

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 405**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2010 E 10807402 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2515920**

54 Título: **Composición nutricional de bajo contenido calórico y alto en proteína para la estimulación de la síntesis de proteína muscular**

30 Prioridad:

**24.12.2009 WO PCT/NL2009/050806**

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

**10.02.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LUIKING, YVETTE CHARLOTTE;  
VERLAAN, GEORGE y  
JOURDAN, MARION**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 528 405 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composición nutricional de bajo contenido calórico y alto en proteína para la estimulación de la síntesis de proteína muscular

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición nutricional de bajo contenido calórico y alto en proteína para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección de un mamífero, que implica el deterioro muscular, así como también composiciones nutricionales de bajo contenido calórico y alto en proteína específicas adecuadas para estimulación de la síntesis de proteína muscular en un mamífero.

10

Antecedentes de la invención

La pérdida involuntaria de la masa muscular y la fuerza asociada con la edad se produce durante el envejecimiento y se denomina *sarcopenia* [1]. En cuanto a la pérdida degenerativa de masa muscular esquelética, se produce a una velocidad de 3-8 % por década después de la edad de 30 años y se acelera a partir de los 60 años de edad. Tanto el deterioro de la masa muscular como el de la fuerza muscular se refieren a la pérdida de la función muscular relacionada con la edad.

20

Los principales motores para el mantenimiento de la masa muscular esquelética son la estimulación de la síntesis de proteína muscular y la inhibición de la descomposición de proteína muscular. La síntesis de la proteína muscular se estimula por la biodisponibilidad de los aminoácidos (en particular de la leucina) y la actividad física. Por lo tanto, ambos contribuyen a un balance positivo neto de la proteína muscular (es decir, la diferencia entre la síntesis de proteína muscular y la descomposición de proteína; síntesis neto de la proteína muscular). Es importante mantener la masa muscular y prevenir el deterioro muscular y el desgaste muscular. La ausencia de proteína e inactividad muscular, que se produce frecuentemente con el envejecimiento y la enfermedad, resulta insuficiente para mantener la masa muscular, con desgaste muscular. Con el envejecimiento, existe un desequilibrio entre la síntesis y descomposición de la proteína muscular. Además, la respuesta anabólica a la disminución de alimentación, que contribuye además a una síntesis neta de proteína muscular insuficiente y posterior deterioro muscular con el envejecimiento. [1-6]. En comparación con los adultos más jóvenes, los ancianos necesitan niveles más altos de aminoácidos en sangre - especialmente leucina - para estimular la síntesis de proteína muscular. Este fenómeno de capacidad de respuesta reducida de los músculos que se produce en los ancianos, se denomina resistencia anabólica que conduce al deterioro muscular. Por lo tanto, es beneficioso tener una composición nutricional, especialmente, para ancianos, que superan esta resistencia y estimulan la síntesis (neta) de proteína muscular. Claramente, una fuente de proteína que se denomina "rápida" con alto contenido de leucina probó ser más eficaz en ancianos que una cantidad de proteína similar con bajo contenido de leucina o un contenido de proteína "lento" [7, 8]. Así, un estímulo anabólico adecuado al músculo aun tiene el potencial para activar la vía de señalización de la proteína muscular y provocar por lo tanto la síntesis de proteína muscular en un mamífero, especialmente en un mamífero de edad avanzada.

40

Aminoácidos específicos son conocidos por su efecto estimulante en la síntesis de proteínas musculares; estos aminoácidos son considerados "anabólicos". De los aminoácidos, particularmente los aminoácidos esenciales (EAAs), son capaces de estimular la síntesis de proteína muscular en los ancianos, mientras que los no-EAAs pueden ser de menos beneficio para el anabolismo muscular [9, 10]. Los ancianos necesitan una dosis más alta de EAAs (> 6.7 g de EAAs), proporcionada como un bolo, para estimular el anabolismo muscular [11, 12]. Por lo tanto, la capacidad de respuesta inferior asociada con la edad se puede superar además aumentando la ingesta de leucina (a partir de 1.7 g a 2.8 g de leucina en una mezcla de 6.7 g de EAAs) [8]. La leucina también actúa como una molécula de señalización [13]. La importancia de la leucina para la síntesis de la proteína muscular se confirmó además en fuentes de proteínas intactas con varios niveles de leucina (fuentes de suero y caseína) en un estudio en animales. En este estudio, ratas viejas mostraron un aumento gradual en la síntesis de proteína muscular concomitante con un aumento del nivel de leucina en la fuente de proteína, como es el caso de la proteína del suero [14]. En ancianos sanos, la proteína del suero resultó además en una mayor velocidad de síntesis de proteína corporal completa en comparación con la proteína caseína [15].

55

La síntesis de proteína muscular se relaciona positivamente con la concentración de aminoácidos extracelular [16] y la presencia de aminoácido intracelular en el músculo [17]. Un aumento en la concentración de aminoácidos en suero puede estimular la síntesis de proteína muscular, pero niveles más altos de aminoácidos esenciales y especialmente de leucina, son necesarios en los ancianos [8, 11]. Por lo tanto, las estrategias que pueden aumentar significativamente los niveles sanguíneos de leucina parecen útiles para ayudar a restaurar la respuesta anabólica aguda de la alimentación en los ancianos. Los niveles de aminoácidos en la sangre después de la alimentación

60

5 pueden estar influenciado por el tipo de alimento. Parte de los aminoácidos de la dieta se extraen en el intestino e hígado para la síntesis local de proteína (es decir, extracción o secuestro esplácnico). Los aminoácidos restantes aparecen en la circulación sanguínea sistémica y alcanzan otros órganos, siendo el músculo el mayor reservorio de la proteína [18]. Las proteínas dietéticas varían en la composición de aminoácidos, en la velocidad de digestión, y en el nivel de la extracción de esplácnico, influyendo todo en la presencia posterior de aminoácidos en la circulación. Debido a que la proteína del suero contiene niveles más altos de leucina que la proteína caseína, los niveles séricos de leucina son más altos después de la ingesta de proteína del suero [15]. Estudios previos que comparan la proteína caseína y proteína del suero identificaron la caseína como una proteína "lenta" y suero como una proteína "rápida", refiriéndose a la velocidad de aparición de los aminoácidos en la circulación [7, 19]. La velocidad de digestión es un factor importante en este concepto lento/rápido [20] y está parcialmente determinada por la velocidad de vaciado gástrico. En ancianos, la presencia de aminoácidos en la sangre se reduce [15] debido a que la extracción esplácnica es más alta [21, 22] y la velocidad de digestión/vaciado gástrico es más lenta [23] que en los jóvenes.

15 Después de la necesidad de suministrar niveles más altos de aminoácidos para aumentar la biodisponibilidad de aminoácidos anabólicos que estimulan la síntesis de proteína muscular en un mamífero, especialmente en un ser humano de edad avanzada, se estudiaron los niveles de aminoácidos en el suero de ancianos después de la ingesta de formulaciones nutricionales de bajo contenido calórico que contienen alto contenido de proteína del suero. El estudio clínico evaluó la biodisponibilidad de los aminoácidos en los ancianos después de la ingesta de una formulación nutricional de este tipo.

#### Resumen de la invención

25 Sorprendentemente, los inventores encontraron que los aminoácidos esenciales, particularmente la leucina, mostraron una biodisponibilidad mejorada de aminoácidos que estimula la síntesis de proteína muscular y por consiguiente la masa muscular usando una nueva formulación nutricional de bajo contenido calórico y alto de proteína. Sin estar limitado por la teoría, se postula que los aminoácidos alcanzan más rápido la circulación y alcanzan niveles sanguíneos más altos cuando proteína dietética se ofrece en una composición de bajo contenido calórico en comparación con una composición de alto contenido calórico, preferentemente usando el suero, aunque el efecto es similar pero más pobre para la caseína. En el transcurso de esta solicitud, este efecto se denominará el efecto de baja energía. Este efecto de baja energía puede usarse para el tratamiento en beneficio de personas que sufren de cualquier enfermedad o afección, cuya prevención y tratamiento se relaciona con la síntesis de proteína muscular, particularmente, sarcopenia, una enfermedad que implica el deterioro muscular con insuficiente síntesis de proteína muscular (neta) y deterioro muscular, asociados con el envejecimiento.

35 En consecuencia, la invención se refiere a una composición nutricional para usar de acuerdo con la reivindicación 1. Adicionalmente, la invención se refiere a una composición nutricional líquida de acuerdo con la reivindicación 14. Adicionalmente, la invención se refiere a una composición nutricional sólida de acuerdo con la reivindicación 18.

#### 40 Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a una composición nutricional que comprende por 100 kcal :

- 45 (i) al menos aproximadamente 12 g de materia proteica que comprende al menos aproximadamente 80 % en peso de proteína de suero, en relación con el total de materia proteica, y que comprende al menos aproximadamente 11 % en peso de leucina, en relación con el total de materia proteica, de los cuales al menos aproximadamente el 20 % en peso está en una forma libre, con relación al total de leucina,
- 50 (ii) una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos digeribles,

para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección que implica la disminución muscular en un mamífero, en donde la composición nutricional se administra como 1 a 2 porciones diarias, cada porción comprende entre 80 y 200 kcal, en donde el término "aproximadamente" significa una desviación del 5 % o menos del valor dado.

55 En el contexto de esta solicitud, el término "al menos" también incluye el punto de partida del intervalo abierto. Por ejemplo, una cantidad de "al menos 95 % en peso" se refiere a cualquier cantidad igual a 95 % en peso o superior.

60 En el contexto de esta solicitud, el término "aproximadamente" significa una desviación de 5 % o menos a partir de del valor dado, tal como 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o menos que 1 %. Por ejemplo, una cantidad de "aproximadamente 12 g" se refiere a cualquier cantidad igual a 12 g  $\pm$  0.6 g, es decir, cualquier cantidad en el intervalo de 11.4 a 12.6 g. El motivo de usar el término "aproximadamente" es tener en cuenta la incertidumbre asociada con el método de

detección, o la variabilidad del método de fabricación cuando se trata de la fabricación de una composición nutricional.

5 En el contexto de esta solicitud, el término "o" se define como "y/o" a menos que se especifique lo contrario. Por lo tanto, el término "A o B" comprende los miembros individuales A y B, así como los miembros combinados A y B.

En el contexto de esta solicitud, el término "a", "uno" y "el" implican tanto el singular como el plural de un sustantivo al que se refiere. Por lo tanto, el término "una proteína" significa una o más proteínas.

10 *Materia proteica*

15 La composición nutricional de acuerdo con la invención comprende al menos aproximadamente 12 g de materia proteica por 100 kcal. Con el término "materia proteica" se entiende una proteína o cualquier parte de una proteína, tal como pero sin limitarse a proteína no-hidrolizada, proteína nativa, proteína hidrolizada, péptidos, tales como oligopéptidos y dipéptidos, y aminoácidos. Preferentemente, la materia proteica se origina a partir de proteínas lácteas, tales como suero y caseína. Los aminoácidos son esencialmente L-aminoácidos como solo los L-aminoácidos son metabólicamente disponibles.

20 Preferentemente, la composición comprende al menos aproximadamente 12.5 g, al menos aproximadamente 13 g, al menos aproximadamente 13.5 g, y con la máxima preferencia aproximadamente 14 g de materia proteica por 100 kcal.

25 De acuerdo con otra modalidad, una composición nutricional de acuerdo con la invención comprende al menos aproximadamente 48 en% de materia proteica por 100 kcal. Preferentemente, la composición comprende al menos aproximadamente 50 en%, al menos aproximadamente 52 en%, al menos aproximadamente 54 en%, y con la máxima preferencia aproximadamente 56 en% de materia proteica por 100 kcal.

30 La materia proteica de acuerdo con la invención comprende al menos aproximadamente 80 % en peso de proteína de suero, preferentemente al menos aproximadamente 85 % en peso de proteína de suero, preferentemente al menos aproximadamente 90 % en peso, y con la máxima preferencia aproximadamente 95 % en peso de proteína de suero.

35 Como se discutió anteriormente, la proteína del suero se considera una proteína "rápida" refiriéndose a la velocidad de aparición de los aminoácidos en la circulación. La proteína del suero puede ser una proteína intacta del suero, una proteína hidrolizada del suero, una proteína microparticulada del suero, una proteína nanoparticulada del suero, una proteína micelar del suero, y similares. Preferentemente, la proteína del suero es una proteína intacta del suero, es decir una proteína del suero en su forma intacta, tal como se presenta en la leche fresca. La proteína hidrolizada del suero sufre el inconveniente de que tiene un sabor desagradable.

40 Como fuente de la proteína del suero que se usa en la presente invención, se puede usar cualquier fuente de proteína del suero comercialmente disponible, es decir, el suero obtenido mediante cualquier proceso para la preparación del suero conocido en la técnica, así como fracciones preparadas de la proteína del suero, o las proteínas que constituyen el volumen de proteínas del suero que son  $\beta$ -lactoglobulina,  $\alpha$ -lactoalbúmina y albúmina sérica, tales como suero líquido, o forma en polvo del suero, tales como aislado de proteína del suero (WPI) o concentrado de proteína del suero (WPC). El concentrado de proteína del suero es rico en proteínas del suero, pero contiene además otros componentes tales como grasa, lactosa y glicomacroproteína (GMP), una proteína no-globular asociada a la caseína. Típicamente, el concentrado de proteína del suero se produce mediante filtración por membrana. Por otra parte, el aislado de proteína del suero se compone principalmente de proteínas del suero con mínimas cantidades de grasa y lactosa. El aislado de proteína del suero generalmente requiere un proceso de separación más riguroso tales como una combinación de microfiltración y ultra-filtración o cromatografía de intercambio iónico. Generalmente se entiende que un aislado de proteína del suero se refiere a una mezcla en la cual al menos 90 % en peso de los sólidos son proteínas del suero. Se entiende que un concentrado de proteína del suero tiene un porcentaje de proteínas del suero entre la cantidad inicial del subproducto (aproximadamente 12 % en peso) y un aislado de proteína del suero. Particularmente, el suero dulce, obtenido como subproducto en la fabricación del queso, el suero ácido, obtenido como subproducto en la fabricación de la caseína ácida, el suero natural, obtenido mediante la microfiltración de la leche o cuajo del suero, obtenido como subproducto en la fabricación del cuajo de caseína, se puede usar como una fuente de proteínas del suero.

60 Además, proteínas del suero pueden originarse a partir de todos los tipos de especies de animales mamíferos, tales como, por ejemplo vacas, ovejas, cabras, caballos, búfalos y camellos. Preferentemente, la proteína del suero es de origen bovino.

Preferentemente, la fuente de proteína del suero está disponible como un polvo, preferentemente la fuente de la proteína del suero es un WPC o WPI.

5 De acuerdo con otra modalidad, la materia proteica de acuerdo con la invención comprende al menos aproximadamente 45 % en peso de aminoácidos esenciales (EAA), preferentemente al menos aproximadamente 47 % en peso, y con mayor preferencia al menos aproximadamente 50 % en peso de EAA. Los aminoácidos esenciales son aminoácidos seleccionados del grupo de isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), fenilalanina (Phe), treonina (Thr), triptófano (Trp), y valina (Val).

10 Dado que la proteína del suero natural comprende un máximo (en dependencia de la fuente) aproximadamente 45 % en peso de EAA, puede necesitarse añadir EAA's a una composición nutricional, tal como en forma de aminoácidos o péptidos. Se encontró que aproximadamente 45 % en peso del total de EAA es una cantidad mínima presente en una composición nutricional.

15 La materia proteica de acuerdo con la invención comprende al menos aproximadamente 11 % en peso de leucina. Dado que la proteína del suero natural comprende un máximo (en dependencia de la fuente) aproximadamente 11% en peso de leucina, puede necesitarse añadir leucina a una composición nutricional, tal como en forma de aminoácidos o péptidos. Se encontró que aproximadamente 11 % en peso del total de leucina es una cantidad mínima presente en una composición nutricional.

20 Preferentemente, la materia proteica de acuerdo con la invención comprende al menos aproximadamente 12 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 12.5 % en peso, con mayor preferencia al menos aproximadamente 13 % en peso de leucina, con la máxima preferencia al menos aproximadamente 14 % en peso de leucina.

25 La leucina total comprende al menos aproximadamente 20 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 22.5 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 26 % en peso de leucina en forma libre, con relación a la cantidad total de leucina. La leucina total comprende como máximo aproximadamente 70 % en peso, preferentemente como máximo aproximadamente 60 %, preferentemente como máximo aproximadamente 50 % de leucina en forma libre, con relación a la cantidad total de leucina. Por "forma libre" se entiende un péptido que comprende 1 a 5 aminoácidos, preferentemente 1 a 3 aminoácidos, con mayor preferencia 1 aminoácido. Preferentemente, leucina es un aminoácido libre, como una base, una sal o un quelato.

30 De acuerdo con otra modalidad, la materia proteica de acuerdo con la invención comprende una cantidad total de leucina, valina e isoleucina en una relación leucina:valina:isoleucina de aproximadamente 1.7-3:1:1. Alternativamente, la relación en peso de leucina: (valina + isoleucina) es aproximadamente 0.9 o superior, preferentemente 1.0 o superior. Niveles de valina e isoleucina adecuados se pueden proporcionar por la proteína del suero, o se pueden proporcionar por los aminoácidos añadidos, ya sea en forma libre como bases o sales, o como péptidos.

#### *Grasas y carbohidratos*

45 La composición nutricional de bajo contenido calórico de acuerdo con la invención debe comprender una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos. La presencia de estos componentes prohíbe el uso excesivo de la proteína como una fuente de energía en lugar de estimular la síntesis de proteína muscular.

50 La cantidad total de energía suministrada por la grasa y carbohidratos (digerible y no digerible) debe coincidir con el total de energía suministrada por la materia proteica. Por lo tanto, la cantidad total de grasa y carbohidratos por 100 kcal debe ser como máximo aproximadamente 52 en%, particularmente como máximo aproximadamente 50 en%, preferentemente como máximo aproximadamente 48 en%, con mayor preferencia como máximo aproximadamente 46 en%, o aproximadamente 44 en%.

55 La cantidad de energía suministrada por la grasa y los carbohidratos respectivamente puede variar dentro de amplios límites, siempre que ambos componentes estén presentes. De acuerdo con una modalidad, la cantidad de grasa puede variar entre 10 y 35 en%, preferentemente entre 15 y 30 en%. De acuerdo con una modalidad, la cantidad de carbohidrato puede variar entre 10 y 35 en%, preferentemente entre 15 y 30 en%. De acuerdo con una modalidad, la suma de las cantidades de grasa y carbohidratos puede oscilar entre 10 y 60 en%.

60 En una modalidad preferida, la composición nutricional de acuerdo con la invención comprende aproximadamente 2 g de grasa y aproximadamente 6.2 a aproximadamente 6.4 g de carbohidratos digeribles por 100 kcal.

En una modalidad preferida adicional, la composición nutricional de acuerdo con la invención comprende aproximadamente 2 g de grasa y aproximadamente 6.4 g de carbohidratos digeribles por 100 kcal.

Con respecto al tipo de grasa, es posible una amplia elección, siempre que la grasa sea de calidad alimenticia.

5 La grasa puede ser una grasa animal o una grasa vegetal o ambas. Aunque las grasas animales tales como manteca de cerdo o mantequilla tienen valores calóricos y nutricionales esencialmente iguales y pueden usarse indistintamente, los aceites vegetales son muy preferidos en la práctica de la presente invención debido a su fácil disponibilidad, facilidad de formulación, ausencia de colesterol y más baja concentración de ácidos grasos saturados. 10 En una modalidad, la presente composición comprende aceite de semilla de colza, aceite de maíz o aceite de girasol. La grasa puede incluir una fuente de ácidos grasos de cadena media (principalmente 8 a 10 átomos de carbono de longitud), tales como triglicéridos de cadena media (MCT), una fuente de ácidos grasos de cadena larga (principalmente al menos 18 átomos de carbono de longitud), tales como ácidos grasos poli-insaturados (PUFA's) como ácidos grasos omega-3 y omega-6, que incluyen EPA, DHA y triglicéridos de cadena larga (LCT), y los ácidos grasos unidos a fosfolípidos tales como EPA o DHA unidos a fosfolípido, o cualquier combinación de los dos tipos de fuentes. MCTs son beneficiosos porque se absorben y se metabolizan fácilmente en un paciente metabólicamente estresado. Además, el uso de los MCT reducirá el riesgo de la malabsorción de nutrientes. Fuentes de LCT, tales como el aceite de canola, aceite de semilla de colza, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de coco, 15 aceite de palma, aceite de linaza, aceite marino o aceite de maíz son beneficiosos porque se conoce que los LCT pueden modular la respuesta inmune en el cuerpo humano. Independiente de las propiedades antiinflamatorias de los ácidos de omega-3, ácidos grasos de omega-3, tales como EPA y DHA, pueden estimular la síntesis de proteína muscular aumentando actividad de señalización anabólica muscular. Por lo tanto, de acuerdo con la modalidad preferida, la fuente de grasa comprende los ácidos grasos de omega-3, en particular EPA y DHA.

25 Con respecto al tipo de carbohidratos, es posible una amplia elección, siempre que los carbohidratos sean de calidad alimenticia. Los carbohidratos digeribles influyen positivamente en el nivel de energía de un sujeto, y añaden el efecto ventajoso de la composición nutricional de acuerdo con la invención. El carbohidrato digerible puede comprender carbohidratos ya sean simples o complejos, o cualquier mezcla de estos. En la presente invención son adecuadas para usar la glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, trehalosa, palatinosa, jarabe de maíz, malta, maltosa, 30 isomaltosa, almidón de maíz parcialmente hidrolizado, maltodextrinas, oligo- y polisacáridos de glucosa.

La composición nutricional enteral líquida de acuerdo con la invención puede ser opcionalmente enriquecida con fibras dietéticas (o fibras prebióticas) tales como carbohidratos no-digeribles tales como galacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos, inulina, y pectina (pectina hidrolizada, pectina de baja viscosidad (un producto de la degradación de la pectina con un DP de 2 a 250), u otros productos de la degradación de la pectina). En una modalidad de la presente invención, la composición de acuerdo con la invención comprende 0.5 g/100 kcal a 6 g/100 kcal de carbohidratos no-digeribles. Las fibras dietéticas incluyen oligosacáridos no digeribles que tienen un DP de 2 a 20, preferentemente de 2 a 10. Con mayor preferencia, estos oligosacáridos no contienen cantidades sustanciales (menos de 5 % en peso) de sacáridos fuera de los rangos de DP, y son solubles. Estos oligosacáridos pueden comprender los fructo-oligosacáridos (FOS), trans-galacto-oligosacáridos (TOS), xilo-oligosacáridos (XOS), oligosacáridos de soja, y similares. Opcionalmente, pueden incorporarse además en la composición de acuerdo con la invención los compuestos de mayor peso molecular, tales como inulina, polisacáridos de soja, polisacáridos de acacia (fibra de acacia o goma arábica), celulosa, almidón resistente y similares. La cantidad de fibra insoluble tal como la celulosa es preferentemente inferior a 20 % en peso de la fracción de fibra dietética de la composición de acuerdo con la Invención, o por debajo de 0.6 g/100 kcal. La cantidad de polisacáridos de espesamiento tales como carragenanos, xantanos, pectinas, galactomananos y otros polisacáridos no digeribles de peso molecular alto (DP > 50) es preferentemente baja, es decir menos de 20 % del peso de la fracción de fibra, o menos de 1 g/100 kcal. En cambio, los polisacáridos hidrolizados tales como pectinas y galactomananos hidrolizados pueden incluirse ventajosamente.

50 Un componente de fibra preferida es un oligosacárido no-digerible con una longitud de cadena (DP) de 2 a 10, por ejemplo Fibersol<sup>®</sup> (oligoglucosa resistente), particularmente Fibersol hidrogenado<sup>®</sup>, o una mezcla de oligosacáridos que tienen un DP de 2 a 10, tales como fructo-oligosacáridos o galacto-oligosacáridos (GOS), que pueden contener además una pequeña cantidad de sacáridos mayores (por ejemplo, con un DP de 11 a 20). Tales oligosacáridos comprenden preferentemente 50 % en peso a 90 % en peso de la fracción de fibra, o 0.5 g/100 kcal a 3 g/100 kcal de la composición de acuerdo con la invención. Otros componentes de fibra adecuados incluyen sacáridos que tienen solo digestibilidad parcial.

60 En una modalidad particular, la composición de acuerdo con la invención comprende uno o más de los fructo-oligosacáridos, inulina, polisacáridos de acacia, polisacáridos de soja, celulosa y almidón resistente.

En otra modalidad de la presente invención, la composición de acuerdo con la invención puede comprender una mezcla de oligosacáridos neutros y ácidos como se describe en WO 2005/039597 (N.V. Nutricia). Más particularmente, el oligosacárido ácido tiene un grado de polimerización (DP) entre 1 y 5000, preferentemente entre 1 y 1000, con mayor preferencia entre 2 y 250, aún con mayor preferencia entre 2 y 50, con máxima preferencia entre 2 y 10. Si se usa una mezcla de oligosacárido ácido con grados diferentes de polimerización, el DP promedio de la mezcla de oligosacárido ácido es preferentemente entre 2 y 1000, con mayor preferencia entre 3 y 250, aún con mayor preferencia entre 3 y 50. El oligosacárido ácido puede ser un carbohidrato homogéneo o heterogéneo. Los oligosacáridos ácidos se pueden preparar a partir de pectina, pectato, alginato, condroitina, ácidos hialurónicos, heparina, heparano, carbohidratos bacterianos, sialoglicanos, fucoïdan, fucooligosacáridos o carragenina, y son preferentemente preparados a partir de pectina o alginato. Los oligosacáridos ácidos se pueden preparar por los métodos descritos en WO 01/60378. El oligosacárido ácido se prepara preferentemente a partir de pectina metoxilada alta, que se caracteriza por un grado de metoxilación por encima del 50 %. Como se utiliza en la presente, se pretende que "grado de metoxilación" (referido además como DE o "grado de esterificación") significa la medida en que se han esterificado (por ejemplo, por metilación) los grupos libres de ácido carboxílico contenidos en la cadena de ácido poligalacturónico. Los oligosacáridos ácidos se caracterizan preferentemente por un grado de metoxilación por encima del 20 %, preferentemente por encima de 50 %, incluso con mayor preferencia por encima de 70 %. Preferentemente, los oligosacáridos ácidos tienen un grado de metilación por encima del 20 %, preferentemente por encima del 50 %, aún con mayor preferencia por encima del 70 %. El oligosacárido ácido se administra preferentemente en una cantidad de entre 10 mg y 100 gramos por día, preferentemente entre 100 mg y 50 gramos por día.

Como se usa en la presente invención el término oligosacáridos neutros se refiere a los sacáridos que tienen un grado de polimerización de que sobrepasan 2 unidades de monosa, con mayor preferencia que sobrepasan 3, aún con mayor preferencia que sobrepasan 4, con la máxima preferencia que sobrepasan 10, que no se digieren o sólo parcialmente en el intestino por la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en el tracto digestivo superior humano (intestino delgado y estómago) sino que se fermentan por la flora intestinal humana y preferentemente carecen de grupos ácidos. El oligosacárido neutro es estructuralmente (químicamente) diferente del oligosacárido ácido. El término oligosacáridos neutros como se usa en la presente invención se refiere preferentemente a sacáridos que tienen un grado de polimerización del oligosacárido por debajo de 60 unidades de monosa, preferentemente por debajo de 40, aún con mayor preferencia por debajo de 20, con la máxima preferencia por debajo de 10. El término unidades de monosa se refiere a las unidades que tienen una estructura de anillo cerrado, preferentemente hexosa, por ejemplo, las formas piranosas o furanosas. El oligosacárido neutro comprende preferentemente al menos 90 %, con mayor preferencia al menos 95 % unidades de monosa seleccionadas del grupo que consiste de manosa, arabinosa, fructosa, fucosa, ramnosa, galactosa, D-galactopiranosas, ribosa, glucosa, xilosa y derivados de estos, calculado sobre el número total de unidades de monosa contenidas en el mismo. Oligosacáridos neutros adecuados se fermentan preferentemente por la flora intestinal. Preferentemente, el oligosacárido se selecciona del grupo que consiste de: celobiosa (4-O-β-D-glucopiranosil-D-glucosa), celodextrinas ((4-O-β-D-glucopiranosil)<sub>n</sub>-D-glucosa), B-ciclodextrinas (moléculas cíclicas de D-glucosa unida a α-1-4; α-ciclodextrina-hexámero, β-ciclodextrina-heptámero y γ-ciclodextrina-octámero), dextrina no-digerible, gentioolisacáridos (mezcla de residuos de glucosa unida a β-1-6, algunos enlaces 1-4), glucooligosacáridos (mezcla de α-D-glucosa), isomaltooligosacáridos (residuos de glucosa unidos a α-1-6 lineal con algunos enlaces 1-4), isomaltosa (6-O-α-D-glucopiranosil-D-glucosa); isomaltrosa (6-O-α-D-glucopiranosil-(1-6)-α-D-glucopiranosil-D-glucosa), panosa (6-O-α-D-glucopiranosil-(1-6)-α-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucosa), leucrosa (5-O-α-D-glucopiranosil-D-fructopiranosido), O-α-D-glucopiranosil-D-fructosa, teanderosa (O-α-D-glucopiranosil-(1-6)-O-α-D-glucopiranosil-(1-2)-B-D-fructofuranósido), D-agatose, D-lixo-hexulosa, lactosacarosa (O-β-D-galactopiranosil-(1-4)-O-α-D-glucopiranosil-(1-2)-β-D-fructofuranósido), α-galacto-oligosacáridos, incluyendo rafinosa, estaquirosa y otros oligosacáridos de soja (O-α-D-galactopiranosil-(1-6)-α-D-glucopiranosil-β-D-fructofuranósido), β-galactooligosacáridos o transgalacto-oligosacáridos (β-D-galactopiranosil-(1-6)-[β-D-glucopiranosil]<sub>n</sub>-(1-4)-α-D-glucosa), lactulosa (4-O-β-D-galactopiranosil-D-fructosa), 4'-galatosillactosa (O-D-galactopiranosil-(1-4)-O-β-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosas), galactooligosacárido sintético (neogalactobiosa, isogalactobiosa, galsacarosa, isolactosa I, II y III), fructanos (β-D-(2→6)-fructofuranosil) n α-D-glucopiranosido), fructanos - tipo inulina (β-D-(2→1)-fructofuranosil)<sub>n</sub> α-D-glucopiranosido), 1 f-β-fructofuranosilnístosa (β-D-((2→1)-fructofuranosil)<sub>n</sub> B-D-fructofuranósido), xiloolisacáridos (B-D-((1→4)-xilosa)<sub>n</sub>), lafinosa, lactosacarosa y arabinoolisacáridos.

De acuerdo con una modalidad adicional preferida, el oligosacárido neutro se selecciona del grupo que consiste de fructanos, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos dextrinas no-digeribles (incluyendo transgalactooligosacáridos), xilooligosacáridos, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, mananooligosacáridos, fucooligosacáridos y mezclas de estos. Con la máxima preferencia, el oligosacárido neutro se selecciona del grupo que consiste de fructooligosacáridos, galactooligosacáridos y transgalactooligosacáridos.

Oligosacáridos adecuados y sus métodos de producción están descritos más aun en Laere K.J.M. (Laere, K.J.M., Degradation of structurally different non-digestible oligosaccharides by intestinal bacteria: glycosylhydrolases of *Bi. adolescentis*. tesis PhD (2000), Universidad Agrícola de Wageningen, Wageningen, Países Bajos).

5 Transgalactooligosacáridos (TOS) se venden, por ejemplo, bajo la marca comercial Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos). Dextrina no-digerible, que puede producirse por pirólisis del almidón de maíz, comprende los enlaces glucosídicos  $\alpha(1\rightarrow4)$  y  $\alpha(1\rightarrow6)$ , como están presentes en el almidón natural, y contiene enlaces  $1\rightarrow2$  y  $1\rightarrow3$  y levoglucosano. Debido a estas características estructurales, la dextrina no-digerible contiene partículas bien desarrolladas, ramificadas que son parcialmente hidrolizadas por las enzimas digestivas humanas. Otras fuentes comerciales numerosas de oligosacáridos no-digeribles están fácilmente disponibles y son conocidas por el experto. 10 Por ejemplo, el transgalactooligosacárido está disponible de Yakult Honsha Co., Tokio, Japón. El oligosacárido de soja está disponible de Calpis Corporation distribuido por Ajinomoto U.S.A. Inc., Teaneck, Nueva Jersey.

En una modalidad preferida adicional, la composición de acuerdo con la invención comprende un oligosacárido ácido con un DP entre 2 y 250, preparado a partir de la pectina (tal como pectina hidrolizada (un oligosacárido ácido (AOS)) y pectina de baja viscosidad), alginato, y mezclas de estos; y un oligosacárido neutro, seleccionado del grupo de fructanos, fructooligosacáridos, dextrinas no-digeribles, galactooligosacáridos incluyendo transgalactooligosacáridos, xilooligosacáridos, arabinoooligosacáridos, glucooligosacáridos, mananoooligosacáridos, fucooligosacáridos y mezclas de estos. 15 20

En una modalidad preferida adicional, la composición de acuerdo con la invención comprende dos oligosacáridos neutros químicamente distintos. Se encontró que la administración de oligosacáridos ácidos combinados con dos oligosacáridos neutros químicamente distintos proporcionan un efecto sinérgico óptimo estimulador de la inmunidad. Preferentemente la composición de acuerdo con la invención comprende: 25

- unos oligosacáridos ácidos como se definió anteriormente (pectina preferentemente de baja viscosidad);
- un oligosacárido neutro basado en galactosa (del cual más del 50 % de las unidades de monosa son unidades de galactosa), preferentemente seleccionados del grupo que consiste de galactooligosacárido y transgalactooligosacárido; y
- 30 – y un oligosacárido neutro basado en fructosa o glucosa (de los cuales más del 50 % de las unidades de monosa son fructosa o glucosa, preferentemente unidades de fructosa), preferentemente inulina, fructano o fructooligosacárido, con la máxima preferencia fructooligosacárido de cadena larga (con un DP promedio de 10 a 60).

35 Preferentemente, la composición nutricional comprende además una o más fibras dietéticas seleccionadas del grupo GOS de cadena corta, FOS de cadena larga, inulina y pectina de baja viscosidad.

En una modalidad preferida particular, la composición nutricional comprende por 100 kcal:

- (ii) aproximadamente 14 g de materia proteica que comprende aproximadamente 95 % en peso de proteína de suero, con relación al total de materia proteica, y que comprende al menos aproximadamente 14 % en peso de leucina, con relación al total de materia proteica, de la que al menos aproximadamente 26 % en peso está en forma libre, con relación al total de leucina,
- 45 (iii) aproximadamente 2 g de grasa y aproximadamente 6.2 a aproximadamente 6.4 g de carbohidratos digeribles,

para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección que implica la disminución muscular en un mamífero, en donde la composición nutricional se administra como 1 a 2 porciones diarias, cada porción comprende aproximadamente 150 kcal. 50

En otra modalidad preferida particular, la composición nutricional comprende por 100 kcal :

- (ii) aproximadamente 14 g de materia proteica que comprende aproximadamente 95 % en peso de proteína de suero, con relación al total de materia proteica, y que comprende al menos aproximadamente 14 % en peso de leucina, con relación al total de materia proteica, de la que al menos aproximadamente 26 % en peso está en forma libre, con relación al total de leucina,
- 55 (iii) aproximadamente 2 g de grasa y aproximadamente 6.2 g de carbohidratos digeribles,

para usar en la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección que implica la disminución muscular en un mamífero, en donde la composición nutricional se administra como 1 a 2 porciones diarias, cada porción comprende aproximadamente 150 kcal.

5 **Micronutrientes** Los ancianos se encuentran en riesgo de las deficiencias de micronutrientes, las que se deben en parte al hecho de que frecuentemente se reduce su consumo de energía mientras que aumentan las recomendaciones de muchos micronutrientes [24]. Como resultado, 25-60 % de los ancianos no cumple con las recomendaciones de la ingesta de micronutrientes, y las deficiencias de las vitaminas A, C, D, E, B6, ácido fólico, B12, calcio, magnesio, y zinc son comúnmente reportadas [25-27]. Además, las deficiencias de micronutrientes están asociadas con la fragilidad. La baja ingesta de vitamina D, E, C y folato se asociaron con la debilidad [28], y los bajos niveles séricos de carotenoides, vitamina E, vitamina D, selenio y zinc se observaron en ancianos débiles y no-débiles [29].

15 De todos los micronutrientes, tienen propiedades antioxidantes, el selenio, zinc, carotenoides, vitamina A, vitamina C y vitamina E. En relación con la observación publicada en la reversión de la capacidad disminuida de la leucina para estimular la síntesis de proteína muscular en ratas ancianas mediante la suplementación con antioxidante [30], una mezcla de antioxidantes se incluyen en la composición nutricional.

20 La vitamina D3 está presente en la composición por su asociación demostrada con la fuerza muscular y por la incidencia reducida de caídas y fracturas en ancianos con la suplementación de vitamina D; la dosis mínima recomendada para reducir el riesgo de caídas es entre 700-1000 UI/día de vitamina D (equivalente a 17.5 y 25 µg/día) [31-33]. Esta dosis de vitamina D se logra con la composición nutricional propuesta.

25 Las vitaminas B, ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 están involucradas en la ruta metabólica de la homocisteína, un factor de riesgo conocido de enfermedades comunes en ancianos [34], y son comúnmente deficientes en ancianos [27]. Debido al efecto beneficioso del ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 en la reducción de los niveles de homocisteína en la sangre, estas vitaminas están presentes en la composición nutricional.

30 De ahí que, la composición nutricional de acuerdo con la invención puede comprender opcionalmente uno o más micronutrientes, definidos como minerales, elementos traza y vitaminas, seleccionados del grupo de sodio, potasio, cloruro, calcio, fósforo, magnesio, carotenoides, vitamina A, vitamina D3, vitamina E, vitamina K, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B6, ácido fólico, vitamina B12, biotina, vitamina C, zinc, hierro, cobre, manganeso, molibdeno, selenio, cromo, fluoruro y yoduro, preferentemente seleccionados del grupo de carotenoides, vitamina A, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D3, vitamina E, ácido fólico, calcio, fósforo, magnesio, selenio y zinc. Preferentemente, la composición nutricional de acuerdo con la invención comprende carotenoides, vitamina A, vitamina D3, vitamina E, vitamina B6, vitamina C, ácido fólico, vitamina B12, selenio y zinc. Preferentemente, la composición nutricional de acuerdo con la invención comprende por 100 kcal 10 a 500 µg de carotenoides, 80 a 140 µg de vitamina A, 8 a 750 µg de vitamina B6, 2 a 25 mg de vitamina C, 0.5 a 25 µg de vitamina D3, 0.5 a 10 mg de vitamina E, 10 a 150 µg de ácido fólico, 0.05 a 5 µg, en particular 0.07 a 5 µg de vitamina B12, 2.5 a 20 µg de selenio y 0.5 a 2.0 mg de zinc.

#### Uso médico

45 La composición nutricional de acuerdo con la invención puede usarse ventajosamente para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección que implica el deterioro muscular en un mamífero, preferentemente un ser humano de la edad de 30 o más, con mayor preferencia de la edad de 50 o más, con la máxima preferencia en un anciano humano. El deterioro muscular comprende cualquier enfermedad o afección seleccionada del grupo de sarcopenia; pérdida de masa muscular asociada con el envejecimiento, durante o después del mantenimiento del peso corporal, durante o después de la restricción de energía, durante o después del reposo en cama, durante o después del tratamiento del trauma físico (tal como fracturas) o durante o después de la ingravidez; síntesis de proteína muscular insuficiente; degradación muscular; recuperación muscular deteriorada; daño muscular; proteólisis muscular; atrofia muscular; distrofia muscular; catabolismo muscular; desgaste muscular; pérdida de fuerza muscular; pérdida de la función muscular; pérdida de la capacidad física; pérdida del rendimiento físico; movilidad deteriorada; fragilidad; discapacidad; y el riesgo de caer.

55 La recuperación muscular se refiere a la reparación estructural o funcional del tejido muscular (células, fibras, sarcómeros). El daño muscular es la ruptura mecánica de la fibra muscular, su membrana o el tejido conectivo o tendones que la rodean. La degradación muscular se refiere a la descomposición o pérdida de calidad del tejido muscular. La atrofia muscular se refiere al desgaste o pérdida del tejido muscular que resulta de la enfermedad o la falta de uso. La distrofia muscular se caracteriza por debilidad muscular progresiva y pérdida del tejido muscular. El desgaste muscular es la pérdida del tejido muscular que resulta de la enfermedad o la falta de uso. La capacidad

física es la capacidad de realizar la actividad física. El rendimiento físico es la capacidad de realizar una tarea física (por ejemplo, equilibrio, velocidad de la marcha, fuerza o resistencia) en un nivel deseado. La fragilidad es una afección que se refiere principalmente a un conjunto de síntomas o marcadores debido a la pérdida y disfunción del músculo esquelético asociada con el envejecimiento, tales como: actividad física disminuida debilidad muscular, rendimiento disminuido, debilidad física, pobre resistencia, agotamiento, velocidad lenta de la marcha, poca fuerza muscular. En ancianos, la fragilidad aumentará el riesgo de efectos adversos tales como la muerte, discapacidad e institucionalización. La incapacidad se refiere a la imposibilidad para realizar una actividad física.

De acuerdo con una modalidad adicional, la composición nutricional de acuerdo con la invención puede usarse ventajosamente para el manejo dietético de la sarcopenia, la pérdida de la masa, fuerza y función muscular relacionada con la edad.

De acuerdo con una modalidad adicional, la composición nutricional de acuerdo con la invención puede usarse ventajosamente sola o en combinación en un mamífero, para cualquiera de los siguientes:

- apoyar la reconstrucción de la masa muscular o fuerza muscular ;
- manejar la sarcopenia ;
- estimular la síntesis de proteína muscular, fuerza muscular, o función muscular ;
- apoyar la síntesis de proteína muscular, fuerza muscular, o función muscular mejorada ;
- mejorar o mantener la movilidad;
- satisfacer las necesidades de un mamífero sarcopénico ;
- estimular síntesis de proteína muscular ;
- aumentar la masa muscular o fuerza muscular ;
- mejorar la fuerza muscular o función muscular ; y
- mejorar el rendimiento físico.

De acuerdo con una modalidad, dicho mamífero es un ser humano de la edad de 30 años o más, con mayor preferencia de la edad de 50 o más. Con mayor preferencia, dicho mamífero es un ser humano anciano. En este sentido, se afirma que en el contexto de esta solicitud, un ser humano de edad avanzada es una persona de la edad de 50 años o más, particularmente, de la edad de 55 o más, más particularmente, de la edad de 60 o más, más particularmente de la edad de 65 años o más. Esta definición bastante amplia tiene en cuenta el hecho de que la edad promedio varía entre diferentes poblaciones, en diferentes continentes, etc. Los países del mundo más desarrollados han aceptado la edad cronológica de 65 años como una definición de 'ancianos' o persona mayor (asociado a la edad en la que uno puede empezar a recibir beneficios de la pensión), pero al igual que muchos de los conceptos occidentales, este no se adecua bien a por ejemplo la situación en África. Actualmente, no existe ningún criterio numérico estándar de las Naciones Unidas (ONU), pero la ONU acordó que el corte es más de 60 años para referirse a la población de edad avanzada en el mundo occidental. Las definiciones africanas más tradicionales de una persona de edad avanzada o 'anciano' se correlacionan con las edades cronológicas de 50 a 65 años, dependiendo de la configuración, la región y el país.

#### *Dosificación*

La composición nutricional se administra como 1 a 2 porciones diarias, cada porción que comprende entre 80 y 200 kcal, preferentemente aproximadamente 150 kcal. Preferentemente, la composición nutricional se administra en una porción diaria. El uso de una composición nutricional en una forma líquida, la porción puede comprender 50 a 250 ml de la composición nutricional de acuerdo con la invención, con la máxima preferencia 200 ml por porción. Usando una composición nutricional en una forma sólida, tal como un polvo, la porción pueden comprender 20 a 100 g de la composición nutricional de acuerdo con la invención, con la máxima preferencia de 30 a 70 g por porción, con la máxima preferencia aproximadamente 40 g por porción.

La composición nutricional puede administrarse en régimen de dosificación, que puede variar en el tiempo y de acuerdo con las necesidades del paciente. Un régimen típico comprende la administración de 2 dosis al día durante el período de tratamiento, por ejemplo, por aproximadamente 3 meses, seguido de la administración de una porción diaria para la prevención o como una dosificación de mantenimiento. Preferentemente, la composición nutricional se administra como una porción diaria para la prevención o como una dosificación de mantenimiento.

#### *Composiciones nutricionales*

La presente invención se refiere además a las composiciones nutricionales específicas de bajo contenido calórico y alto en proteína para estimular la síntesis de proteína muscular, ya sea en forma líquida o en forma sólida.

5 De acuerdo con una modalidad, la invención se refiere a una composición nutricional líquida, adecuada para estimular la síntesis de proteína muscular, que comprende por 100 ml:

- (i) menos que aproximadamente 100 kcal de energía,
- 10 (ii) al menos aproximadamente 10 g de materia proteica que comprende al menos aproximadamente 80 % en peso de proteína de suero, con relación al total de materia proteica, y que comprende al menos aproximadamente 11 % en peso de leucina, con relación al total de materia proteica, de la que al menos aproximadamente 20 % en peso está en forma libre, con relación al total de leucina,
- (iii) una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos digeribles, y
- 15 (iv) uno o más micronutrientes seleccionados del grupo de carotenoides, vitamina A, calcio, magnesio, vitamina B6, vitamina C, vitamina D3, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12, selenio y zinc, en donde el término "aproximadamente" se refiere a una desviación de 5 % o menos del valor dado.

Preferentemente, la composición nutricional líquida de acuerdo con la invención comprende menos de 90 kcal, preferentemente menos de 80 kcal de energía por 100 ml.

20 De acuerdo con una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición nutricional líquida que comprende por 100 ml:

- (i) aproximadamente 75 kcal de energía,
- 25 (ii) aproximadamente 10.5 g de materia proteica que comprende aproximadamente 10 g de proteína de suero, y que comprende aproximadamente 1.4 a aproximadamente 1.5 g de leucina de los que aproximadamente 0.4 g está en forma libre,
- (iii) aproximadamente 1.5 g de grasa y aproximadamente 4.4 a aproximadamente 4.8 g de carbohidratos digeribles,
- 30 (iv) aproximadamente 0.15 mg de carotenoides, aproximadamente 75 µg vitamina A, aproximadamente 375 µg vitamina B6, aproximadamente 1.5 µg vitamina B12, aproximadamente 16 mg vitamina C, aproximadamente 10 µg vitamina D3, aproximadamente 3.8 mg vitamina E, aproximadamente 100 µg de ácido fólico, aproximadamente 7.5 µg de selenio, aproximadamente 1.1 mg de zinc, y
- (v) opcionalmente, una fuente de fibra dietética.

35 De acuerdo con una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición nutricional líquida que comprende por 100 ml:

- (i) aproximadamente 75 kcal de energía,
- 40 (ii) aproximadamente 10.5 g de materia proteica que comprende aproximadamente 10 g de proteína de suero, y que comprende aproximadamente 1.5 g de leucina de los que aproximadamente 0.4 g está en forma libre,
- (iii) aproximadamente 1.5 g de grasa y aproximadamente 4.4 g de carbohidratos digeribles,
- (iv) aproximadamente 0.15 mg de carotenoides, aproximadamente 75 µg vitamina A, aproximadamente 375 µg vitamina B6, aproximadamente 1.5 µg vitamina B12, aproximadamente 16 mg vitamina C, aproximadamente 10 µg vitamina D3, aproximadamente 3.8 mg vitamina E, aproximadamente 100 µg de ácido fólico,
- 45 aproximadamente 7.5 µg de selenio, aproximadamente 1.1 mg de zinc, y
- (v) opcionalmente, una fuente de fibra dietética.

De acuerdo con una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición nutricional líquida que comprende por 100 ml:

- 50 (i) aproximadamente 75 kcal de energía,
- (ii) aproximadamente 10.5 g de materia proteica que comprende aproximadamente 10 g de proteína de suero, y que comprende aproximadamente 1.4 g de leucina de los que aproximadamente 0.4 g está en forma libre,
- (iii) aproximadamente 1.5 g de grasa y aproximadamente 4.4 g de carbohidratos digeribles,
- 55 (iv) aproximadamente 0.15 mg de carotenoides, aproximadamente 75 µg vitamina A, aproximadamente 375 µg vitamina B6, aproximadamente 1.5 µg vitamina B12, aproximadamente 16 mg vitamina C, aproximadamente 10 µg vitamina D3, aproximadamente 3.8 mg vitamina E, aproximadamente 100 µg de ácido fólico, aproximadamente 7.5 µg de selenio, aproximadamente 1.1 mg de zinc, y
- (v) opcionalmente, una fuente de fibra dietética.

Cuando se añade una fuente de fibra dietética a la composición anterior, se prefiere añadir una cantidad total de aproximadamente 0.83 g de fibra dietética por 100 ml que comprende 0.63 g de GOS, 0.07 g de FOS/inulina y 0.14 g de pectina de baja viscosidad.

5 Dichas altas cantidades de proteína de suero se pueden lograr usando procesos de la invención tal como se describe en WO 2009/113858.

De acuerdo con una modalidad, la composición nutricional se empaqueta como una porción de 100 a 300 ml, con mayor preferencia como una porción de 200 ml.

10 De acuerdo con una modalidad, la invención se refiere a una composición nutricional sólida, adecuada para estimular la síntesis de proteína muscular, que comprende por 100 g de peso seco:

- 15 (i) menos de 500 kcal de energía,
- (ii) al menos 49 g de materia proteica que comprende al menos aproximadamente 80 % en peso de proteína de suero, con relación al total de materia proteica, y que comprende al menos aproximadamente 11 % en peso de leucina, con relación al total de materia proteica, de la que al menos aproximadamente 20 % en peso está en forma libre, con relación al total de leucina,
- 20 (iii) una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos digeribles,
- (iv) uno o más micronutrientes seleccionados del grupo de carotenoides, vitamina A, calcio, magnesio, vitamina B6, vitamina C, vitamina D3, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12, selenio y zinc, en donde el término "aproximadamente" significa una desviación de 5 % o menos del valor dado.

25 La composición sólida nutricional de acuerdo con la invención comprende por 100 g, menos de 445 kcal, preferentemente menos de 395 kcal de energía.

De acuerdo con una modalidad, la invención se refiere a una composición nutricional sólida, adecuada para estimular la síntesis de proteína muscular, que comprende por 100 g de peso seco:

- 30 (i) aproximadamente 375 kcal de energía,
- (ii) aproximadamente 52 a aproximadamente 53 g de materia proteica que comprende aproximadamente 50 g de proteína de suero, y que comprende aproximadamente 7.2 a aproximadamente 7.5 g de leucina de los que aproximadamente 1.8 a aproximadamente 2 g está en forma libre,
- 35 (iii) aproximadamente 7.5 g de grasa y aproximadamente 23 a aproximadamente 24 g de carbohidratos digeribles,
- (iv) aproximadamente 0.75 mg de carotenoides, aproximadamente 376 µg de vitamina A, aproximadamente 1.88 mg de vitamina B6, aproximadamente 80 mg de vitamina C, aproximadamente 50 µg de vitamina D3, aproximadamente 18.8 mg de vitamina E, aproximadamente 500 µg de ácido fólico, aproximadamente 7.5 µg de vitamina B12, aproximadamente 38 µg de selenio, aproximadamente 5.5 mg de zinc, y
- 40 (v) opcionalmente, una fuente de fibra dietética.

De acuerdo con una modalidad, la invención se refiere a una composición nutricional sólida, adecuada para estimular la síntesis de proteína muscular, que comprende por 100 g de peso seco:

- 45 (i) aproximadamente 375 kcal de energía,
- (ii) aproximadamente 52 g de materia proteica que comprende aproximadamente 50 g de proteína de suero, y que comprende aproximadamente 7.5 g de leucina de los que aproximadamente 1.9 g está en forma libre,
- (iii) aproximadamente 7.5 g de grasa y aproximadamente 23 g de carbohidratos digeribles,
- (iv) aproximadamente 0.75 mg de carotenoides, aproximadamente 376 µg de vitamina A, aproximadamente 1.88 mg de vitamina B6, aproximadamente 80 mg de vitamina C, aproximadamente 50 µg de vitamina D3, aproximadamente 18.8 mg de vitamina E, aproximadamente 500 µg de ácido fólico, aproximadamente 7.5 µg de vitamina B12, aproximadamente 38 µg de selenio, aproximadamente 5.5 mg de zinc, y,
- 50 (v) opcionalmente, una fuente de fibra dietética.

55 De acuerdo con una modalidad, la invención se refiere a una composición nutricional sólida, adecuada para estimular la síntesis de proteína muscular, que comprende por 100 g de peso seco:

- (i) aproximadamente 375 kcal de energía,
- (ii) aproximadamente 52 g de materia proteica que comprende aproximadamente 50 g de proteína de suero, y que comprende aproximadamente 7.2 g de leucina de los que aproximadamente 2 g está en forma libre,
- 60 (iii) aproximadamente 7.5 g de grasa y aproximadamente 23 g de carbohidratos digeribles,

(iv) aproximadamente 0.75 mg de carotenoides, aproximadamente 376 µg de vitamina A, aproximadamente 1.88 mg de vitamina B6, aproximadamente 80 mg de vitamina C, aproximadamente 50 µg de vitamina D3, aproximadamente 18.8 mg de vitamina E, aproximadamente 500 µg de ácido fólico, aproximadamente 7.5 µg de vitamina B12, aproximadamente 38 µg de selenio, aproximadamente 5.5 mg de zinc, y,  
 5 (v) opcionalmente, un fuente de fibra dietética.

10 Cuando se añade una fuente de fibra dietética a la composición anterior, es preferible añadir una cantidad total de 4.13 g de fibra dietética que comprende aproximadamente 3.1 g de GOS, 0.34 g de FOS/inulina y 0.69 g de pectina de baja viscosidad por 100 g de peso seco.

15 Preferentemente, la composición nutricional sólida de acuerdo con la invención está formado como un polvo, capaz de ser disuelto en una solución acuosa.

20 Preferentemente, la composición nutricional sólida de acuerdo con la invención se presenta como una porción de aproximadamente 20 a 70 g, con mayor preferencia de aproximadamente 40 g.

El polvo se puede presentar como una bolsita, una taza, y similares, que tienen el tamaño de aproximadamente el tamaño de una porción, o se puede presentar en un recipiente, que comprende varias porciones, tales como 7 a 25 porciones, por ejemplo, 10 a 25 porciones, opcionalmente acompañadas por un dispositivo de medición tal como una cuchara.

Con respecto a tanto la composición nutricional líquida como sólida de acuerdo con la invención, una o más de las siguientes especificaciones se aplican:

- 25 – la cantidad de grasa puede variar entre 10 y 35 en%, preferentemente entre 15 y 30 en% ;
- la cantidad de carbohidratos puede variar entre 10 y 35 en%, preferentemente entre 15 y 30 en%; ;
- las cantidades relativas de la suma del intervalo de grasa y carbohidratos de carbono entre 10 y 60 en%, *por ejemplo* entre 30 y 60 en %;
- 30 – la materia proteica comprende al menos aproximadamente 85 % en peso de proteína de suero, preferentemente al menos aproximadamente 90 % en peso, y con mayor preferencia aproximadamente 95 % en peso de proteína de suero.
- la materia proteica comprende al menos 45 % en peso, preferentemente al menos 47 % en peso, y con mayor preferencia al menos aproximadamente 50 % en peso de aminoácidos esenciales (EAA).
- 35 – la materia proteica comprende al menos aproximadamente 12 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 12.5 % en peso, con mayor preferencia al menos aproximadamente 13 % en peso de leucina.
- la materia proteica comprende al menos aproximadamente 22.5 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 26 % en peso de leucina en una forma libre, en relación con la cantidad total de leucina.
- 40 – la materia proteica comprende leucina total, valina total e isoleucina total en una relación leucina:valina:isoleucina total de aproximadamente 1.7-3:1:1.
- la composición nutricional comprende además una o más fibra dietéticas seleccionadas del grupo de GOS de cadena corta, FOS de cadena larga, inulina y pectina de baja-viscosidad.

45 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden prepararse por los métodos conocidos por el experto, particularmente como se describe en WO 2009/113858. Los polvos se pueden fabricar por métodos comúnmente conocidos en la técnica por el experto, tales como secado por aspersión de la composición líquida o mezcla en seco de los ingredientes en polvo, o una combinación de ambos.

50 La invención se dilucidará ahora además por varios ejemplos, sin que se limite o una de ese modo.

Descripción de las figuras

**Figura 1:** Curvas de tiempo para las concentraciones medias de leucina en el suero

**Figura 2:** Curvas de tiempo para las concentraciones medias de aminoácidos esenciales totales en el suero

**Figura 3:** Curvas de tiempo para las concentraciones medias de aminoácidos totales en el suero

**Figura 4:** Diagrama esquemático del estudio clínico

Experimental

## 1. Estudio clínico

Se realizó un estudio clínico dirigido a evaluar el efecto agudo de la fuente de proteína y la densidad calórica de la composición nutricional oral con alto contenido de proteína en los niveles de aminoácidos en el suero en ancianos.

5 Para esto, una composición de alto contenido de proteína de suero (21 g), ricos en leucina (3 g), bajo contenido calórico (composición de acuerdo con la invención - Activo) se comparó con una composición nutricional oral-isotropeada con proteína caseína (Control 1, bajo contenido calórico) o con densidad calórica alta (Control 2, -proteína caseína; Control 3, proteína de suero). Se usó un diseño cruzado, ciego único, controlado, aleatorizado en 12 sujetos ancianos sanos (5 hombres, 7 mujeres), reclutados a partir de una base de datos de voluntarios en una  
10 unidad de investigación clínica en los Países Bajos. Los sujetos tenían entre 65 y 70 años de edad y tenían peso normal o sobrepeso ligero (intervalo del Índice de Masa Corporal (BMI) 21.7-29.7 kg/m<sup>2</sup>). Las estadísticas se realizaron usando un análisis de varianza de modelo mixto con efecto aleatorio para los sujetos, efecto fijo para la fuente de proteína (2 niveles: suero, caseína) y densidad calórica (2 niveles: bajo, alto), y la interacción fija de la fuente de proteína\* densidad calórica. El modelo estadístico incluyó la albúmina de suero, proteína C-reactiva (CRP)  
15 de suero, y los valores iniciales de la concentración del parámetro resultante en el suero como covariables. Los análisis adicionales en la concentración máxima de leucina en el suero (Leu<sub>max</sub>) se realizaron, usando la edad, nivel de actividad física, sexo, o BMI (categorías ≤ 25 y > 25 kg/m<sup>2</sup>) como covariable adicional. Usamos pruebas de 2-lados con α=0.05.

20 Leu<sub>max</sub> fue significativamente mayor para el Activo en comparación con el Control 1 (521 vs. 260 μmol/L, p < 0.001).

El efecto de la fuente de proteína fue similar para los productos de alto contenido calórico; Leu<sub>max</sub> fue significativamente mayor para el Control 3 en comparación con el Control 2 (406 vs. 228 μmol/L, p < 0.001). La ingesta de los productos de bajo contenido calórico condujo a Leu<sub>max</sub> significativamente mayor en comparación con los productos de alto contenido calórico (p < 0.001 para los análisis combinados). El efecto de la fuente de proteína  
25 fue más fuerte para los productos de bajo contenido calórico (p < 0.001 para el efecto de interacción). Estos efectos (de la fuente de proteína, densidad calórica, e interacción) se mostraron además para la concentración máxima de aminoácidos esenciales totales en el suero (EAA<sub>max</sub>) y concentración máxima de aminoácidos totales en el suero (AA<sub>max</sub>). La fuente de proteína y densidad calórica afectan además el área bajo la curva a incrementos (iAUC) durante 4 horas después de la ingesta de producto de leucina (44,588 μmol/L\*min [Activo] vs. 22,207 μmol/L\*min [Control 1], p < 0.001; 35,952 μmol/L\*min [Control 3] vs. 15,793 μmol/L\*min [Control 2], p < 0.001 ; y p < 0.001 para los análisis combinados de productos de bajo contenido calórico vs. de alto contenido calóricos). Los mismos efectos se muestran para iAUC de EAA, y iAUC de AA. El tiempo necesario para alcanzar la mitad de la iAUC (t<sub>1/2</sub>) para leucina fue significativamente más corto para el Activo en comparación con el Control 1 (87 vs. 119 min, p < 0.001), y fue significativamente más corto para el Control 3 en comparación con el Control 2 (101 vs. 118 min, p=0.003). El efecto de la fuente de proteína en t<sub>1/2</sub> se encontró además para EAA y AA. La concentración máxima de insulina en suero no hizo ninguna diferencia entre el Activo y el Control 1 (p = 0.915), ni entre Control 3 y Control 2 (p = 0.989). No hubo efecto de interacción entre la fuente de proteína y la densidad calórica para la concentración máxima de insulina en el suero (p = 0.933). La ausencia de efecto de la fuente de proteína y el efecto de la interacción se encontró además para la iAUC de insulina en suero. La concentración máxima de glucosa en suero fue significativamente menor para el Activo en comparación con el Control. 1: 5.54 vs. 6.05 mmol/L (p = 0.013). El efecto de la fuente de proteína estuvo ausente para los productos de alto contenido calórico (Control 3 [6.42 mmol / L] vs. control 2 [6.66 mmol / L], p = 0.195). No hubo efecto de la interacción entre la fuente de proteína y la densidad calórica para la concentración máxima de glucosa en el suero (p = 0.314). El efecto de la fuente de proteína y efecto de la interacción estuvieron ausentes para la iAUC de glucosa en suero. El efecto de la densidad calórica se mostró para la concentración máxima y iAUC, tanto para la insulina como glucosa, con valores menores para los productos de bajo contenido calórico (todos los valores p<0.001 para los análisis combinados). No hubo diferencias clínicamente relevantes en los eventos adversos y síntomas GI observados. Los signos vitales y perfiles de valina e isoleucina en el suero no conducen a preocupaciones de seguridad. El Activo se asoció con menos saciedad que el Control 1; especialmente el hambre fue más grande, más de 4 horas después de la ingesta  
40  
45  
50

Este estudio confirmó que la proteína de suero es una fuente más rápida de aminoácidos que la proteína caseína, resultando en niveles mayores de aminoácidos en el suero. Sorprendentemente, la densidad calórica baja apoya el efecto de la fuente de proteína en los niveles de aminoácidos. La combinación de la proteína de suero y la densidad calórica baja dio el efecto más pronunciado en la concentración máxima de leucina. Por lo tanto, se prefiere el producto Activo se prefiere para inducir la síntesis de proteína muscular; al menos en los productos de caseína y probablemente además en un equivalente de alto contenido calórico. No se observaron diferencias relevantes clínicamente en los niveles de insulina y glucosa entre los productos que contienen suero y caseína. No hubo preocupaciones de seguridad relacionadas con el consumo de 1 dosificación de cualquiera de los productos de estudio. El estudio clínico demostró que la composición (150 kcal en el estudio clínico) resultó en niveles sanguíneos mayores (nivel máximo/pico e iAUC) de leucina, aminoácidos esenciales y aminoácidos totales en comparación con una composición proteica similar en 320 kcal (aproximadamente proteína 26 en% de proteína). Los resultados de la  
55  
60

composición en los niveles sanguíneos mayores y más rápidos (nivel máximo/pico e iAUC) de leucina, aminoácidos esenciales y aminoácidos totales en comparación una composición proteica que contiene 100% proteína lenta/caseína, ya sea como 150 kcal o 320 kcal.

5 Estos datos sugieren que la biodisponibilidad (periférica) de aminoácidos anabólicos (leucina y aminoácidos  
 esenciales) es óptima con una composición que comprende suero-leucina como fuente de proteína en una  
 formulación que contiene bajas calorías (que originan parte de grasa y CHO). Desde que se sabe de la literatura que  
 los niveles de leucina y de aminoácidos esenciales en la sangre se relacionan positivamente con la estimulación de  
 10 la síntesis de proteínas en el músculo, se prevé que la estimulación de la síntesis de proteína muscular es óptima  
 con la composición nutricional propuesta.

Detalles

Sujetos y métodos

15 *Sujetos*

12 sujetos ancianos sanos (5 hombres, 7 mujeres; edad entre 65 y 70 años de intervalo BMI 21.7 a 29.7 kg/ m<sup>2</sup>)  
 participaron en este estudio cruzado, ciego único, controlado, aleatorizado. Los sujetos con Diabetes Mellitus  
 conocida o sospechosa (concentración de glucosa  $\geq$  7.0 mmol/L) se excluyeron del estudio. Además, los sujetos se  
 20 excluyeron en caso de cualquier (historia de) enfermedad gastrointestinal que interfiere con la función  
 gastrointestinal, alergia conocida a la leche y productos lácteos o galactosemia, tabaquismo actual o reciente (dentro  
 de los tres últimos meses), infección actual o fiebre en los últimos 7 días a criterio del médico, uso de antibióticos  
 dentro de 3 semanas de entrada en el estudio, uso actual de corticosteroides, hormonas, antiácidos o cualquier  
 25 medicamento que influye en la producción de ácido gástrico, requisito para cualquier soporte nutricional o  
 cumplimiento a alguna dieta específica (por ejemplo, pérdida de peso, vegetariana).

Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado y se distribuyeron al azar para recibir una orden única de los  
 productos 4 del estudio. Los productos del estudio fueron: 1) El producto de acuerdo con la invención: Activo: alto  
 contenido de suero-leucina, 150 kcal; 2) Control 1: alto contenido de caseína, 150 kcal; 3) Control 2: alto contenido  
 30 de caseína, 320 kcal; 4) Control 3: alto contenido de suero-leucina, 320 kcal (Tabla 1). Cada producto de estudio se  
 suministró como un bolo (consumido dentro de 5 minutos) en una formulación líquida.

Tabla 1. Composición nutricional de los productos del estudio

Nutrientes	Fórmula	Activo	Control 1	Control 2	Control 3
		<b>Alto contenido- suero/Leu 150kcal</b>	<b>Alto contenido caseína 150kcal</b>	<b>Alto contenido caseína 320kcal</b>	<b>Alto contenido suero/Leu 320kcal</b>
Energía	kcal	150	150	320	320
Proteína	g	21	21	21	21
- suero intacto	g	20	-	-	20
- caseína	g	-	21	21	-
- Leucina (total)	g	3	2	2	3
- EAA (total)		10	9	9	10
Carbohidrato	g	10.5	10.1	32.0	32.9
Grasa	g	3	3	12	12

## Protocolo experimental

5 Los sujetos visitaron el lugar de investigación en un estado de ayuno en 4 mañanas diferentes. Después de tomar el producto de estudio, los sujetos permanecieron en el lugar durante 4 horas para someterse a las evaluaciones del estudio. Las visitas fueron al menos 1 semana de diferencia (7-10 días después de la visita anterior). La Figura 4 muestra un diagrama esquemático del estudio.

10 En cada visita, a los sujetos se les preguntó acerca de enfermedades actuales, uso actual de medicamentos y suplementos nutricionales, y su ingesta en la dieta y actividades físicas durante las últimas 24 horas. Si los sujetos a) experimentaron una infección o fiebre durante los últimos 7 días, b) usaron antibióticos, corticosteroides, hormonas, antiácidos, o cualquier medicamento que influye en la producción de ácido gástrico, o c) no estaban en un estado de ayuno, se reprogramó la visita.

15 El protocolo en cada visita fue idéntico e incluyó: tolerancia GI se evaluó en los valores iniciales (-30 min), presión sanguínea (BP) y tasa cardíaca (HR) en  $t=-20$  min. Una cánula flexible para la extracción de sangre se colocó en una vena del antebrazo para el muestreo de sangre. El producto del estudio se consumió (TO) y las muestras de sangre (5 ml) se tomaron a lo largo del período de estudio de 4 horas: 2 muestras en  $t=-15$  min y las otras 13 muestras en  $t=$ : 0 min (antes de la ingesta del producto), 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 1 h 15 min, 1 h 30 min, 1 h 45 min, 2 h, 2 h 30 min, 3 h, 3 h 30 min y 4 h. Las muestras de sangre se tomaron con el sujeto en posición sentada. La presión sanguínea, frecuencia cardíaca y la tolerancia GI se midieron de nuevo en  $t = 4$  h.

### *Análisis de la muestra*

25 La sangre se centrifugó para obtener el suero, que se almacenó posteriormente a -20 grados Celsius hasta el análisis. Las concentraciones en suero de los 21 aminoácidos (leucina, isoleucina, valina, histidina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, alanina, arginina, asparaginas, ácido aspártico, citrulina, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, serina, taurina y tirosina) se analizaron para todos los intervalos de tiempo, usando HPLC, como es bien conocido por el experto. Las concentraciones de los 9 aminoácidos esenciales: histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina se suman (EAA). Las concentraciones de todos los 21 aminoácidos se suman (AA).

### *Análisis Estadístico*

35 Se analizaron todas las variables dependientes usando un modelo mixto con un efecto aleatorio para los sujetos, un efecto fijo para las proteínas factores (2 niveles: suero, caseína) y densidad calórica (2 niveles: bajo, alto), y una interacción fija de proteína\*densidad calórica. En un análisis separado, para analizar las diferencias entre los tratamientos, se analizó la diferencia entre el producto Activo y el Control 1, así como Activo vs. de Control 3 y Control 1 vs. Control 2.

## 40 Resultados

### Leucina de suero

45 Curvas de tiempo para la concentración media de leucina en el suero se muestran en la Figura 1. La concentración máxima de leucina en el suero fue significativamente mayor en el Activo que en el Control 1: 521 vs. 260  $\mu\text{mol/L}$  ( $p<0.001$ ). Esta diferencia entre suero + leucina vs. caseína para los productos de bajo contenido calórico se observó, en menor medida, para los productos de alto contenido calórico (Control 3 [406  $\mu\text{mol/L}$ ] vs. Control 2 [228  $\mu\text{mol/L}$ ],  $p<0.001$ ). El análisis combinado de los productos de bajo contenido calórico vs. alto contenido calórico (Activo y Control 1 vs. Control 2 y Control 3) mostraron significativamente mayor  $\text{Leu}_{\text{max}}$  para la densidad calórica baja ( $p < 0.001$ ). Este efecto fue más fuerte para los productos de alto contenido de proteína de suero, ricos en leucina, (Activo vs. Control 3,  $p<0.001$ ), que para los productos de alto contenido de proteína caseína (Control 1 y Control 2,  $p = 0.042$ ), reflejado por el efecto de interacción significativa entre la fuente de proteína y la densidad calórica ( $p < 0.001$ ).  $\text{iAUC}$  de Leu fue significativamente mayor en el Activo que en el Control 1: 44588 vs. 22207  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$  ( $p<0.001$ ). Esta diferencia entre suero + leucina vs. caseína para los productos de bajo contenido calórico se vio además para los productos de alto contenido calórico (Control 3 [35952  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ ] vs. Control 2 [15793  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ ],  $p<0.001$ ). El análisis combinado de los productos de bajo contenido calórico vs. los de alto contenido calórico mostraron  $\text{iAUC}$  de Leu significativamente mayor para la densidad de bajo contenido calórico ( $p<0.001$ ). No hubo efecto de interacción significativa entre la fuente de proteína y la densidad calórica para  $\text{iAUC}$  de Leu ( $p=0.286$ ).

60  $t_{1/2}$  de Leu fue significativamente menor en el Activo que en el Control 1: 87 vs. 119 min ( $p<0.001$ ). Una diferencia entre suero + leucina vs. caseína se vio además para los productos de alto contenido calórico (Control 3 [101 min] vs.

Control 2 [118 min],  $p=0.003$ ). No hubo diferencia significativa entre la densidad calórica baja y alta ( $p=0.100$ ). Hubo una tendencia para un efecto de interacción entre la fuente de proteína y la densidad calórica ( $p=0.074$ ).

#### Aminoácidos esenciales en el suero (EAA)

5 Curvas de tiempo para la concentración media de aminoácidos esenciales totales en el suero se muestran en la Figura 2.

10 La concentración de los aminoácidos esenciales totales en el suero en los valores iniciales (EAA valores iniciales) estuvo en nivel similar para todos los productos (860 - 890  $\mu\text{mol/L}$ ). Los valores iniciales de EAA se incluyeron como covariable en el modelo estadístico.

15 La concentración máxima de aminoácidos esenciales en el suero ( $\text{EAA}_{\text{max}}$ ) fue significativamente mayor en el Activo que en el Control 1: 2187 vs. 1540  $\mu\text{mol/L}$  ( $p<0.001$ ). Esta diferencia entre suero + leucina vs. caseína para los productos de bajo contenido calórico se observó, en menor medida, para los productos de alto contenido calórico (Control 3 [1792  $\mu\text{mol/L}$ ] vs. Control 2 [1420  $\mu\text{mol/L}$ ],  $p<0.001$ ).

20 El análisis combinado de los productos de bajo contenido calórico vs. los de alto contenido calórico mostraron  $\text{EAA}_{\text{max}}$  significativamente mayor para la densidad calórica baja ( $p<0.001$ ). Este efecto fue más fuerte para los productos de alto contenido de proteína de suero, ricos en leucina, (Activo vs. Control 3,  $p<0.001$ ), que para los productos de alto contenido de proteína caseína (Control 1 y Control 2,  $p=0.023$ ), reflejado por el efecto de interacción significativa entre la fuente de proteína y la densidad calórica ( $p < 0.001$ ).

25  $\text{iAUC}$  de EAA fue significativamente mayor en el Activo que en el Control 1: 129793 vs. 100516  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$  ( $p<0.001$ ). Esta diferencia entre suero + leucina vs. caseína para los productos de bajo contenido calórico se observó además para los productos de alto contenido calórico (Control 3 [101181  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ ] vs. Control 2 [75181  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ ],  $p<0.001$ ). El análisis combinado de los productos de bajo contenido calórico vs. los de alto contenido calórico mostró  $\text{iAUC}$  de EAA significativamente mayor para la densidad calórica baja ( $p<0.001$ ). No hubo efecto de interacción significativa entre la fuente de proteína y la densidad calórica para  $\text{iAUC}$  de EAA ( $p=0.673$ ).

30  $t_{1/2}$  de EAA fue significativamente menor en el Activo que en el Control 1: 83 vs. 115 min ( $p<0.001$ ). Una diferencia entre suero + leucina vs. caseína se observó además para los productos de alto contenido calórico (Control 3 [94 min] vs. Control 2 [117 min],  $p<0.001$ ). Hubo una tendencia para un efecto de densidad calórica en  $t_{1/2}$  de EAA ( $p=0.093$ ). El efecto de interacción entre la fuente de proteína y la densidad calórica estuvo ausente ( $p=0.223$ ).

#### Aminoácidos totales (AA)

35 Curvas de tiempo para la concentración media de aminoácidos esenciales totales en el suero se muestran en la Figura 3.

La concentración de aminoácidos esenciales totales en el suero en los valores iniciales (valores iniciales AA) fue similar para todos los productos (2780 - 2880  $\mu\text{mol/L}$ ). Los valores iniciales AA se incluyeron como covariable en el modelo estadístico.

40 La concentración máxima de aminoácidos en el suero ( $\text{AA}_{\text{max}}$ ) fue significativamente mayor en el Activo que en el Control 1: 4687 vs. 3946  $\mu\text{mol/L}$  ( $p<0.001$ ). Esta diferencia entre suero + leucina vs. caseína para los productos de bajo contenido calórico se observó además para los productos de alto contenido calórico (Control 3 [4141  $\mu\text{mol/L}$ ] vs. Control 2 [3699  $\mu\text{mol/L}$ ],  $p<0.001$ ).

45 El análisis combinado de los productos de bajo contenido calórico vs. los de alto contenido calórico mostraron  $\text{AA}_{\text{max}}$  significativamente mayor para la densidad calórica baja ( $p<0.001$ ). Este efecto fue más fuerte para los productos de alto contenido de proteína de suero, ricos en leucina, (Activo vs. Control 3,  $p<0.001$ ), que para los productos de alto contenido de proteína caseína (Control 1 y Control 2,  $p=0.003$ ), reflejado por el efecto de interacción significativa entre la fuente de proteína y la densidad calórica ( $p=0.015$ ).

50  $\text{iAUC}$  de AA fue significativamente mayor en el Activo que en el Control 1: 162702 vs. 143018  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$  ( $p=0.032$ ). Esta diferencia entre suero + leucina vs. caseína para los productos de bajo contenido calórico se observó además para los productos de alto contenido calórico (Control 3 [128047  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ ] vs. Control 2 [105525  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ ],  $p=0.008$ ). El análisis combinado de los productos de bajo contenido calórico vs. los de alto contenido calórico mostraron  $\text{iAUC}$  de AA significativamente mayor para la densidad calórica baja ( $p<0.001$ ). No hubo efecto de interacción significativa entre la fuente de proteína y la densidad calórica para  $\text{iAUC}$  de AA ( $p=0.819$ ).

55  $t_{1/2}$  de AA fue significativamente menor en el Activo que en el Control 1: 78 vs. 101 min ( $p<0.001$ ). Una diferencia entre suero + leucina vs. caseína se vio además para los productos de alto contenido calórico (Control 3 [87 min] vs. Control 2 [103 min],  $p=0.007$ ). No hubo diferencia significativa entre la densidad calórica bajo y alta ( $p=0.199$ ). El efecto de interacción entre la fuente de proteína y densidad calórica para  $t_{1/2}$  de AA estuvo ausente ( $p=0.413$ ).

60

Conclusión

La concentración de leucina en el suero aumentó hasta por encima de 500  $\mu\text{mol/L}$  después de la ingesta del producto de alto contenido de proteína de suero, rico en leucina, bajo contenido calórico. La diferencia en  $\text{Leu}_{\text{max}}$  con el producto de bajo contenido calórico, alto contenido de proteína caseína (520 vs. 260  $\mu\text{mol/L}$ ) fue mayor que lo esperado. La hipótesis a priori sobre el efecto de la intervención fue una diferencia 100  $\mu\text{mol/L}$  en  $\text{Leu}_{\text{max}}$  entre el Activo y Control 1, estimado a partir de Dangin y otros [15]. Las concentraciones de EAA en el suero fueron además mayores después de la ingesta de producto de alto contenido de proteína de suero, rico en leucina, bajo contenido calórico, en comparación con el producto de alto contenido de proteína caseína, bajo contenido calórico.

Este estudio confirmó que la proteína de suero es una fuente más rápida de aminoácidos que la proteína caseína, que se considera una proteína lenta [7]. La velocidad de aparición de los aminoácidos en la circulación fue mucho mayor, que se refleja por el tiempo hasta la mitad de la  $\text{iAUC}$ .  $t_{1/2}$  fue más corto para los productos de alto contenido de proteína de suero, ricos en leucina; no sólo para la leucina y aminoácidos esenciales totales, sino además para los aminoácidos totales. Las curvas de tiempo para los aminoácidos individuales, aparte de leucina, confirmaron esto. El pico de leucina alto visto para los productos de alto contenido de proteína de suero, ricos en leucina, fue más pronunciado para el producto bajo contenido calórico. Los valores de  $\text{Leu}_{\text{max}}$  para los productos de alto contenido calórico fueron 406 (alto contenido de proteína de suero, rico en leucina) y 228 (alto contenido de proteína caseína)  $\mu\text{mol/L}$ . Las concentraciones de leucina por encima de 300  $\mu\text{mol/L}$  parecieron eficaces para estimular la síntesis de proteína muscular en ancianos [35] [infusión de aminoácidos]; [36] [nutrición suplementada con leucina]). Aunque no existen datos claros sobre la relación dosis-respuesta entre leucina en el suero y la síntesis de proteína muscular, planteamos como hipótesis que el producto de bajo contenido calórico, alto contenido de proteína de suero, rico en leucina, es el producto preferido para estimular la síntesis de proteína muscular.

2. Composiciones nutricionales

Las siguientes composiciones nutricionales de acuerdo con la invención son adecuadas para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero, por ejemplo, un mamífero anciano, que implica la síntesis de proteína muscular.

<b>Ingrediente</b>	<b>Más preferida por 100 kcal</b>	<b>Sorbo líquido del Alimento I (por 100 ml)</b>	<b>Sorbo líquido del Alimento II (por 100 ml)</b>	<b>Sorbo líquido del Alimento III (por 100 ml)</b>	<b>Polvo I (por 100 g)</b>	<b>Polvo II (por 100 g)</b>	<b>Polvo III (por 100 g)</b>
Energía (kcal)	100	75	75	75	375	375	375
proteína (En%)	55	56	55	55	56	55	55
grasa (En%)	18	18	18	18	18	18	18
carbs dig. (En%)	25	23	24	24	23	25	25
carbs indig. (En%)	2	3	3	3	3	2	2
Proteína total (g)	14.0	10.5	10.5	10.5	52.7	51.9	51.9
Prot intacta de suero (g)	13.3	10.0	10	10	50.0	49.1	49.1
(porcentaje en peso de p.m.)	(95 porcentaje en peso)	(95 porcentaje en peso)	(95 porcentaje en peso)	(95 porcentaje en peso)	(95 porcentaje en peso)	(95 porcentaje en peso)	(95 porcentaje en peso)
Leucina libre (g)	0.5	0.4	0.4	0.4	2.0	1.8	1.9

5

10	(porcentaje en peso de Leu total)	(26 porcentaje en peso)						
	Leucina total (g)	2.0	1.5	1.4	1.5	7.5	7.2	7.5
15	(porcentaje en peso de p.m.)	(14 porcentaje en peso)						
	Isoleucina total (g)	1.0	0.75	0.7	0.7	3.75	3.5	3.5
	Valina total (g)	1.0	0.75	0.7	0.7	3.75	3.5	3.5
20	EAA (g)	7.0	5.3	5.3	5.3	26.4	26	26
	(porcentaje en peso de p.m.)	(50 porcentaje en peso)						
25	Grasa (g)	2.0	1.5	1.5	1.5	7.5	7.5	7.5
	Carbs digeribles (g)	6.4	4.8	4.4	4.4	23.9	23.1	23.1
	Carbs indigeribles (g)	1.11	0.84	0.98	0.98	4.17	4.17	4.17
	GOS (g)	0.83	0.63	0.63	0.63	3.13	3.13	3.13
30	FOS/inulina (g)	0.09	0.07	0.07	0.07	0.35	0.35	0.35
	Baja-visc. Pectina (g)	0.19	0.14	0.14	0.14	0.69	0.69	0.69
35	Zinc (mg)	1.5	1.1	1.1	1.1	5.5	5.5	5.5
	Selenio (µg)	10	7.5	7.5	7.5	37.5	38	38
	Carotenoides (µg)	200	150	150	150	750	750	750
40	Vitamina C (mg)	21.3	16.0	16.0	16.0	80.0	80.0	80.0
	Vitamina E (mg-α-TE)	5.0	3.8	3.8	3.8	18.8	19	19
	Vitamina D3 (µg)	13.3	10.0	10.0	10.0	50.0	50.0	50.0
45	Vitamina B6 (µg)	500	375	375	375	1875	1882	1882
	Ácido fólico (µg)	133	100	100	100	500	501	501
	Vitamina B12 (µg)	2.0	1.5	1.5	1.5	7.5	7.5	7.5
50	Vitamina A (µg)	100	75	75	75	375	376	376
	Tamaño de la porción	-	200 ml	200 ml	200 ml	40 g	40 g	40 g

55

60

5

## Referencias

- 10 1. Rolly, Y., y otros, Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences y future perspectives. *J Nutr Health Aging*, 2008. 12(7): p. 433-50.
2. Short, K.R. y K.S. Nair, Mechanisms de sarcopenia de aging. *J Endocrinol Invest*, 1999. 22(5 Suppl): p. 95-105.
3. Boirie, Y., Physiopathological mechanism de sarcopenia. *J Nutr Health Aging*, 2009. 13(8): p. 717-23.
- 15 4. Guillet, C., y otros, Impaired anabolic response de muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *Faseb J*, 2004. 18(13): p. 1586-7.
5. Rasmussen, B.B., y otros, Insulin resistance de muscle protein metabolism in aging. *Faseb J*, 2006. 20(6): p. 768-9.
6. Cuthbertson, D., y otros, Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance de wasting, aging muscle. *Faseb J*, 2005. 19(3): p. 422-4.
- 20 7. Boirie, Y., y otros, Slow y fast dietary proteins differently modulate postpryial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997. 94(26): p. 14930-5.
8. Katsanos, C.S., y otros, A high proportion de leucine is required for optimal stimulation de the rate de muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006. 291(2): p. E381-7.
- 25 9. Volpi, E., y otros, Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation de muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr*, 2003. 78(2): p. 250-8.
10. Paddon-Jones, D., y otros, Differential stimulation de muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion de amino acids or whey protein. *Exp Gerontol*, 2006.41(2): p. 215-9.
11. Katsanos, C.S., y otros, Aging is associated with diminished accretion de muscle proteins after the ingestion de a small bolus de essential amino acids. *Am J Clin Nutr*, 2005. 82(5): p. 1065-73.
- 30 12. Paddon-Jones, D., y otros, Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young y elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004. 286(3): p. E321-8.
13. Anthony, J.C., y otros, Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle de postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr*, 2000. 130(10): p. 2413-9.
- 35 14. Rieu, I., y otros, Increased availability de leucine with leucine-rich whey proteins improves postpryial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition*, 2007. 23(4): p. 323-31.
15. Dangin, M., y otros, The rate de protein digestion affects protein gain differently during aging in humans. *J Physiol*, 2003. 549(Pt 2): p. 635-44.
16. Bohe, J., y otros, Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *J Physiol*, 2003. 552(Pt 1): p. 315-24.
- 40 17. Wolfe, R.R., Protein supplements y exercise. *Am J Clin Nutr*, 2000. 72(2 Suppl): p. 551S-7S.
18. Marieb, E.N., *Human anatomy & Physiology*. 4 ed. 1998, Menlo Park, California: Benjamin/Cummings Science Publishing. 1192.
19. Dangin, M., y otros, Influence de the protein digestion rate on protein turnover in young y elderly subjects. *J Nutr*, 2002. 132(10): p. 3228S-33S.
- 45 20. Dangin, M., y otros, The digestion rate de protein is an independent regulating factor de postpryial protein retention. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001. 280(2): p. E340-8.
21. Boirie, Y., P. Gachon, y B. Beaufriere, Splanchnic y whole-body leucine kinetics in young y elderly men. *Am J Clin Nutr*, 1997. 65(2): p. 489-95.
- 50 22. Volpi, E., y otros, Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *Am J Physiol*, 1999. 277(3 Pt 1): p. E513-20.
23. Clarkston, W.K., y otros, Evidence for the anorexia de aging: gastrointestinal transit y hunger in healthy elderly vs. young adults. *Am J Physiol*, 1997. 272(1 Pt 2): p. R243-8.
24. WHO, *Keep fit for life: meeting the nutritional needs de older persons*. 2002.
25. Holick, M.F., vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007. 357(3): p. 266-81.
- 55 26. Lesser, S., y otros, Nutritional situation de the elderly in Eastern/Baltic y Central/Western Europe - the AgeingNutrition project. *Ann Nutr Metab*, 2008. 52 Suppl 1: p. 62-71.
27. Raats, M.L., L. de Groot, y W. van Staveren, *Food for the ageing population*. 2009, Cambridge, Engly: Woodhead Publishing Limited.
- 60 28. Bartali, B., y otros, Low nutrient intake is an essential component de frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. 61(6): p. 589-93.

29. Semba, R.D., y otros, Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. 61(6): p. 594-9.
30. Marzani, B., y otros, Antioxidant supplementation restores defective leucine stimulation de protein synthesis in skeletal muscle from old rats. *J Nutr*, 2008. 138(11): p. 2205-11.
- 5 31. Bischoff-Ferrari, H.A., y otros, Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active y inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr*, 2004. 80(3): p. 752-8.
32. Bischoff-Ferrari, H.A., y otros, Prevention de nonvertebral fractures with oral vitamin D y dose dependency: a meta-analysis de randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2009. 169(6): p. 551-61.
- 10 33. Bischoff-Ferrari, H.A., y otros, Fall prevention with supplemental y active forms de vitamin D: a meta-analysis de randomized controlled trials. *Bmj*, 2009. 339: p. b3692.
34. Seshadri, S., y otros, Plasma homocysteine as a risk factor for dementia y Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2002. 346(7): p. 476-83.
35. Volpi, E., y otros, Exogenous aminoácidos stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest*, 1998. 101(9): p. 2000-7.
- 15 36. Rieu, I., y otros, Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently de hyperaminoacidaemia. *J Physiol*, 2006. 575(Pt 1): p. 305-15.

Reivindicaciones

1. Composición nutricional que comprende por 100 kcal:
  - 5 (i) al menos aproximadamente 12 g de materia proteica que comprende al menos aproximadamente 80 % en peso de proteína de suero, en relación con el total de materia proteica, y que comprende al menos aproximadamente 11 % en peso de leucina, en relación con el total de materia proteica, de los que al menos aproximadamente el 20 % en peso está en una forma libre, con relación al total de leucina,
  - 10 (ii) una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos digeribles, para usar en la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección que implica el deterioro muscular en un mamífero, en donde la composición nutricional se administra como 1 a 2 porciones diarias, cada porción comprende entre 80 y 200 kcal, en donde el término "aproximadamente" significa una desviación de 5 % o menos del valor dado.
- 15 2. Composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la materia proteica comprende al menos aproximadamente 12.5 g, al menos aproximadamente 13 g, al menos aproximadamente 13.5 g, y con la máxima preferencia aproximadamente 14 g de materia proteica por 100 kcal.
- 20 3. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la materia proteica comprende al menos aproximadamente 85 % en peso de proteína de suero, preferentemente al menos aproximadamente 90 % en peso, y con mayor preferencia aproximadamente 95 % en peso de proteína de suero.
- 25 4. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la materia proteica comprende al menos aproximadamente 45 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 47 % en peso, y con mayor preferencia al menos aproximadamente 50 % en peso de aminoácidos esenciales (EAA).
- 30 5. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la materia proteica comprende al menos aproximadamente 12 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 12.5 % en peso, con mayor preferencia al menos aproximadamente 13 % en peso de leucina, con la máxima preferencia al menos aproximadamente 14 % en peso de leucina.
- 35 6. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el total de leucina comprende al menos aproximadamente 22.5 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 26 % en peso de leucina en una forma libre, con relación a la cantidad total de leucina.
- 40 7. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la materia proteica comprende una cantidad total de leucina, valina e isoleucina en una relación leucina:valina:isoleucina de aproximadamente 1.7-3:1:1.
- 45 8. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición nutricional comprende adicionalmente una o más fibras dietéticas seleccionadas del grupo de GOS de cadena corta, FOS de cadena larga, inulina y pectina de baja viscosidad.
- 50 9. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición nutricional comprende adicionalmente carotenoides, vitamina A, vitamina B6, vitamina C, vitamina D3, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12, selenio y zinc.
- 55 10. Composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende por 100 kcal :
  - 55 (i) aproximadamente 14 g de materia proteica que comprende aproximadamente 95 % en peso de proteína de suero, con relación al total de materia proteica, y que comprende al menos aproximadamente 14 % en peso de leucina, con relación al total de materia proteica, de los que al menos aproximadamente 26 % en peso está en forma libre, con relación al total de leucina,
  - 60 (ii) aproximadamente 2 g de grasa y aproximadamente 6.2 g de carbohidratos digeribles, para usar en la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección que implica el deterioro

muscular en un mamífero, en donde la composición nutricional se administra como 1 a 2 porciones diarias, cada porción comprende aproximadamente 150 kcal.

- 5
11. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el mamífero es un humano de 30 años o más, con mayor preferencia de 50 años o más, con mayor preferencia es un anciano.
- 10
12. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición nutricional se administra en una porción diaria para la prevención o como una dosis de mantenimiento.
- 15
13. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo de sarcopenia; pérdida de masa muscular relacionada con el envejecimiento, durante o después de mantenimiento del peso corporal, durante o después de la restricción de energía, durante o después del reposo en cama, durante o después del tratamiento del trauma físico (tales como fracturas) o durante o después de la ingravidez; síntesis de proteína muscular insuficiente; degradación muscular; recuperación muscular deteriorada; daño muscular; proteólisis muscular; atrofia muscular; distrofia muscular; catabolismo muscular; desgaste muscular; pérdida de fuerza muscular; pérdida de la función muscular; pérdida de la capacidad física; pérdida de rendimiento físico; movilidad deteriorada; fragilidad; discapacidad; y el riesgo de caídas.
- 20
14. Composición nutricional líquida que comprende por 100 ml:
- 25
- (i) menos que 100 kcal de energía,  
(ii) al menos aproximadamente 10 g de materia proteica que comprende al menos aproximadamente 80 % en peso de proteína de suero, con relación al total de materia proteica, y que comprende al menos aproximadamente 11 % en peso de leucina, con relación al total de materia proteica, de la que al menos aproximadamente 20 % en peso está en forma libre, con relación al total de leucina,  
(iii) una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos digeribles,  
30
- (iv) uno o más micronutrientes seleccionados del grupo de carotenoides, vitamina A, calcio, magnesio, vitamina B6, vitamina D3, vitamina C, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12, selenio y zinc en donde el término "aproximadamente" significa una desviación de 5 % o menos del valor dado.
- 35
15. Composición nutricional líquida de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende por 100 ml, menos de 90 kcal, preferentemente menos de 80 kcal de energía.
- 40
16. Composición nutricional líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15 que comprende por 100 ml:
- 45
- (i) aproximadamente 75 kcal de energía,  
(ii) aproximadamente 10.5 g de materia proteica que comprende aproximadamente 10 g de proteína de suero, y que comprende aproximadamente 1.5 g de leucina de los que aproximadamente 0.4 g está en forma libre,  
(iii) aproximadamente 1.5 g de grasa y aproximadamente 4.4 g de carbohidratos digeribles"  
(iv) aproximadamente 0.15 mg de carotenoides, aproximadamente 75 µg vitamina A, aproximadamente 375 µg vitamina B6, aproximadamente 1.5 µg vitamina B12, aproximadamente 16 mg vitamina C, aproximadamente 10 µg vitamina D3, aproximadamente 3.8 mg vitamina E, aproximadamente 100 µg de ácido fólico, aproximadamente 7.5 µg de selenio, aproximadamente 1.1 mg de zinc, y  
(v) opcionalmente, una fuente de fibra dietética.
- 50
17. Composición líquida nutricional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, empaquetado como una porción de 200 ml.
- 55
18. Composición nutricional sólida, que comprende por 100 g de peso seco:
- 60
- (i) menos de 500 kcal de energía,  
(ii) al menos 49 g de materia proteica que comprende al menos aproximadamente 80 % en peso de proteína de suero, con relación al total de materia proteica, y que comprende al menos aproximadamente 11 % en peso de leucina, con relación al total de materia proteica, de la que al menos aproximadamente 20 % en peso está en forma libre, con relación al total de leucina,  
(iii) una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos digeribles,

(iv) uno o más micronutrientes seleccionados del grupo de carotenoides, vitamina A, calcio, magnesio, vitamina B6, vitaminas C, vitamina D3, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12, selenio y zinc en donde el término "aproximadamente" significa una desviación de 5 % o menos del valor dado.

- 5
- 19.** Composición nutricional sólida de acuerdo con reivindicación 18, que comprende por 100 g, menos de 445 kcal, preferentemente menos de 395 kcal de energía.
- 10
- 20.** Composición nutricional sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 19, que comprende por 100 g de peso seco:
- 15
- (i) aproximadamente 375 kcal de energía,  
(ii) aproximadamente 52 g de materia proteica que comprende aproximadamente 50 g de proteína de suero, y que comprende aproximadamente 7.5 g de leucina de los que aproximadamente 1.9 g está en forma libre,  
(iii) aproximadamente 7.5 g de grasa y aproximadamente 23 g de carbohidratos digeribles,  
(iv) aproximadamente 0.75 mg de carotenoides, aproximadamente 376 µg de vitamina A, aproximadamente 1.88 mg de vitamina B6, aproximadamente 80 mg de vitamina C, aproximadamente 50 µg de vitamina D3, aproximadamente 18.8 mg de vitamina E, aproximadamente 500 µg de ácido fólico, aproximadamente 7.5 µg de vitamina B12, aproximadamente 38 µg de selenio, y aproximadamente 5.5 mg de zinc, y  
20
- (v) opcionalmente, una fuente de fibra dietética.
- 21.** Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, formado como un polvo capaz de ser disuelto en una solución acuosa.
- 25
- 22.** Composición nutricional sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, presentada como una porción de aproximadamente 40 g.
- 23.** La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la fuente de grasa comprende ácidos grasos omega-3, particularmente EPA y DHA.
- 30
- 24.** La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde el contenido de carbohidrato está en el intervalo de 10-35 en % y en donde el contenido de grasa está en el intervalo de 10-35 en %.
- 35

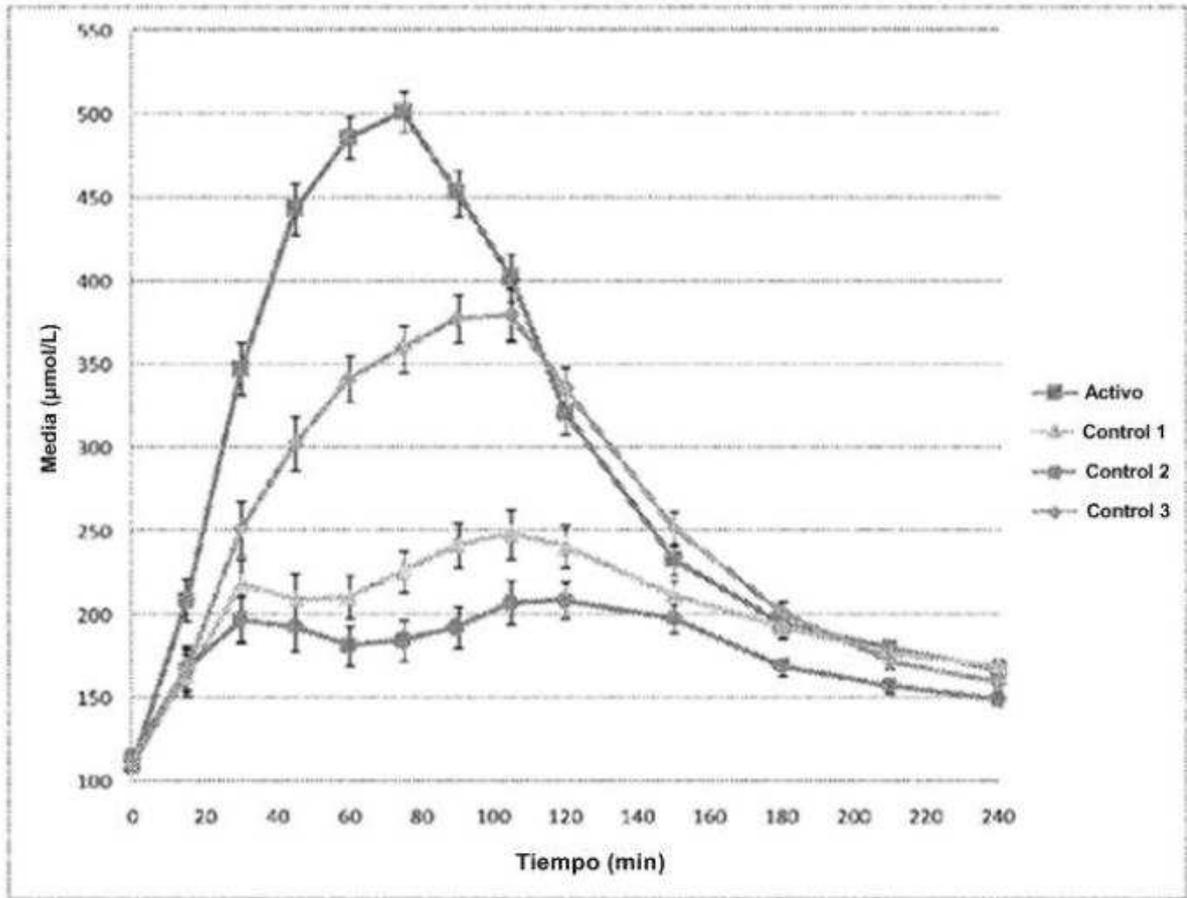


Figura 1

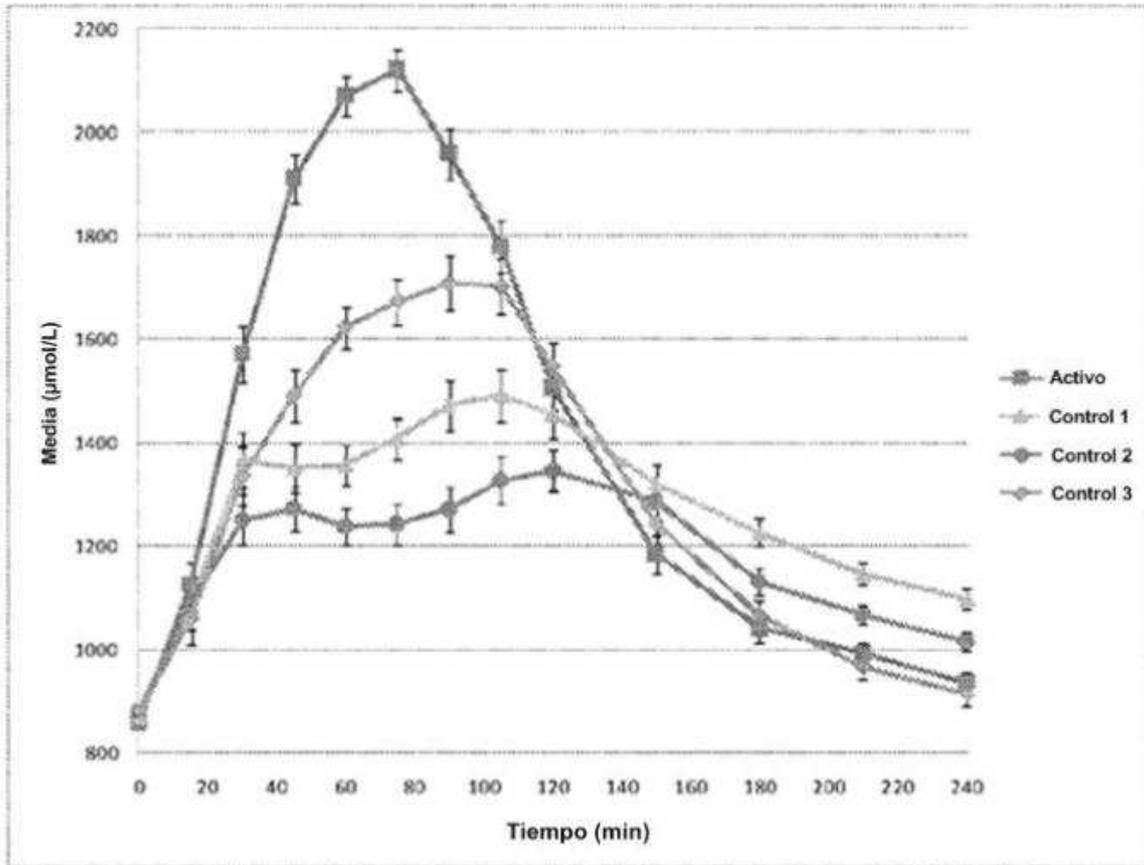


Figura 2

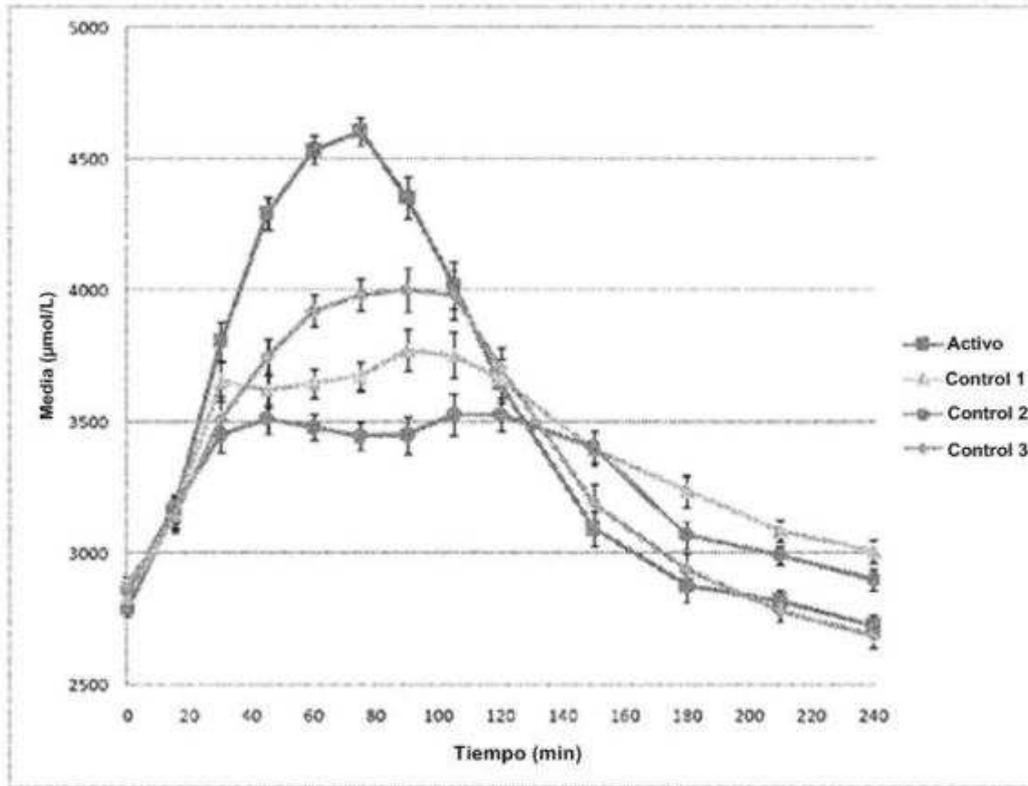


Figura 3

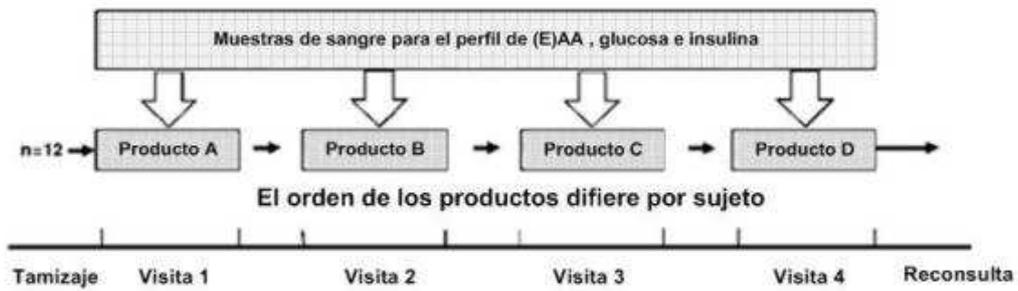


Figura 4