(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 372 126**

(51) Int. CI.:

A23L 1/30	(2006.01)
A23L 1/305	(2006.01)
A23L 1/05	(2006.01)
A23L 1/052	(2006.01)
A23L 1/308	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08785545 .8**

(96) Fecha de presentación: **14.08.2008**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2187767**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

(54) Título: **AUMENTO DE LA RETENCIÓN DE CREATINA CON FIBRAS SOLUBLES.**

(30) Prioridad:
15.08.2007 EP 07114358

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2012

(73) Titular/es:
NESTEC S.A.
AVENUE NESTLÉ 55
1800 VEVEY, CH

(72) Inventor/es:
GERMAN, John, Bruce;
DECOMBAZ, Jacques, Edouard;
WUERSCH, Pierre y
VANDEPUTTE, Greet, Evelyne

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Aumento de la retención de creatina con fibras solubles

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general al aumento de la eficiencia del empleo de una substancia biológicamente activa, ingerida por un cuerpo, En particular la presente invención se refiere a dos caminos para aumentar la eficiencia de la utilización de la creatina ingerida en un cuerpo, en particular para aumentar el almacenamiento de creatina en el cuerpo, y para disminuir la excreción de creatina por el cuerpo. La presente invención se refiere también a un producto alimenticio que tiene una composición que contiene creatina y fibras solubles como ingredientes activos.

Antecedentes de la invención

La creatina ha llegado a ser uno de los suplementos dietéticos más populares del mundo. La creatina es conocida por mejorar el rendimiento deportivo durante ejercicios repetidos de corta duración/alta intensidad, habiéndose descubierto que amplifica el aumento de masa corporal sin aumento de la grasa, y la fuerza inducida por el entrenamiento de la resistencia. La creatina tiene también beneficios terapéuticos: acelera la recuperación del músculo esquelético después de una prolongada inmovilización, y disminuye la pérdida de masa muscular, en ciertas miopatías. Además una más reciente información indica que la creatina puede aumentar el rendimiento cognitivo.

Una gran fracción de la creatina ingerida se excreta por la orina: del 33 al 77% de la dosis original que oscila desde 8 g/día hasta 21 g/día durante 1 a 14 días. Esto podría potencialmente inducir a una sobrecarga del riñón. Han sido registradas unas pocas disfunciones graves (Koshy KM, et al., N Engl J Med 340: 814-815), aunque los estudios efectuados no han revelado ningún efecto perjudicial sobre las funciones renales (Francaux M, et al., Int J Sports Physiol Perf 1: 309-321). Recientemente se ha observado un aumento en la excreción de la metilamina y del formaldehído después de la ingestión de grandes cantidades de creatina (21 g/día) durante 2 semanas (Poortmans JR, et al., Med Sci Sports Exerc 37: 1717 - 1720). Aunque el nivel de estos dos agentes mutágenos permaneció dentro del margen normal para una población saludable, se desea el desarrollo de estrategias empleando dosis bajas de creatina para reducir los riesgos potenciales inducidos por la suplementación con grandes cantidades.

Por lo tanto existe la necesidad de administrar o suministrar creatina de forma que su concentración en la sangre del consumidor permanezca constante durante un prolongado período de tiempo.

Por lo tanto existe también una necesidad para la administración de creatina de manera que se evite un "pico", de creatina, es decir, una concentración temporal de creatina en sangre demasiado alta, debido a que las concentraciones que exceden el nivel de saturación del transportador de creatina al interior del músculo podrían conducir a que se perdiera más creatina por la orina.

Además existe una necesidad de productos de consumo que mantengan una adecuada concentración de creatina en sangre en el margen de su eficacia. En otras palabras, la concentración en sangre necesita no solamente ser mantenida, sino que debe ser mantenida a una concentración útil.

Además de esto, existe particularmente una necesidad de disponer de un camino para administrar la creatina de manera que la creatina sea empleada por el cuerpo tan eficientemente como sea posible, a la vez que se evita que grandes cantidades de creatina sean excretadas por el cuerpo, sin utilizar.

Por supuesto, si se encuentra un mecanismo adecuado para aliviar los problemas que se han mencionado más arriba, este mecanismo no debe tener ningún impacto negativo sobre el consumidor y, además, de preferencia, no debería interactuar con la creatina. Sería ventajoso si un mecanismo para solucionar estos problemas estuviera basado sobre substancias naturales, la tolerancia de las cuales no constituye ningún problema y no tiene que ser ensayada.

Un objetivo de la presente invención es la superación de estos problemas de la técnica anterior, y proporcionar la técnica con un camino para aumentar la eficiencia de la utilización de la creatina ingerida por el cuerpo. La presente invención reivindica el aumento del almacenaje de la creatina ingerida en el cuerpo, en particular el relativo a la creatina ingerida.

En la patente WO 2005/020709 (NESTEC S.A.) se describe un producto alimenticio que contiene fibras solubles y por lo menos una substancia activa exógena escogida entre la cafeína y/o la creatina. El empleo de la mezcla impide picos a corto plazo del agente en el suero sanguíneo, proporciona un aumento del almacenamiento del agente en el cuerpo y disminuye la excreción del agente a partir del cuerpo.

Objeto y resumen de la invención

Sorprendentemente se descubrió que mediante la administración de creatina juntamente con una fibra soluble viscosa, en particular con fibras solubles viscosas de alto peso molecular, en particulares cantidades, se logran estos objetivos de la presente invención..

En consecuencia, el objetivo de la presente invención puede lograrse mediante el empleo de acuerdo con la reivindicación 1.

De manera importante y sin esperarlo, la presente invención tiene la ventaja de que la cantidad de creatina perdida por la excreción está minimizada.

La presente invención describe el empleo de una combinación que comprende creatina y una fibra soluble viscosa para la preparación de una composición para aumentar el almacenamiento de creatina en el cuerpo y disminuir la excreción de la creatina a partir del cuerpo, en donde las fibras solubles viscosas son fibras solubles de alto peso molecular con un peso molecular medio de por lo menos $1,7 \times 10^6$ g/mol.

La presente invención describe también un producto alimenticio que tiene una composición que comprende los siguientes ingredientes: aproximadamente de un 2 a un 40% en peso de fibras solubles viscosas, aproximadamente de un 2 a un 40% en peso de creatina, aproximadamente de un 5 a un 45% en peso de proteína, aproximadamente de un 1 a un 20% en peso de grasas y/o aceites y aproximadamente de un 40 a un 80% en peso de hidratos de carbono, en donde las fibras solubles viscosas son fibras solubles de alto peso molecular, con un peso molecular medio de por lo menos $1,7 \times 10^6$

La presente invención describe además una ración nutritiva, que comprende una combinación de creatina y una fibra soluble viscosa que tiene un alto peso molecular de por lo menos $1,7 \times 10^6$ g/mol.

Otra ventaja de la presente invención es que evita un alto pico a corto plazo de concentración de creatina en sangre con los efectos descritos más arriba. Además, se evita el posible alto pico que implica efectos secundarios indeseados de la creatina, así como también una reducción del pico de creatina, por ejemplo el plasma sanguíneo permite un empleo más eficiente de la creatina ingerida por el cuerpo. Todavía, otra ventaja de la presente invención es la de que proporciona una concentración constante de creatina en sangre y que ello proporciona una concentración de creatina en el plasma sanguíneo, que está en el margen óptimo de efectividad de la substancia.

Otra ventaja es que muchas fibras solubles son ya conocidas como componentes alimenticios desde hace mucho tiempo, y pueden por lo tanto ser empleadas sin que tenga que ensayarse su tolerancia en los humanos o animales. Además, las fibras solubles tienen un efecto beneficioso para el consumidor. Por ejemplo pueden ser un prebiótico. Por lo tanto, se logran dos efectos muy diferentes con el empleo de la fibra soluble en un producto alimenticio.

Además, las fibras solubles no tienen que ser aisladas con el fin de ejercer el efecto deseado como se ha descrito más arriba. Los productos naturales que contienen fibra soluble, por ejemplo las verduras y los cereales, por ejemplo, la avena y la cebada, y su salvado, son fácilmente adquiribles y puede emplearse directamente.

Sin desear estar unidos a una teoría, los inventores creen que la adición de fibra soluble podría disminuir la velocidad de absorción de la creatina intestinal y además, esto favorece también la retención de la misma por el cuerpo.

Se ha descubierto que las fibras solubles viscosas pueden estar seleccionadas de forma que la retención de la creatina en el cuerpo, aumente. En particular, se ha descubierto que las fibras viscosas de alto peso molecular son particularmente efectivas para esta finalidad.

La presente invención trata de abordar los problemas más arriba descritos. La invención reivindica también otros objetivos y particularmente la solución de otros problemas como aparecerán en el resto de la presente descripción.

La presente invención permite una reducción en la cantidad de excreción de creatina a partir del cuerpo, en relación a la cantidad de creatina ingerida.

El empleo de la presente invención permite no solamente una reducción en la cantidad total de creatina perdida debida a la excreción sino que también permite disminuir la excreción de creatina del cuerpo. En una versión, el empleo de la presente invención disminuye la velocidad de absorción de la creatina en el tracto gastrointestinal. Se evitan los picos a corto plazo de creatina en plasma sanguíneo y/o la concentración de creatina en plasma sanguíneo se mantiene constante durante un prolongado tiempo.

En una versión de la presente invención, el producto alimenticio de la invención es adecuado para atletas, deportistas, y personas físicamente activas, debido a lo cual la creatina es conocida como un recargador de ATP. Un empleo más eficiente de la creatina proporcionará en consecuencia un sistema de recarga de ATP más eficiente.

Una particular aplicación de la materia objeto de la presente invención es el aumento del rendimiento de un atleta en deportes de equipo o durante aceleraciones repetidas.

En el contexto de la presente invención, el término "fibra soluble" significa que la fibra es, por lo menos, un 50% soluble de acuerdo con el método de L. Prosky et al., J. Assoc. Off. Anal. Chem 71, 1017-1023) (1988). Por ejemplo la fibra soluble de la presente invención puede seleccionarse entre el grupo formado por la inulina, las pectinas, el beta-glucano, la goma arábiga, los mucílagos de tragacanto, la goma guar y de algarrobo, el agar, el carrageno, los alginatos, el xantano o mezclas de los mismos. De acuerdo con la presente invención, se emplean las fibras solubles viscosas. La fibra soluble viscosa puede ser cualquier fibra soluble adecuada, que sea capaz de aumentar la viscosidad de los contenidos del estómago o del intestino delgado. Ejemplos son el beta-glucano, las gomas, como por ejemplo la goma guar, la goma xantano y la goma arábiga, la pectina, y, o mezclas de los mismos. El beta-glucano es particularmente preferido. Como comprenderán los expertos en la técnica, el término "fibra soluble" comprende la fibra soluble procesada. Debe comprenderse que una "fibra soluble" es una fibra extraíble con agua.

Se ha descubierto que mediante la incorporación de fibras solubles de alto peso molecular y viscosas, la absorción por el intestino de la creatina se ralentiza y el pico del valor del plasma en comparación con la solución acuosa se reduce.

La viscosidad desarrollada en el tracto gastrointestinal durante la digestión se ha descubierto que es importante para la retención de creatina en el cuerpo.
La invención proporciona una selección de fibras solubles viscosas que proporcionan una mayor viscosidad, y así proporcionan una mayor retención.

Para la presente invención, se ha simulado la digestión en el tracto gastrointestinal de un humano y se ha investigado la viscosidad que proporciona el producto después de la digestión simulada.

Se ha descubierto que es deseable tener una alta viscosidad, pero esto no es aparente en los productos comercialmente disponibles, que proporcionan la más alta viscosidad en el intestino. El intestino tiene un pH, y otros parámetros, característicos.

Además, el producto alimenticio será sometido durante el proceso de digestión a esfuerzos mecánicos que fragmentan el producto en trozos. Al simular la digestión de un producto completo ha sido posible definir la composición de un producto que conduciría a un aumento de la retención de creatina en el cuerpo.

Simplemente con altas concentraciones de las fibras de los productos o empleando ciertos tipos de fibras, no se soluciona el problema, dado que se necesita una textura aceptable, es decir, el producto puede ser demasiado duro o demasiado blando.

Al mismo tiempo, el producto necesita ser procesable y comestible. Si se aumenta la concentración, el producto debería ser capaz de procesarse sin que el producto resultara demasiado duro.

En una versión, la presente invención propone un producto que contiene una combinación de creatina y fibras viscosas solubles de alto peso molecular, las cuales proporcionan la viscosidad correcta en el medio ambiente intestinal para permitir un aumento total de la retención de creatina en el cuerpo.

Se ha descubierto que las fibras tienen un peso molecular promedio de por lo menos $1,7 \times 10^6$ g/mol, con más preferencia $1,7 - 2,0 \times 10^6$ g/mol. Además, se ha descubierto que las fibras deberían estar presentes de preferencia en una cantidad de por lo menos 1,3 g por ración.

Los β-glucanos de cereales son homopolisacáridos lineales de radicales glucosilo β-D consecutivamente unidos (1 → 4), los cuales están separados por uniones simples (1 → 3).

Se ha demostrado que los β-glucanos aumentan la regulación de la glucosa y de la insulina y disminuyen el colesterol en sangre. Además, y para este estudio, la viscosidad desarrollada por el β-glucano en el tracto gastrointestinal es de la mayor importancia,

Se ha establecido un conjunto de análisis fisicoquímicos para rastrear los concentrados de β-glucano y los alimentos que contienen β-glucano, y que sean capaces de seleccionar muestras para pruebas clínicas.

En primer lugar, el contenido en β-glucano se mide empleando un kit de ensayo Megazyme para β-glucanos unidos mezclados.

En segundo lugar, la cantidad y el peso molecular del β-glucano extraíble con agua (soluble), se mide empleando sistemas de cromatografía de exclusión por tamaño de alto rendimiento (HPSEC) con detección basada en la unión específica del calcofluor con el β-glucano.

En tercer lugar, se desarrolló un método para medir la viscosidad de los concentrados de β-glucano después de la digestión gástrica y duodenal humana simulada. El concentrado de β-glucano o bien el concentrado alimenticio conteniendo β-glucano se añade a una bolsa filtro que contiene un jugo gástrico simulado (pH 2,5) sin solución de pepsina de cerdo. El material se tritura empleando un "stomacher" ("estómago artificial") simulando el consumo del alimento. A continuación se añade solución de pepsina de cerdo. El material se incuba durante 30 minutos a 37 ℃ para simular la digestión gástrica humana. Seguidamente se añade el jugo duodenal (pH 6,8). El material se incuba de nuevo durante 30 minutos a 37 ℃ para la digesti ón duodenal, en un viscosímetro de cizallamiento variable de placa paralela.

Breve descripción de los dibujos

Otras características y ventajas de la presente invención se harán aparentes a partir de los siguientes ejemplos y figuras.

La figura 1 resume el protocolo experimental

La figura 2 muestra el porcentaje de la dosis inicial de creatina (2 g) excretados en la orina en 24 horas. La creatina se ingirió como una solución acuosa (AS), o se incorporó a una barra de alimento rica en beta-glucano (BG) ó proteína (PP). Los valores de P encima de los histogramas representan significados estadísticos de diferencias con el tratamiento con AS.

La figura 3 muestra la cinética de la creatina del plasma después de una ingestión de 2 g de creatina. Los resultados están expresados como la media ± SEM (n = 17). *P < 0,05, #P < 0,01, §P < 0,001 frente al tratamiento con AS al mismo tiempo.

La figura 4 muestra la cinética de la creatina del plasma después de una ingestión de 2 g de creatina. La curva ajustada viene dada por la ecuación 1 (ver la sección de material y método). AS representa la solución acuosa; BG, la barra rica en beta-glucano; PP, la barra rica en proteína. Los resultados están expresados como valores medios ± SEM (n = 17).

La figura 5 muestra la creatina en plasma (a) y las concentraciones de creatinina (b) medidas antes (color negro) y después de una semana (color gris) del suplemento de creatina (3 x 2 g por día). Los valores de P encima de los histogramas representan significados estadísticos de diferencias entre el suplemento de pre-creatina y post creatina. AS representa la solución acuosa; BG, la barra rica en beta-glucano; PP, la barra rica en proteína. Los resultados están expresados como el valor medio ± SEM (n = 17).
La figura 6 muestra la concentración de la creatina de los eritrocitos medida antes (en negro) y después de una semana (en gris) del suplemento de creatina (3 x 2g por día). Los valores de P encima del histograma señalan los significados estadísticos de las diferencias entre la pre- y post-suplementación de creatina. AS, solución acuosa; BG, barra rica en beta-glucano; PP, barra rica en proteína. Los resultados están expresados como las medias ± SEM (n = 17).

La figura 7 muestra un diagrama que ilustra la viscosidad después de la digestión humana simulada con concentrados de β- glucano de peso molecular bajo y alto.

Descripción detallada de las versiones

Aunque la presente invención ha sido descrita con referencia a las versiones preferidas de la misma, muchas modificaciones y alternativas pueden ser efectuadas por una persona con una experiencia ordinaria en la técnica sin apartarse del ámbito de esta invención, las cuales se definen por las reivindicaciones del apéndice.

La presente invención se refiere al empleo de una combinación que comprende creatina y una fibra soluble viscosa para la preparación de una composición para aumentar el almacenamiento de creatina en el cuerpo y disminuir la excreción de la creatina a partir del cuerpo, en donde las fibras solubles viscosas son fibras solubles de alto peso molecular con un peso molecular medio de por lo menos $1,7 \times 10^6$ g/mol.

La presente invención se refiere también al empleo de una combinación que comprende creatina y una fibra soluble viscosa para la preparación de una composición para aumentar la eficiencia de la utilización de la creatina ingerida, y para aumentar el ratio entre la creatina almacenada en el cuerpo y la creatina ingerida, en donde las fibras solubles viscosas son fibras solubles de alto peso molecular con un peso molecular medio de por lo menos $1,7 \times 10^6$ g/mol.

En particular, durante las primeras 24 horas después de la ingestión de creatina, la pérdida de creatina debida a la excreción puede minimizarse. En una versión, es posible minimizar la pérdida de creatina por excreción a solamente un 5-10%. En consecuencia, por ejemplo, 24 horas después de la ingestión de creatina se logra un ratio entre la

creatina almacenada en el cuerpo y la creatina ingerida, de aproximadamente un 90% a un 95% con el empleo de la presente invención.

Una versión del empleo de la presente invención tiene un empleo terapéutico.

En otra versión, el empleo de la presente invención es un empleo no terapéutico.

Con el empleo de la presente invención la creatina se almacena en el cuerpo de preferencia en las células rojas de la sangre y/o en el tejido muscular. Esto asegura una alta biodisponibilidad de la creatina ingerida y permite un empleo muy eficiente cuando la creatina se necesita en el cuerpo. La presente invención permite una reducción de la cantidad de creatina excretada por el cuerpo respecto a la cantidad de creatina ingerida.

El empleo de la presente invención permite no solamente una reducción en la cantidad total de creatina perdida debido a la excreción sino que también permite disminuir la excreción de la creatina a partir del cuerpo. En una versión el empleo de la presente invención, disminuye la velocidad de absorción de la creatina en el tracto gastrointestinal. Se evitan los picos a corto plazo de la creatina en el plasma de la sangre y/o la concentración de creatina del plasma de la sangre se mantiene durante un tiempo prolongado.

Las fibras solubles viscosas son fibras solubles de alto peso molecular. Específicamente, las fibras solubles de alto peso molecular tienen un peso molecular medio de por lo menos 1, 7 x 10^6 g/mol. Con mayor preferencia, las fibras solubles viscosas tiene un peso molecular medio de 1,7 2,0x 10^6 g/mol.

En una versión de la presente invención, el producto alimenticio es adecuado para atletas, deportistas y/o personas físicamente activas, debido a que la creatina es conocida como un recargador de ATP. Un empleo más eficiente de la creatina proporcionará en consecuencia un sistema de recarga del ATP más eficiente. Una particular aplicación de la materia objetivo de la presente invención es el de aumentar el rendimiento de un atleta en los deportes de equipo o durante aceleraciones repetidas.

Las composiciones preparadas mediante el empleo de la presente invención pueden ser administradas oralmente.

En tanto la composición para el consumo oral pueda ser un medicamento o un producto alimenticio, se prefiere que la composición sea un producto alimenticio. El producto alimenticio puede seleccionarse del grupo formado por barras, en particular barras de cereales, cereales, en particular cereales de desayuno, polvos secados para ser reconstituidos con líquidos, bebidas que contienen fibras, o geles deportivos.

Es posible producir un producto alimenticio que puede ser líquido o sólido, que contiene la combinación de fibra soluble y creatina en forma de un sólido ó una barra larga. La composición para el consumo oral puede tener también la forma de una galleta, un bizcocho, un aperitivo, una galleta dura, un pan o un producto similar al pan. Es igualmente posible añadir creatina y fibra soluble a otros productos alimenticios como por ejemplo productos lácteos, helados, productos de confitería o bebidas.

Por ejemplo, suficientes cantidades de un polvo de creatina pueden ser añadidas al grano de avena entero y/o a la harina de cebada, enriquecidos con avena desengrasada y/o salvado de cebada, para garantizar la suficiente cantidad de fibra soluble viscosa. Esta mezcla puede emplearse para formar una masa de pan.

Si el producto producido por el empleo de la presente invención se pretende que sea una barra, existen una gran variedad de posibilidades para incorporar la fibra soluble y la creatina dentro de la barra. En la patente US 4. 871. 557 se describe un método para la obtención de una barra con un suplemento dietético de fibra. La barra de acuerdo con esta referencia se produce por extrusión de una mezcla de fibras que contiene, fibra de manzana, salvado de maíz, agua y harina de arroz (teniendo esta última la función de un aglutinante), la cual se convierte a continuación en partículas, es decir, se raya o muele para obtener copos. Estos copos ricos en fibra se añaden a continuación a otros ingredientes convencionales de la barra. Más exactamente, la mezcla de fibras se añade a otros ingredientes secos como por ejemplo, granos (por ejemplo copos de avena tostada o arroz crujiente), nueces, frutos y/o trocitos de chocolate. Estos ingredientes secos se mezclan con copos de fibra extrusionados-troceados, y se añade una mezcla de jarabe (líquido). Pueden añadirse otros ingredientes y la mezcla se transfiere a una línea de fabricación en donde se forma una barra convencional, y se somete la mezcla a un conformado, a un calentamiento y a un proceso de cortado con el fin de obtener una barra.

Este método puede modificarse fácilmente con el fin de obtener la composición para un consumo oral de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo puede añadirse beta-glucano en forma de avena y/o concentrado de salvado de cebada a los cereales antes de la extrusión. La creatina puede añadirse al mismo tiempo o más tarde. Por ejemplo, la creatina puede añadirse al jarabe. Puede prepararse también una barra, mezclando ingredientes secos, que pueden ser, junto a fibras solubles, cereales, nueces, frutos, chocolate, bayas, sólidos lácteos, por ejemplo. Los ingredientes secos de una barra pueden mezclarse más tarde con un aglutinante, el cual es normalmente un jarabe. La mezcla seca de una barra comprenderá normalmente desde un 40 hasta un 90%, de preferencia desde un 60

hasta un 80% en peso del total de la receta, mientras que el aglutinante representa el resto de la misma (de un 60 a un 30%, de preferencia de un 50 a un 40% en peso).

Los cereales pueden ser precisamente harina que se añade a la mezcla seca de la barra. Sin embargo, los cereales pueden emplearse en forma de cereales fritos, copos, cereales hinchados (por ejemplo, hinchados en estufa o con pistola), cereales extrusionados y/o extrusionados-expandidos pueden servir como un ejemplo. Los cereales son el trigo, el maíz, la cebada, la avena, el arroz, la avena, el mijo y similares. Por lo tanto, los cereales comprenden por ejemplo, el arroz o el maíz fritos, el arroz o la avena hinchados, cualquier clase de copos, cereales cocidos o comprimidos y cereales en copos, etc.. En función de la densidad de la barra final, los cereales pueden ser escogidos convenientemente. Por ejemplo, si se prefiere una barra ligera, es mejor emplear cereales fritos y/o cereales hinchados como cereales, mientras que cuando se prefiere obtener una barra densa, puede ser mejor el empleo de cereales fritos o cocidos y cereales comprimidos o simplemente harina, como por ejemplo la harina de arroz.

Si se emplean altas cantidades de avena y/o salvado de cebada y/o avena y/o concentrado de salvado de cebada (con el fin de proporcionar beta-glucano), para preparar una mezcla seca para una barra, pueden estar totalmente ausentes otros cereales.

La mezcla seca puede comprender también por ejemplo, frutos secos y frutas. Ejemplos son las avellanas, las nueces, nueces pecanas, anacardos, almendras, coco, castañas, macadamia o mezclas de los mismos. Los frutos secos pueden estar presentes en cantidades de hasta un 15%, de preferencia hasta un 10% en peso de la mezcla seca. Pueden añadirse también a la mezcla seca, frutas como por ejemplo las manzanas, los melocotones, las peras, los albaricoques, los plátanos, las naranjas, las piñas, y/o las bayas como por ejemplo, las frambuesas, las fresas, las moras, los arándanos, y similares.

El aglutinante que hay que añadir a la mezcla seca puede ser un jarabe. Por ejemplo un jarabe de glucosa, el cual comprende una mezcla de glucosa y/o sus polímeros obtenidos mediante la hidrólisis parcial del almidón, teniendo un valor DE (equivalente en dextrosa) de aproximadamente 30 a 50, y un contenido en agua de aproximadamente un 15 a un 25% en peso de aglutinante. Generalmente, el aglutinante puede contener azúcar invertido, azúcar de glucosa, y/o jarabe de maíz rico en fructosa, por ejemplo.

El aglutinante puede contener sólidos de la leche, los cuales se añaden en forma de leche en polvo y/o leche fresca. En el último caso, la adición de agua puede ser por lo menos parcialmente sustituida por la adición de leche. La patente WO 0056171 describe un aglutinante en este sentido, el cual comprende de 10 a 70 partes de azúcar, de 0,5 a 5 partes de un agente aglutinante (un polisacárido como por ejemplo una goma), hasta 15 partes de glicerina, hasta 60 partes de pulpa o concentrado de fruta, hasta 10 partes de polvo de coco, y agua añadida hasta un contenido en agua del 10 al 30%, por ejemplo.

El aglutinante puede contener de un 0 a un 15%, de preferencia de un 0,5 a un 15% de glicerina. La glicerina se añade algunas veces a las barras para proporcionar un sabor de boca húmedo, mientras que el contenido en agua tiene que permanecer generalmente bajo, para asegurar una vida al almacenamiento prolongada.

En un método básico, el aglutinante es simplemente un jarabe que comprende agua (de un 10 a un 20% en peso de aglutinante) y azúcares, comprendiendo opcionalmente además, grasa (de un 0 a un 15%, de preferencia de un 12 a un 10%), lecitina (de un 0 a un 1%, de preferencia de un 0,01 a un 0,2%) y/o saborizantes, el cual jarabe se obtiene calentando el agua de 70 a 90 ℃ y añadiendo/disolv iendo los azúcares con agitación. Los jarabes con un contenido en agua de aproximadamente un 15 a un 20% en peso están también disponibles en el comercio.

La creatina puede añadirse por ejemplo, al aglutinante o alternativamente, puede añadirse juntamente con la fibra soluble a la mezcla seca.

Mezclando la mezcla seca y el aglutinante en las cantidades mencionadas anteriormente, se obtiene la masa básica de una barra. Este paso puede efectuarse en un aparato de mezclar adecuado, como por ejemplo, un mezclador de tornillo del tipo de resorte helicoidal con una tobera axial de aspersión o con un tambor de revestimiento, por ejemplo.

La masa básica puede ser transferida a un aparato adecuado de conformar o comprimir, para dar forma a la barra. Por ejemplo, puede emplearse una prensa Bepex-Hutt Roller Press del tipo DP, la cual presiona la masa básica a través de una tobera de forma plana o en forma en cordón, bajo presiones de hasta 12 bars, de preferencia de 5 a 10 bars. Otro aparato adecuado es el Bepex Hutt Roller Slab Former tipo GP, el cual no requiere presiones tan altas y en consecuencia suministra una pasta plana con un peso específico bajo.

Sin embargo, las barras finales pueden obtenerse también por otros medios. En general, después del conformado de la masa básica del aglutinante y la mezcla seca, el proceso posterior puede incluir la formación de un enrollamiento, la compresión de este enrollamiento , la transferencia sobre una cinta a presión, un preenfriamiento

(de 10 a 20 ºC), y el cortado de la forma final, por ejemplo, mediante una máquina cortadora o una cuchilla de guillotina (de Sollich o Rademaker), un segundo enfriamiento (4 a 15 grados C), y el envasado final de la barra.

Por ejemplo, si el producto de cereal cocido, de acuerdo con la patente WO 9631128, se enriquece apropiadamente con creatina, éste puede ser un método suficiente para obtener el producto alimenticio de acuerdo con la presente invención.

El producto alimenticio como se ha descrito anteriormente tiene una composición que comprende en tanto por ciento en peso, del 2 al 40% de fibra soluble viscosa. De preferencia, contiene de un 3 a un 30%, con más preferencia de un 5 a un 20% de fibra soluble viscosa. Por ejemplo, el producto alimenticio puede contener de un 7 a un 16% de fibra soluble viscosa. La fibra viscosa soluble puede obtenerse a partir de cualquier fuente adecuada como se ha mencionado anteriormente.

El beta-glucano puede obtenerse a partir de cualquier fuente conocida que contenga beta-glucano, incluyendo el concentrado de salvado de avena o la harina de cebada; con más preferencia el salvado de avena desgrasado o la harina de cebada.

En esta especificación, un "concentrado desgrasado de salvado de avena y/o de cebada" significa una fracción de salvado de avena y/o cebada que tiene un contenido en beta-glucano por encima del 10% en peso y el cual ha sido sometido a un proceso para eliminar, por lo menos parcialmente, el aceite y las grasas de la fracción. Normalmente, los concentrados de salvado de avena y/o cebada tienen un contenido de grasa o aceite mayor de aproximadamente un 5% en peso. Los concentrados de salvado desgrasado de avena y/o cebada tienen un contenido en aceite menor de aproximadamente un 7% en peso; más habitualmente aproximadamente de un 4% a aproximadamente un 6% en peso. Los concentrados desgrasados de salvado de avena y/o cebada tienen la ventaja de una mayor estabilidad del producto alimenticio, un procesado más fácil y una mejor textura y propiedades organolépticas del producto alimenticio.

Los concentrados desgrasados de salvado de avena y/o cebada de este tipo son comercialmente adquiribles; por ejemplo los concentrados de salvado de avena adecuados pueden adquirirse de la firma Swedish Protein AB, Vrbacka, Suecia. Los concentrados de salvado de cebada pueden obtenerse por ejemplo de la firma DKSH, Asia. Alternativamente, el concentrado de salvado de avena y/o cebada puede prepararse mediante la molienda de granos secos de avena y/o cebada, y a continuación efectuando una cuidadosa selección por screening del material de fibra a partir de componentes amiláceos de los granos de avena y/o cebada. El material rico en fibra puede a continuación someterse a técnicas de extracción con disolventes para eliminar los aceites y las grasas del material. Un procedimiento adecuado para la extracción de aceites y grasas se describe en la patente británica 1.526.553; cuya descripción se incorpora como referencia. El paso de extracción con disolventes puede también efectuarse antes del screening, si se desea. Este screening y el procedimiento de extracción sería adecuado para la producción de concentrados de salvado de avena y cebada, con contenidos de fibra en el extremo más bajo del margen; por ejemplo un concentrado de salvado de avena y/o cebada con un contenido máximo de beta-glucano de aproximadamente un 15% en peso.

En una versión preferida, el producto alimenticio de acuerdo con la presente invención comprende en tanto por ciento en peso de ingredientes en bruto, de un 20 a un 80% de concentrado de salvado de avena y/o de cebada. De preferencia contiene de un 30 a un 70%, con más preferencia de un 40 a un 60% de concentrado de salvado de avena y/o cebada.

El producto alimenticio de acuerdo con la presente invención comprende además en tanto por ciento en peso, de un 5 a un 45% de proteína, de un 1 a un 20% de grasas y/o aceites y de un 40 a un 80% de hidratos de carbono. Todavía en otra versión, el producto alimenticio de acuerdo con la presente invención comprende, en tanto por ciento en peso, de un 5 a un 20% de proteína, de un 1 a un 10% de grasas y/o aceites y de un 40 a un 70% de hidratos de carbono. De preferencia, el producto comprende de un 10 a un 15% de proteína, de un 2 a un 7% de grasas y/o aceites y de un 50 a un 60% de hidratos de carbono.

Las proteínas, grasas e hidratos de carbono pueden ser de cualquier origen vegetal o animal. Por ejemplo, pueden estar contenidas en los cereales u otros componentes empleados en la fabricación del producto alimenticio (ver más adelante), por ejemplo a partir del concentrado de salvado de avena y/o cebada.

Para una realización óptima la composición preparada mediante el empleo de la presente invención, comprende de preferencia, en tanto por ciento en peso, aproximadamente de un 2 a un 40% de creatina, con más preferencia de un 10 a un 35% de creatina, todavía con mayor preferencia, de un 20 a un 30% de creatina.

Las composiciones preparadas mediante el empleo de la presente invención son ingeridas de preferencia como sigue: aproximadamente 20 g de creatina se ingieren cada día durante 5 días. Esto aumentará el contenido de creatina en el músculo en aproximadamente un 20%. A continuación se ingieren de 3 a 5 g diariamente para mantener la absorción de creatina por los músculos. La fase de carga inicial puede también ser omitida. En este caso el aumento del contenido de creatina en el músculo es más bajo, pero alcanza el mismo nivel después de

aproximadamente 15 días. Otros tipos de células, como por ejemplo los eritrocitos y las neuronas, almacenan también creatina durante la suplementación.

En consecuencia, la composición preparada mediante el empleo de la presente invención puede ser ingerida de manera que se consuman por día aproximadamente de 1,5 a 7 g, de preferencia aproximadamente de 3 a 5 g de creatina por 75 kilos de peso corporal. Opcionalmente, la composición puede ser ingerida de manera que se consuman por día durante los primeros 1 - 7 días, aproximadamente de 15 a 25 g, de preferencia, aproximadamente de 18 a 22 g de creatina por 75 kilos de peso corporal.

La composición preparada mediante el empleo de la presente invención puede tener un contenido de energía de aproximadamente 75 - 200 kcal, de preferencia o aproximadamente de 100 a 180 kcal. De preferencia, la composición puede ser ingerida en el marco de una dieta total que contiene aproximadamente de 1500 a 3000 kcal por día, y con mayor preferencia se injieren por día de 1800 a 2500 kcal. Por lo tanto en una versión, la energía de la composición preparada para el empleo de la presente invención debería representar aproximadamente de un 2 a un 20%, de preferencia de un 5 a un 15%, con más preferencia de un 8 a un 12% de la energía total consumida durante un día.

El producto alimenticio de la presente invención comprende las fibras solubles viscosas en una cantidad de aproximadamente desde un 2 hasta un 40% en peso. Las fibras solubles viscosas son fibras solubles de un alto peso molecular. Las fibras solubles de alto peso molecular tienen de preferencia un peso molecular medio de por lo menos 1,7 x 10^6 g/mol, con más preferencia están en un margen de 1,7 – 2,0 x 10^6 g/mol.

Una ración nutritiva de acuerdo con la presente invención contiene una combinación de creatina y fibras solubles viscosas que tienen un peso molecular alto de por lo menos 1,7 x 10^6 g/mol, de preferencia 1,7 – 2,0 x 10^6 y, en donde la ración contiene por lo menos 1,3 g de fibras solubles viscosas de alto peso molecular, y las fibras solubles proporcionan una viscosidad de por lo menos 3000 mPa en una digestión gastrointestinal simulada.

Está claro para los expertos en la técnica que, pueden combinar libremente todas las características descritas en la presente, sin apartarse del ámbito de la invención, como se han descrito originalmente en la presente.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Individuos

Se reclutaron diecisiete individuos masculinos sanos (21 ± 0,3 años, 179 ± 1,0 cm, 71 ± 2,9 kg, media ± SEM). Eran físicamente activos y nueve de ellos eran atletas de alto nivel. Fueron instruidos para mantener su dieta y su actividad física sin cambiarla durante el experimento. Antes del principio del experimento, se registró la ingesta de alimento durante 7 días por medio de un cuestionario estandarizado y computado empleando el programa Nutrilog (Marans, Francia). La ingesta diaria de energía fue de 2447 ± 111,7 kcal, repartidas en 48 ± 1,1 % de hidratos de carbono, 34 ± 1,1 % de lípidos, 3 ± 0,8 % de alcohol y 15 ± 1,1 % de proteínas, lo cual corresponde a 1,3 ± 0,10 g de proteínas por kilo de masa corporal. Los individuos no consumieron ningún suplemento alimenticio durante por lo menos 2 meses y no tomaron ningún fármaco con una base regular. Se les entregó un programa oral y por escrito del estudio antes de firmar un documento de consentimiento informado. Todos los procedimientos empleados se llevaron a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Protocolo

Los individuos recibieron tres tratamientos en períodos interespaciados por un período de reposo de 40,0 ± 1,2 días, con un mínimo de 29 días. Un tratamiento consistió en la ingesta de 2 g de creatina en polvo (2,3 g de creatina monohidrato, de calidad alimenticia, Creapure™), ingeridos en 150 ml de una solución acuosa (AS). Los otros dos fueron unas barras de alimento con recetas comerciales, fabricados para el estudio por la firma Nestlé Product Technology Center de PTC-Orbe, Suiza: uno fue una barra rica en proteína (PP) y la otra fue una barra rica en beta-glucano (BG). El protocolo está resumido en la figura 1. La barra con BG contenía 16,7 g de hidratos de carbono, 4,1 g de proteínas, 2,3 g de lípidos y 3,2 g de fibras (-1,5 g de beta-glucanos) y un contenido total de energía de 104 kcal. La barra con PP contenía 19,0 g de hidratos de carbono, 14,3 g de proteínas, 1,3 g de lípidos y 0,1 g de fibras y un contenido total de energía de 144 kcal. Ambas barras contenían también 2 g de creatina, comprobados mediante el subsiguiente análisis, que se incorporaron como monohidrato en la fabricación.

El día antes del experimento, los individuos recibieron comidas estandarizadas, y se les pidió que recogieran su producción de orina durante 24 horas. Después de casi toda una noche, llegaron a las 7.00 de la mañana al laboratorio donde fueron pesados. Rellenaron un cuestionario binario (si/no) evaluando la aparición de síntomas adversos de los anteriores 7 días (dolor de estómago, diarrea, estreñimiento, náuseas, dolor de cabeza, períodos de

mareos, amnesia, martilleo, insomnio, tendinitis, rampas, dolores musculares, fatiga, pérdida de apetito, hambre, otras molestias). Se introdujo un catéter en la vena antecubital y se extrajo una primera muestra de sangre para determinar el nivel basal de creatina y creatinina en plasma y eritrocitos. A continuación los individuos ingirieron uno de los tres productos de creatina (AS, BG ó PP) y de nuevo se tomaron 16 muestras de sangre durante las siguientes 8 horas para determinar la cinética en plasma de la creatina y la creatinina . Se les proporcionó un desayuno, un bocadillo, una comida y un aperitivo final respectivamente a las 2 horas, a las 4 horas, a las 5 horas, y a las 7 horas después de la ingestión de creatina. De manera similar se recogió la orina a las 2 horas, a las 4 horas, a las 8 horas y a las 24 horas después de la ingestión de creatina. Los individuos fueron instruidos para consumir el producto de ensayo, 3 veces al día, por la mañana, al mediodía y por la tarde, durante los próximos 7 días. Al octavo día, los individuos regresaron al laboratorio después de ayunar durante la noche. Fueron pesados de nuevo y se retiró una muestra de sangre para la determinación de la creatina y creatinina en plasma y eritrocitos. El cuestionario del estado de salud se cumplimentó de nuevo. Cuatro de los individuos recogieron sus heces fecales durante 24 horas en seis ocasiones: el día antes y el día después de dicho período de suplementación.

Procedimientos

Se recogió la sangre venosa en heparina como anticoagulante. Los tubos se colocaron inmediatamente en hielo y se centrifugaron a 3000 g durante 6 minutos a 4 ℃. Se desproteinizó el plasma (900 µl) con ácido sulfosalicílico al 5% (300 µl) y se centrifugó de nuevo a 3000 g durante 6 minutos. Se añadió NaOH 0,1 M (90 µl) al sobrenadante (300 µl) para obtener un valor del pH de aproximadamente 7,8. Las muestras se almacenaron a - 20 ℃.

Después de la primera centrifugación, se lavaron los eritrocitos dos veces con un volumen similar de agua fisiológica (0,9% de NaCl, centrifugación: 1000 g, durante 5 minutos a 4 ℃). Después de tres procesos de congelac ión y descongelación, los eritrocitos (300 µl) fueron desproteinizados con ácido sulfosalicílico al 5% (600 µl) y a continuación se centrifugaron a 3000 g durante 6 minutos. Se recogió el sobrenadante y se centrifugó de nuevo. El sobrenadante transparente se neutralizó con NaOH 0,1 M.

Se recogieron las orinas en una botella de plástico y se midió el volumen. Una parte alícuota (10 ml) se almacenó a -20 ℃.

Se analizó el contenido de creatina y creatinina en plasma, eritrocitos, y de orina mediante espectrofotometría con técnicas enzimáticas (Siedel J et al., (1984) Clin Chem 30: 968), omitiendo la creatininasa para la determinación de la creatina. El contenido de creatina y creatinina en las barras del ensayo se determinó mediante HPLC seguida de homogeneización y extracción con disolventes de acuerdo con un método modificado de Dash y Shawney (Dash AK, Sawhney A (2002) J Pharm Biomed Anal 29: 939-945). El material recogido de las heces de 24 horas se colocó en una caja de plástico y se pesó. Una parte alícuota se almacenó a -80ºC. Debido al gran contenido bacteriano, las heces se prepararon con la máxima rapidez posible, evitando el paso de desproteneización acídica que podía inducir una degradación de la creatina en creatinina (Ganguly S, et al., (2003) AAPS PharmaSciTech 4: E25).

Se analizaron tanto el contenido de creatina como el contenido de creatinina en las heces mediante HPLC a 205 nm. Después de la dilución de un alícuota de las heces en 0,045 M de sulfato de amonio conteniendo un estándar interno (4-[2-aminoetil]-benceno sulfonamida), la muestra se filtró a través de una membrana de 10 kDa. Se emplearon las siguientes condiciones para identificar la creatina: 2 columnas Beckman RP-C18 Ultrasphere ODS de 5 µ 25 cm* 4,6 mm; elución A/B (70/30) con 0,05% de ácido trifluoroacético anhidro (TFA) a 1,0 ml/minuto; A: 0,1% de H_3PO_4 en H_2O desionizada; B: 1,4 mg de dodecilsulfato de sodio/ml de acetonitrilo. El perfil espectral (Diod Array Detector serie 200 HP) demostró que el pequeño pico correspondiente a la creatina en las muestras era heterogéneo. Los valores registrados para la creatina en la sección de resultados corresponden a los estimados más altos posibles incluyendo una probable sobreestimación. La creatinina se detectó de acuerdo con otro método modificado ((Dash AK, Sawhney A (2002) J Pharm Biomed Anal 29: 939-945) empleando las mismas columnas que para la creatina pero con una elución diferente: sulfato de amonio 5,95 g/litro, H_2O desionizada a 1,0 ml/minuto. Debido a la naturaleza del disolvente de elución y el pequeño tamaño del pico de la creatinina, su perfil espectral no pudo obtenerse. Como para la creatina, los valores registrados corresponden a los valores estimados más altos posibles.

Farmacocinética

Empleando el algoritmo de Marquardt, todos los valores cinéticos se determinaron con la siguiente ecuación:

$$C = (FD/V * (ka / (ka-kel)) * (\exp(-kel * (t-tlag)) - \exp(-ka * (t-tlag)))) \quad \text{(ecuación 1)}$$

En donde C es la concentración de creatina en plasma, menos la concentración basal (µM)

si C 0, entonces los datos fueron eliminados
F es la biodisponibilidad
D es la dosis (2 g ó 15 300 µmol)

V es el volumen de distribución
ka es la velocidad constante de absorción (de primer orden, h^{-1})
kel es la velocidad constante de eliminación (de primer orden h^{-1})
t es el tiempo (horas)
tlag es el tiempo de retraso (horas)

No se aplicó ningún peso a los datos (peso = 1) y los valores de los parámetros iniciales fueron estimados empleando un algoritmo Simplex.

Esta ecuación corresponde a un modelo compartimental one-open (abierto) en el cual ka, kel y tlag son los parámetros primordiales. Conociendo su valor, se calcularon nuevos parámetros cinéticos de la creatina en plasma:

$AUC_{0,\infty}$: área debajo de la curva integrada desde cero hasta el infinito

Dado que la biodisponibilidad (F) no puede medirse, solamente puede estimarse el volumen de distribución aparente y el aclaramiento aparente:

Vd: volumen de distribución aparente (Vd = V/F, L)
Cl: aclaramiento aparente (Cl = Kel · Vd, $L.h^{-1}$)

Estadística

Los resultados se muestran como las medias ± los errores estándar de las medias (SEM). Las diferencias entre los valores medios de las variables medidos con las tres formas de ingestión de creatina (AS/BG/PP) , fueron evaluadas mediante un modelo mixto representando el orden de los tratamientos (primero, segundo o tercer tratamiento), y cuando puede aplicarse, el tiempo de medición (pre y post tratamiento). Cuando la variable ensayada no está afectada por el orden, se empleó o bien un ANOVA de una vía (dosis única) o bien un ANOVA de dos vías (dosis múltiples) para mediciones repetidas. Cuando se empleó un ANOVA de una vía, se empleó el ensayo Dunnett como un ensayo post-hoc para comparar el BG y el PP con el AS como tratamiento de referencia. En el caso de un ANOVA de dos vías se aplicó el ensayo de Bonferroni como ensayo post-hoc para comparar las condiciones del pretratamiento y del postratamiento. El significado estadístico de los cambios observados en frecuencias de variables discretas se dedujo por medio de un ensayo Fisher. El umbral significativo se ajustó a $p < 0,05$.

Resultados

Cinética después de una dosis única

Orinas

En condiciones basales, la excreción urinaria de creatina en 24 horas fue de 2 ± 1,9 mg. Cuando se consumió una dosis única de 2 g de creatina bajo la forma de AS y PP, se encontró un 15 ± 1,9 % y un 14 ± 2,2 % de la dosis, respectivamente, en la orina recogida durante las primeras 24 horas después de la ingestión (figura 2). Menos creatina se excretó después del tratamiento con BG (8 ± 1,2 %, p= 0,004), cuando se comparó con las formas AS y PP. La mayor parte de la creatina excretada apareció en la orina durante las primeras 2 horas después de la ingesta de AS (tabla 1).

Tabla 1. Excreción urinaria de la creatina

	0 - 2 horas	2 – 4 horas	4 – 8 horas	8 – 24 horas
AS	0,193 ± 0,0204	0,107 ± 0,0217	0,002 ± 0,0010	0,001 ± 0,0001
BG	0,035 ± 0,0087***	0,108 ± 0,0195	0,010 ± 0,0051	0,001 ± 0,0003
PP	0,152 ± 0,0250	0,117 ± 0,0223	0,004 ± 0,0022	0,002 ± 0,0009

Excreción urinaria de creatina (g) durante las primeras dos horas, entre la 2ª y la 4ª hora, entre la 4ª y la 8ª hora, y entre la 8ª y la 24ª hora después de la ingestión de 2 g de creatina bajo la forma de una solución acuosa (AS), o incorporada en una barra alimenticia rica en beta-glucano (BG) ó en proteína (PP). Los resultados están expresados como la media ± SEM (n = 17). *** $p < 0,001$ respecto al tratamiento AS.

Después de 4 horas, los valores de la excreción de creatina se volvieron similares a las condiciones basales. La excreción de creatinina urinaria fue ligeramente menor de 1 g/24 horas y no fue afectada por la ingestión de 2 g de creatina sea cual fuere la forma de ingestión. Ni las excreciones de creatina ni las excreciones de creatinina fueron afectadas por el orden del tratamiento.

Concentraciones de plasma

La concentración media basal de creatina en plasma fue del 10 ± 1,0 μM (figura 3). Después de la ingestión de 2 g de creatina bajo la forma de AS, la concentración en plasma, aumentó fuertemente hasta alcanzar un pico (299 ± 19,5 μM) en menos de una hora (tabla 2).

Tabla 2. Datos cinéticos del plasma

	AS	BG	PP
Concentración del pico de la creatina en plasma	299 ± 19,5	174 ± 14,0***	237 ± 22,3
(observado, μM)	0,81 ± 0,050	2,40 ± 2,177***	1,31 ± 0,146*
Tiempo a la concentración del pico (observado, h)	0,38 ± 0,033	0,78 ± 0,114***	0,43 ± 0,060
Retraso (h)	23,63 ± 6,655	0,78 ± 0,045***	4,58 ± 7,050**
Velocidad constante de absorción (h^{-1})	0,55 ± 0,150	4,67 ± 0,267***	2,18 ± 0,385***
Tiempo de absorción (h)	0,68 ± 0,058	0,71 ± 0,056***	0,74 ± 0,056
Velocidad constante de eliminación (h^{-1})	587 ± 56,2	501 ± 44,9	528 ± 57,0
Area debajo de la curva (0→∞, μM·h)	47,1 ± 4,16	55,5± 8,88	60,6 ± 14,68
Volumen aparente de distribución (L)	33,7 ± 6,22	35,4 ± 3,87	38,9 ± 6,70
Aclaramiento aparente ($L \cdot h^{-1}$)			

Datos cinéticos del plasma después de una ingestión de 2 g de creatina. AS, solución acuosa; BG, barra rica en betaglucano; PP barra rica en proteína. Los resultados están expresados como la media ± SEM (n = 17). *P<0,05, *** p< 0,001 respecto al tratamiento AS.

Cuando la misma cantidad de creatina se consumió como una barra, el aumento de la concentración en plasma fue más lenta; la concentración en plasma máxima fue más baja y retardada (tabla 2). El diseño ANOVA para mediciones repetidas aplicado a los datos cinéticos mostró una significativa interacción entre el tiempo y los tratamientos (p<0,001) indicando diferentes cursos del tiempo, de acuerdo con las formas ingeridas (AS/BG/PP). Los análisis post-hoc mostraron que se alcanzó la diferencia originada durante la fase de absorción antes de alcanzar las concentraciones del pico (figura 3). La concentración del pico de creatina fue inferior con BG (174 ± 14,0 μM) que con PP (237 ± 22,3 μM, p = 0,019) y la concentración del pico apareció más tarde (2,40 ± 0, 177 con BG frente a 1,31 ± 0,15 h con PP, p< 0,001).

El modelo de compartimento one-open descrito mediante la ecuación 1, proporcionó el mejor ajuste del curso del tiempo de creatina en plasma (figura 4). Otros modelos ensayados no permitían que el algoritmo convirtiera o diera mayores residuos. Empleando la ecuación 1 el valor de la media de los residuos fue de 1,06 μM en la condición AS. El primer y el tercer cuartil fueron -8,90 μM y 9,97 μM respectivamente. Las distribuciones de los residuos no fueron diferentes en las condiciones BG y PP en donde las medias fueron de -0,49 μM (25%: -10,04 μM -75%: 8,67 μM) y 0,04 μM (25%: -10,13 μM -75%: 7,98 μM), respectivamente. Las relaciones entre las concentraciones de creatina en plasma observadas y calculadas fueron lineales y explicaban una alta fracción de varianzas: 96% en la condición AS, 88% en la condición BG, y 95% en la condición PP.

El tiempo de retraso (tlag), la velocidad constante de eliminación (kel) y la velocidad constante de absorción (ka) son los tres parámetros calculados de la ecuación 1. El análisis del modelo mixto no reveló ningún efecto causado por el orden con el cual se había administrado el tratamiento a los individuos, siempre que los valores de la media de tlag, kel y ka fueran los concernientes.

El tiempo de retraso (tlag) corresponde al tiempo necesario para observar un cambio en la concentración de creatina en plasma después de la ingestión del bolus. Cuando la creatina se injiere bajo las formas AS y PP, el tlag apareció a las 0,38 ± 0,033 horas y a las 0,43 ± 0,060 horas, respectivamente (P = NS), pero el tlag fue el doble cuando la creatina se ingirió como una barra BG (0,78 ± 0,114 horas, p < 0,001, tabla 2).

La velocidad constante de absorción (ka) fue más rápida cuando la creatina se injirió bajo la forma de AS en comparación con las barras (p < 0,001, tabla 2). El tiempo de absorción (Tabs) está inversamente relacionado a la ka. El Tabs fue de 0,55 ± 0,150 horas en la condición AS mientras que alcanzó 2,18 ± 0, 385 horas en la condición PP (p < 0,001) y 4,67 ± 0, 267 horas en la condición BG (p< 0,001).

La media de las medias vidas de eliminación fue de 1,09 ± 0,06 horas. Ni la velocidad constante de eliminación ni el aclaramiento aparente fueron afectados por la forma de la creatina ingerida (tabla 2). El volumen aparente de

distribución fue aproximadamente de un 75% de la masa corporal y no fue influenciada por la forma de la creatina ingerida (tabla 2). Las áreas debajo de la curva calculadas mediante la integración de la ecuación 1 desde 0 al infinito ($AUC_{0,\infty}$) fueron idénticas para todas las formas de creatina (valor medio: 539 ± 30,4 μM·h, tabla 2).

El valor medio de las concentraciones de creatinina en plasma en la condición basal fue de 53,5 ± 1,50 μM. Este valor cambió solamente unos pocos μM durante las ocho horas después de la ingestión de la creatina independientemente del tratamiento.

Ingestión de múltiples dosis

Concentraciones de plasma

Después de una semana de la suplementación con creatina, se midieron las concentraciones de creatina en plasma y las concentraciones de creatinina de nuevo en estado de ayunas. La concentración de creatina en plasma, el valor del cual no fue influenciado por el orden de los tratamientos, fue de 11 ± 2,5 veces más alta después de la suplementación (figura 5A). El aumento después de la forma de creatina PP fue más bajo (+ 30 ± 5,2 μM) que después de la suplementación con AS y BG (+ 86 ± 33,5 μM y + 85 ± 14,3 μM, respectivamente), con una significativa interacción entre los tratamientos (AS/BG/PP) y las condiciones (pre y post-suplementación). Hubo un significativo efecto del orden de los tratamientos sobre la concentración de creatinina en plasma ($p < 0,001$). Los valores medios basales fueron de 49,0 ± 2,22 μM, 54,7 ± 3,30 μM y 56,8 ± 1,83 kg para las 1ª, 2ª y 3ª pruebas, respectivamente. A pesar del progresivo aumento de la concentración basal sobre el tiempo de la experimentación, una suplementación de creatina durante una semana aumentó ligeramente las concentraciones de creatinina en plasma en todos los tratamientos ($p < 0,05$), independientemente de la forma de la creatina injerida (figura 5B).

Concentraciones de eritrocitos

La concentración de creatina en los eritrocitos mostró grandes diferencias entre individuos como se ilustró mediante un coeficiente de variación de los valores basales del 59% pero no fue influenciada por el orden de los tratamientos.

La concentración de creatina en eritrocitos aumentó en el 88 ± 22% después de la suplementación con creatina, independientemente de la forma de la creatina ingerida (figura 6). No hubo ninguna significativa interacción entre el tratamiento (AS/BG/PP) y la condición (pre-/post-) indicando que la forma de la creatina ingerida no tuvo influencia sobre el nivel de creatina en los eritrocitos.

La concentración basal de creatinina en los eritrocitos fue aproximadamente de 25μM y permaneció estable durante todo el experimento.

Heces

Cualesquiera que fueran las condiciones, basal o suplementada, la creatina y la creatinina no podían ser cuantificadas en las heces humanas. Los métodos empleados fueron suficientemente sensibles para indicar que el valor máximo estimado fue de -15 ± 1,2 μg por gramo de heces recién recogidas para la creatinina y de -50 ± 5,7 μg por gramo de heces recién recogidas para la creatina.

Efectos colaterales

Durante la visita inicial y después de cada período de suplementación con creatina, todos los individuos cumplimentaron un cuestionario informando de los potenciales efectos colaterales. No se observó ninguna diferencia en la frecuencia de las molestias de salud declaradas excepto para calambres en los músculos que frecuentemente fueron menos registrados después de la suplementación con creatina ($p < 0,05$).

Ejemplo 2

Viscosidad después de la digestión humana simulada

Se emplearon concentrados de β-glucano de bajo peso molecular y concentrados de β-glucano de alto peso molecular, en la digestión humana simulada como se ha descrito más arriba.

Los concentrados de β-glucano empleados en este experimento son como sigue:

- Muestra A: concentrado de β-glucano de bajo peso molecular, con un peso molecular de 0,3 x 10^6 g/mol;
- Muestra B: concentrados de β-glucano de bajo peso molecular, con un peso molecular de 0,3 x 10^6 g/mol;
- Muestra C: concentrados de β-glucano de alto peso molecular, con un peso molecular de 2,0 x 10^6 g/mol;
- Muestra D: concentrados; de β-glucano de alto peso molecular, con un peso molecular de 1,7 x 10^6 g/mol; y
- Muestra E: concentrado de β-glucano de alto peso molecular, con un peso molecular de 1,7 x 10^6 g/mol.

Como puede deducirse del diagrama de la figura 7, la muestra A no es procesable a altas concentraciones. Además, la muestra B no desarrolla una razonable viscosidad en un amplio margen de peso. Esto significa que la muestra B puede producir solamente barras de baja viscosidad. Este concentrado no es preferido para la producción de productos con una funcionalidad que incremente el almacenamiento de creatina en el cuerpo y disminuya la excreción de creatina a partir del cuerpo.

Las muestras C, D y E con un peso molecular de por lo menos 1,7 x 10^6 g/mol producen productos con una suficiente alta viscosidad para presentar los deseados efectos de retención de creatina en el cuerpo.

REIVINDICACIONES

1. Empleo de la creatina y las fibras solubles viscosas para la preparación de una composición para aumentar el almacenamiento de creatina en el cuerpo y disminuir la excreción de creatina a partir del cuerpo, en donde las fibras solubles viscosas son fibras solubles de alto peso molecular con un peso molecular medio de por lo menos 1,7 x 10^6 g/mol.

2. Empleo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las fibras solubles viscosas tienen un peso molecular medio de 1,7 - 2,0 x 10^6 g/mol.

3. Empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la creatina se almacena en las células de color rojo de la sangre y en el tejido muscular.

4. Empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para reducir la cantidad de excreción de creatina a partir del cuerpo, en relación con la cantidad de creatina ingerida.

5. Empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para disminuir la velocidad de absorción de la creatina en el tracto gastrointestinal.

6. Empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para impedir los picos a corto plazo de la creatina en el plasma sanguíneo y/o mantener la concentración en plasma sanguíneo de la creatina mantenida durante un prolongado tiempo.

7. Empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición es adecuada para animales domésticos o humanos, en particular para los atletas, deportistas o personas físicamente activas.

8. Empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la fibra soluble viscosa se selecciona a partir del grupo formado por la inulina, la pectina, el beta-glucano, la goma arábiga, los mucílagos de tragacanto, la goma guar y la goma de algarrobo, el agar, el carrageno, los alginatos, el xantano, o mezclas de los mismos.

9. Empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición debe ser consumida de forma que se consuman por día de 1,5 a 7 g de creatina al día por 75 kg de peso corporal.

10. Empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición debe ser consumida de forma que durante los primeros 1 a 7 días se consuman de 15 a 25 g por día de creatina por 75 kilos de peso corporal, y a continuación se consuman de 1,5 a 7 g de creatina por día por 75 kilos de peso corporal.

11. Empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la composición debe ser injerida de manera que se consuman por día un total de 1500-3000 kcal.

12. Empleo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición tiene un contenido de energía de 75-300 kcal.

13. Un producto alimenticio que tiene una composición, que contiene:

    - del 2 al 40% en peso de fibras solubles viscosas;
    - del 2 al 40% en peso de creatina,
    - del 5 al 45% en peso de proteína,
    - del 1 al 20% en peso de grasas y/o aceites y de un 40 a un 80% en peso de hidratos de carbono, y en donde las fibras solubles viscosas son fibras solubles de alto peso molecular con un peso molecular medio de por lo menos 1,7 x 10^6 g/mol.

14. El producto alimenticio de acuerdo con la reivindicación 13, el cual comprende además, del 20 al 80% en peso de concentrado de salvado de avena y/o de cebada.

15. El producto alimenticio de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en donde las fibras solubles viscosas tienen un peso molecular medio de 1,7 - 2,0 x 10^6 g/mol.

16. Una ración nutritiva que comprende fibras solubles viscosas de creatina con un peso molecular por lo menos de 1,7 x 10^6 g/mol, de preferencia 1,7 – 2,0 x 10^6 g/mol y, en donde una ración comprende por lo menos, 1,3 g de fibras solubles viscosas de alto peso molecular, y las fibras solubles proporcionan una viscosidad de por lo menos 3000 mPa en una digestión gastrointestinal simulada.

*****

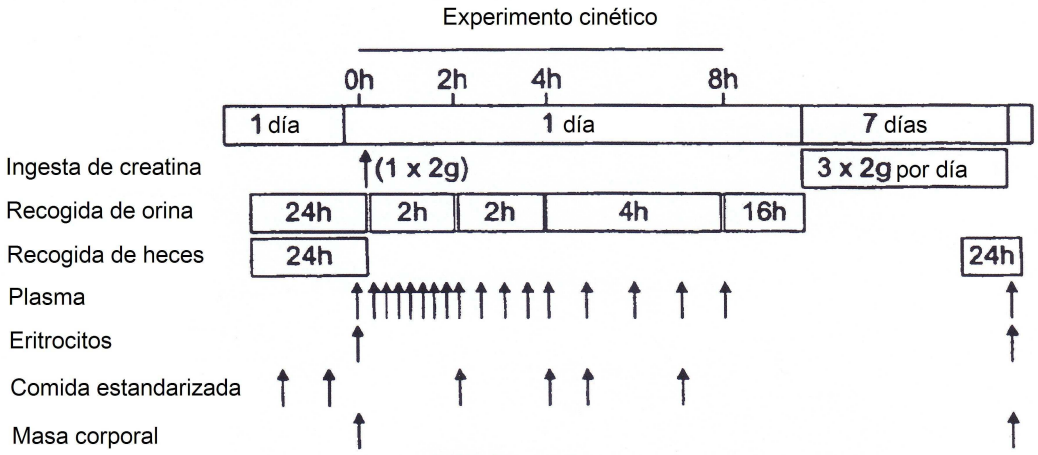
Experimento cinético
0h
2h
4h
8h
1 día
1 día
7 días
Ingesta de creatina
(1 x 2g)
3 x 2g por día
Recogida de orina
24h
2h
2h
4h
16h
Recogida de heces
24h
24h
Plasma
Eritrocitos
Comida estandarizada
Masa corporal

FIG. 1

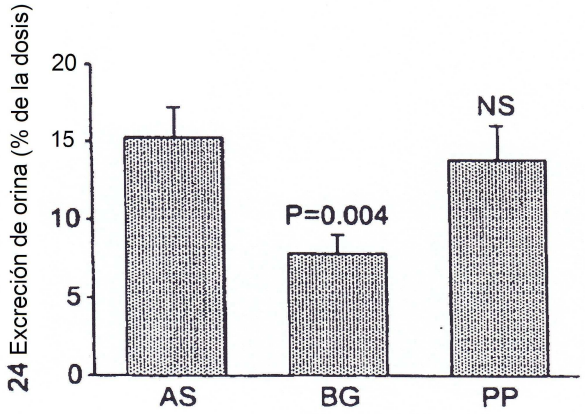
24 Excreción de orina (% de la dosis)
20
15
10
5
0
P=0.004
NS
AS
BG
PP

FIG. 2

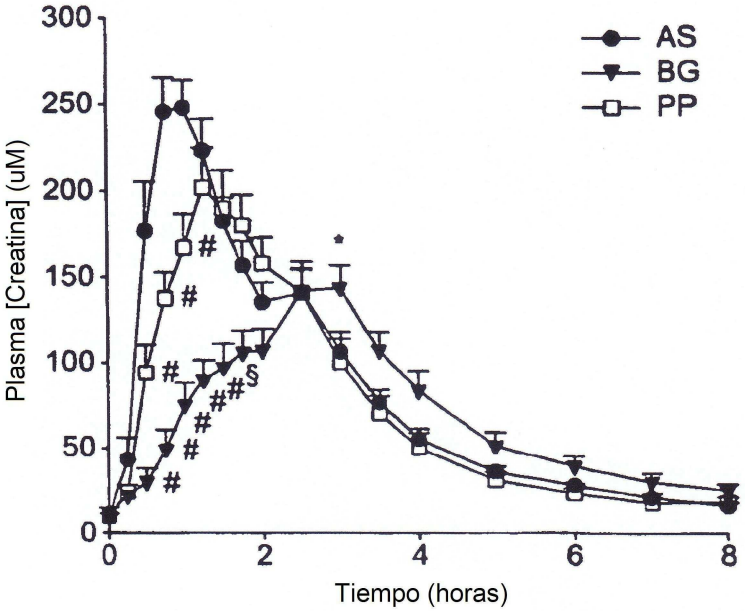
300
250
200
150
100
50
0
Plasma [Creatina] (uM)
0
2
4
6
8
Tiempo (horas)
AS
BG
PP
#
*
§

FIG. 3

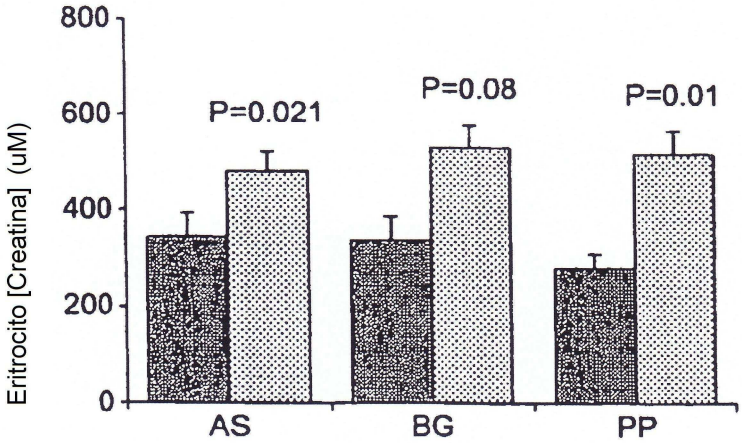
800
600
400
200
0
Eritrocito [Creatina] (uM)
P=0.021
P=0.08
P=0.01
AS
BG
PP

FIG. 6

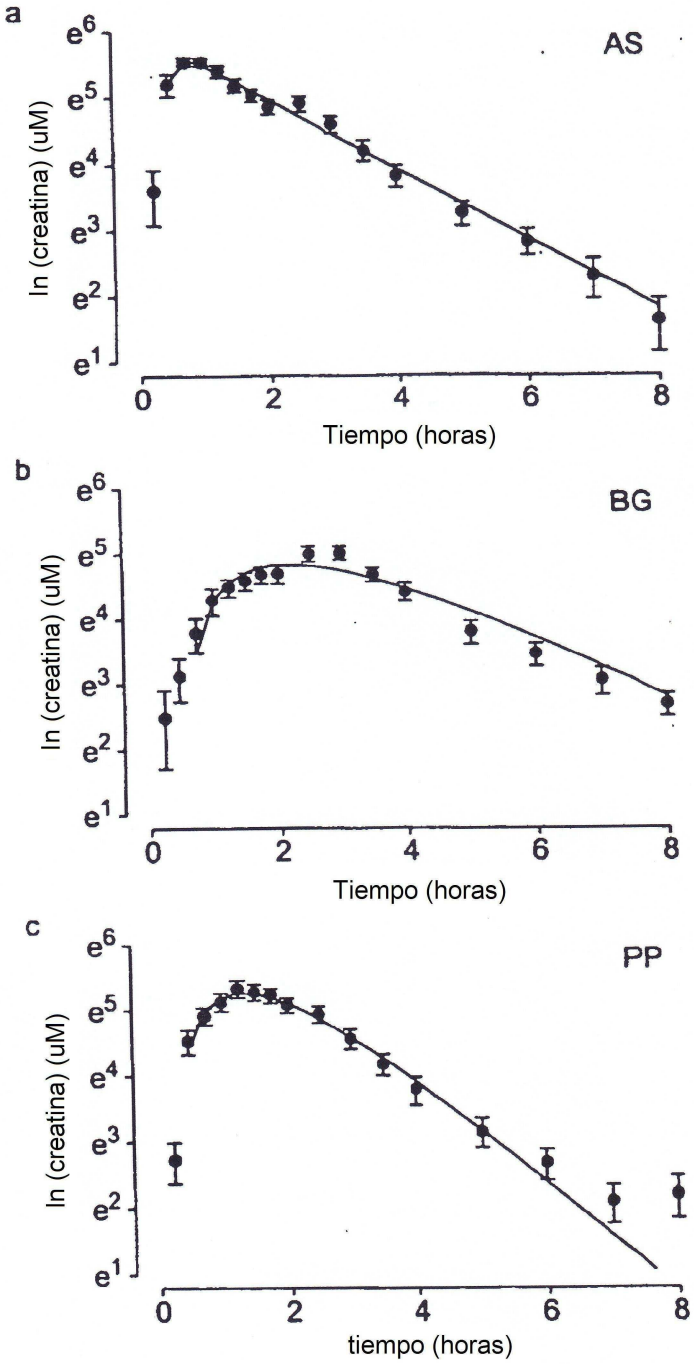
a
AS
ln (creatina) (uM)
e6
e5
e4
e3
e2
e1
0
2
4
6
8
Tiempo (horas)
b
BG
ln (creatina) (uM)
Tiempo (horas)
c
PP
ln (creatina) (uM)
tiempo (horas)

FIG. 4

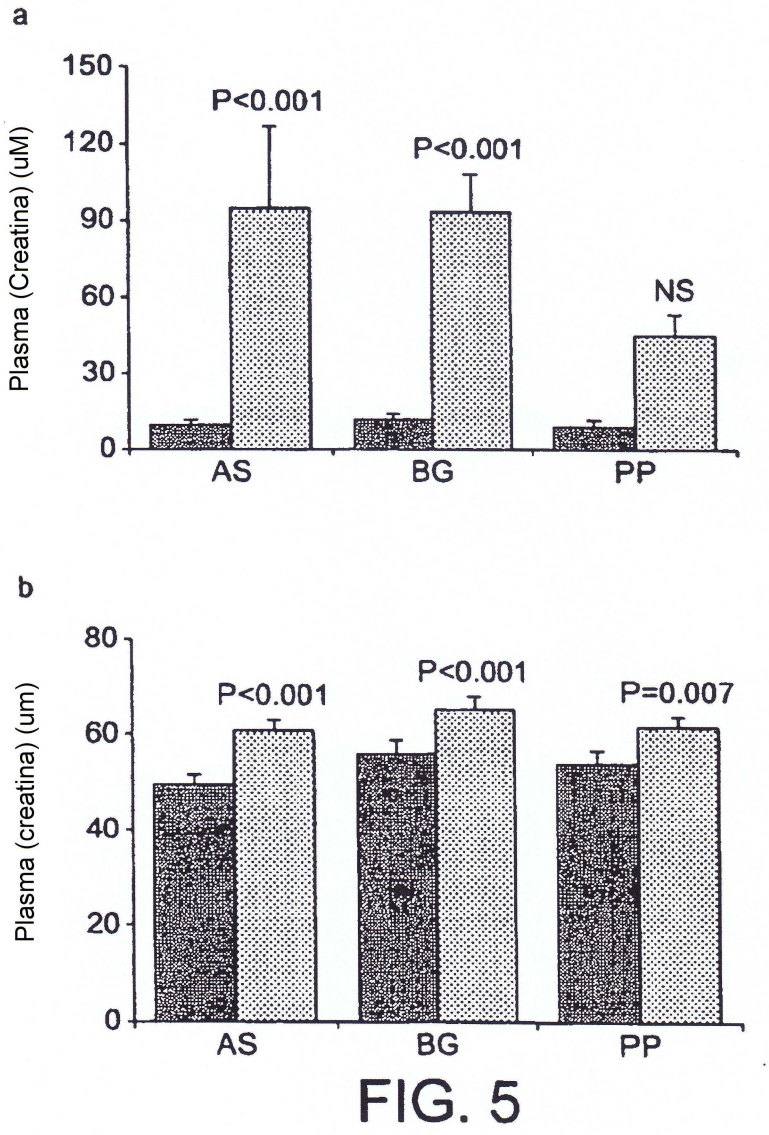
a
Plasma (Creatina) (uM)
150
120
90
60
30
0
P<0.001
P<0.001
NS
AS
BG
PP
b
Plasma (creatina) (um)
80
60
40
20
0
P<0.001
P<0.001
P=0.007
AS
BG
PP

FIG. 5

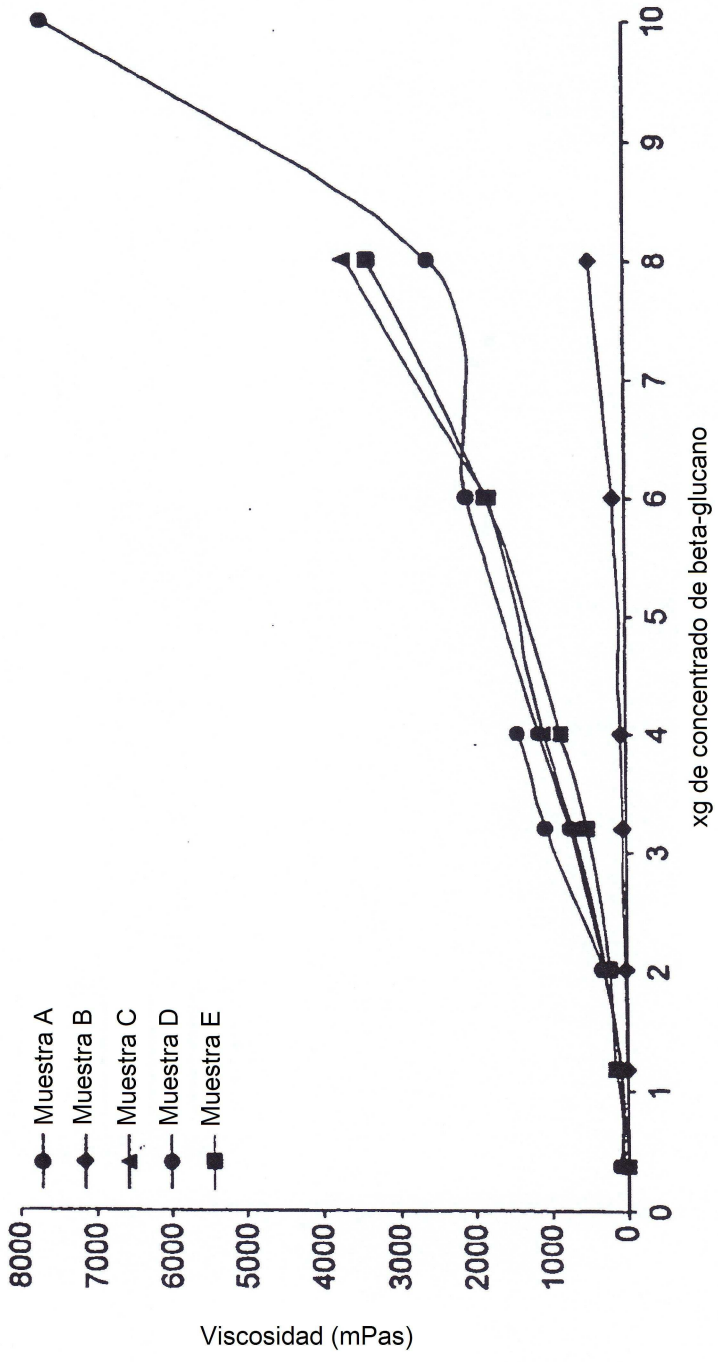
Muestra A
Muestra B
Muestra C
Muestra D
Muestra E
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Viscosidad (mPas)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
xg de concentrado de beta-glucano

FIG. 7