	51f	-1,2	44,5	45,5	0,33
7	67m	-0,6	57	58	0,33
8	75f	-0,8	55	59	1,33
9	57m	-0,6	69	na	na
10	53f	-1	57,5	na	na
Mittel		-0,86			0,7

[0068] Zusätzlich war viel des zugenommenen Gewichts magere Körpermasse. Die Gruppe zeigte einen mittleren Anstieg an magerer Körpermasse von 2,1% und eine Verminderung in den C-reaktives Protein („CRP“)-Spiegeln (siehe Tabelle 12). Das Serum CRP ist ein biochemischer Stellvertreter für die Anwesenheit und das Fortschreiten der Krebskachexie und zeigt eine starke positive Korrelation. (Falconer, J. S. Et al., Cancer 1995, 75: 2077). Patienten mit Serum CRP-Spiegeln > 10 mg/l sind frei heraus kachektisch. Der mittlere CRP Spiegel an der Basislinie war 31,5 und dieser fiel auf ungefähr 10 nach drei Wochen mit der experimentellen Formulierung der Erfindung. Somit verbessert die Erfindung die Kachexie in pankreatischen Krebspatienten.

Tabelle 12: Magere Körpermasse und CRP von Patienten

Patient	% magere Körpermasse an der Basislinie	% magere Körpermasse nach dem Versuch	Änderung in % magere Körpermasse	Basislinie CRP mg/l	CRP nach drei Wochen Versuch mg/l
1	79,4	82,9	3,5	69	< 10
2	85,6	na	na	81	na
3	84	92,2	8,2	27	< 10
4	85,6	86,3	0,7	< 10	< 10
5	73,7	75	1,3	< 10	< 10
6	79,7	80,7	1	63	< 10
7	90,2	91,9	1,7	< 10	10
8	81,4	80,1	-1,3	< 10	< 10
9	82,6	na	na	25	na
10	86,9	na	na	< 10	na
Mittel	82,9	84,2	2,1	31,5	10*

\* CRP Werte, die mit < 10 angegeben sind, werden für die Berechnung des Mittels als 10 angenommen.

### Patentansprüche

1. Die Verwendung von mindestens:

- (a) einer Ölmischung, die  $\omega$ -6-Fettsäuren und mindestens 450 mg von  $\omega$ -3-Fettsäuren enthält, wobei das Gewichtsverhältnis von  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -3-Fettsäuren von 0,1 bis 1,0 ist; und
- (b) einer Quelle an Amino-Stickstoff, worin 15 Gewichtsprozent bis 50 Gewichtsprozent der Aminosäuren der Quelle an Amino-Stickstoff verzweigt-kettige Aminosäuren sind; und
- (c) einer Antioxidans-Komponente, die mindestens einen Nährstoff umfasst, gewählt aus Beta-Karotin, Vitamin C, Vitamin E, Selen und Mischungen davon;

zur Herstellung eines Medikamentes zur Verhinderung des Beginns von Krebs-Kachexie und/oder Anorexie oder zur Behandlung von existierender Krebs-Kachexie und/oder Anorexie in einem Menschen, durch enterale Verabreichung an den Menschen auf einer täglichen Basis, worin mindestens die Ölmischung und das Antioxidans in einer flüssigen Ernährungs-Matrix anwesend sind und worin die Ölmischung, die Quelle an Amino-Stickstoff und das Antioxidans in einer einzelnen Zusammensetzung oder in separaten Vehikeln anwesend sind.

2. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, worin Tryptophan in der Quelle an Amino-Stickstoff in einer Menge anwesend ist von weniger als 5,0 Gewichtsprozent der Gesamtmenge der Aminosäuren, die in der Quelle von Amino-Stickstoff anwesend sind.

3. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, worin 15 Gewichtsprozent bis 25 Gewichtsprozent der Aminosäuren der Quelle an Amino-Stickstoff verzweigt-kettige Aminosäuren sind.

4. Die Verwendung gemäß Anspruch 1 von folgendem:

- (a) einer Ölmischung, die  $\omega$ -6-Fettsäuren und mindestens 1000 mg  $\omega$ -3-Fettsäuren enthält, wobei das Gewichtsverhältnis von  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -3-Fettsäuren von 0,1 bis 1,0 ist; und
- (b) einer Quelle von Amino-Stickstoff, worin 15 Gewichtsprozent bis 25 Gewichtsprozent der Aminosäuren verzweigt-kettige Aminosäuren sind und worin Tryptophan in einer Menge anwesend ist von weniger als 3,0 Gewichtsprozent der Gesamtmenge der Aminosäuren, die in der Quelle von Amino-Stickstoff anwesend sind; und
- (c) eine Antioxidans-Mischung, die Beta-Karotin, Vitamin C, Vitamin E und Selen umfasst.

5. Die Verwendung von Anspruch 4, worin das Antioxidans-System der Komponente (c) 2500 bis 6500 Mikrogramm Beta-Karotin, 250 bis 1000 Milligramm Vitamin C, 100 bis 500 I.E. Vitamin E und 75 bis 125 Mikrogramm Selen pro Liter umfasst.

6. Die Verwendung von Anspruch 1, in welcher die  $\omega$ -3-Fettsäuren von 15 bis 30 Gewichtsprozent der gesamten Fettsäuren umfassen und gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alpha-Linolen-Säure, Stearidonsäure, Eicosapentaensäure, Docosapentaensäure und Docosahexaensäure.

7. Die Verwendung von Anspruch 6, in welcher die  $\omega$ -3-Fettsäuren von 15 bis 40 Gewichtsprozent der Gesamt-Fettsäuren umfassen und gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure.

8. Die Verwendung von Anspruch 7, in welcher mindestens ungefähr 15 Gewichtsprozent der gesamten Fettsäuren Eicosapentaensäure ist.

9. Die Verwendung von Anspruch 1, worin das Gewichtsverhältnis von  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -3-Fettsäuren in der Ölmischung von 0,1 bis 1,0 ist; 15 Gewichtsprozent bis 25 Gewichtsprozent der Aminosäuren der Quelle an Amino-Stickstoff sind verzweigt-kettige Aminosäuren; und die Antioxidans-Komponente umfasst eine Mischung aus Beta-Karotin, Vitamin C, Vitamin E und Selen.

10. Die Verwendung gemäß Anspruch 1 von folgendem:

- (a) einer Ölmischung, die  $\omega$ -6-Fettsäuren und mindestens 1000 mg  $\omega$ -3-Fettsäuren enthält, wobei das Gewichtsverhältnis der  $\omega$ -6-Fettsäuren zu den  $\omega$ -3-Fettsäuren von 0,1 bis 1,0 ist; und
- (b) einer Quelle an Amino-Stickstoff, worin 15 Gewichtsprozent bis 25 Gewichtsprozent der Aminosäuren verzweigt-kettige Aminosäuren sind und worin Tryptophan in einer Menge anwesend ist von weniger als 5,0 Gewichtsprozent der Gesamtmenge an Aminosäuren, die in der Quelle von Amino-Stickstoff anwesend sind.

11. Die Verwendung von Anspruch 10, worin die  $\omega$ -3-Fettsäure Eicosapentaensäure ist.

12. Eine flüssige Ernährungs-Zusammensetzung, die pro Liter folgendes umfasst:

- (a) mindestens 450 mg  $\omega$ -3-Fettsäuren, und worin das Gewichtsverhältnis von  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -3-Fettsäuren von 0,1 bis 1,0 ist;
- (b) mindestens 50 g einer Quelle an Amino-Stickstoff, worin 15 bis 50 Gewichtsprozent des Amino-Stickstoffs verzweigt-kettige Aminosäuren sind und worin Tryptophan in einer Menge anwesend ist von weniger als ungefähr 5,0 Gewichtsprozent des gesamten Amino-Stickstoffs; und
- (c) mindestens 1 g eines Antioxidans-Systems, das Beta-Karotin, Vitamin C, Vitamin E und Selen umfasst.

13. Die Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, worin das Gewichtsverhältnis von  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -3-Fettsäuren von 0,1 bis 1,0 ist und worin 15 bis 25 Gewichtsprozent des Amino-Stickstoffs verzweigt-kettige Aminosäuren sind.

14. Die Zusammensetzung gemäß Anspruch 13, die weiterhin mindestens 1000 mg  $\omega$ -3-Fettsäuren pro Liter umfasst.

15. Eine flüssige Ernährungs-Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, worin:

- (a) mindestens 500 mg der  $\omega$ -3-Fettsäuren anwesend sind und das Gewichtsverhältnis von  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -3-Fettsäuren von 0,2 bis 1,0 ist;
- (b) Tryptophan in einer Menge von weniger als 3,0 Gewichtsprozent des gesamten Amino-Stickstoffs anwesend ist; und
- (c) mindestens 2,0 g des Antioxidans-Systems pro Liter anwesend sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen