

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 116**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/175** (2006.01)  
**A23L 33/155** (2006.01)  
**A23L 33/00** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 31/59** (2006.01)  
**A61P 21/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2011 PCT/NL2011/050488**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012 WO12005582**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2011 E 11736184 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2590521**

54 Título: **Composición nutricional para la estimulación de la síntesis de proteínas musculares**

30 Prioridad:  
**07.07.2010 WO PCT/NL2010/050436**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.07.2017**

73 Titular/es:  
**N.V. NUTRICIA (100.0%)  
Eerste Stationsstraat 186  
2712 HM Zoetermeer, NL**

72 Inventor/es:  
**JOURDAN, MARION-EVE ADELINE;  
LUIKING, YVETTE CHARLOTTE;  
VERLAAN, GEORGE y  
TER BORG, SOVIANNE**

74 Agente/Representante:  
**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 622 116 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 para la estimulación de la síntesis de proteínas musculares

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al uso de un estímulo derivado de aminoácidos anabólicos que actúa en combinación con vitamina D para la prevención y/o tratamiento de una pérdida de cualquiera de entre masa muscular, fuerza muscular, función muscular y función física, o cualquier combinación de las mismas, en un mamífero, especialmente un mamífero adulto, así como a composiciones nutricionales específicas adecuadas para estimular la síntesis de proteína muscular en un mamífero, especialmente un mamífero adulto.

Antecedentes de la invención

15 [0002] La sarcopenia define la pérdida de masa, fuerza y función muscular que ocurre durante el envejecimiento [1].

La pérdida de masa muscular comienza desde la edad de 30 años a razón de un 3 - 8 % por década y acelera a partir de los 60 años. Esta pérdida alcanza el 35-40 % en personas mayores de 70, y por lo tanto, la sarcopenia es especialmente prominente en las personas mayores.

20 [0003] La conservación de la masa muscular sólo se puede conseguir a través de una estimulación adecuada de la síntesis de proteínas y/o la inhibición de la proteólisis.

Diferentes factores contribuyen a la síntesis de proteína muscular, entre los cuales el más importante es la disponibilidad de aminoácidos (que sirven como bloques de construcción para las proteínas recientemente sintetizadas) y la señal de activación generada por derivados de aminoácidos anabólicos o de aminoácidos anabólicos (por ejemplo citrulina, leucina, aminoácidos esenciales (AAEE), y creatina).

[0004] Sin embargo, la ingesta de proteína disminuye en personas mayores, lo que lleva a una disponibilidad postprandial inadecuada de aminoácidos. Además, el envejecimiento se caracteriza por una sensibilidad muscular reducida al efecto anabólico de los aminoácidos esenciales, especialmente de la leucina [2,3].

30 Esta sensibilidad inferior a la leucina se asocia a una reducción en la activación de las vías intracelulares que controlan la síntesis de proteína muscular [4,5]. Por lo tanto, para contrarrestar el efecto nocivo del envejecimiento en la síntesis de proteína muscular, es preciso abordar simultáneamente la biodisponibilidad de aminoácidos, especialmente aminoácidos esenciales, mediante el aumento de la ingesta de proteína de alta calidad (rica en aminoácidos esenciales, especialmente leucina), y la respuesta muscular a aminoácidos anabólicos mejorando la sensibilidad muscular a estos aminoácidos.

[0005] Como dato de interés, el envejecimiento también se caracteriza por una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D (niveles de vitamina D en suero por debajo de 25-50 nmol/L) e insuficiencia de vitamina D (niveles de vitamina D en suero por debajo de 75 nmol/L) [6,7]. Las concentraciones en suero por debajo de 25-(OH)D se asocian a un riesgo aumentado de sarcopenia en personas mayores [8].

45 [0006] En el futuro, la deficiencia de vitamina D podría volverse un problema de salud de gran importancia: sólo recientemente se publicó [9] que entre el 40 y el 45 por ciento de la población alemana podría tener una insuficiencia de vitamina D, con un 15 a un 30 por ciento de deficiencia, que los ponen en riesgo de padecer una variedad de problemas de salud.

Además, las recomendaciones actuales de ingesta diaria de vitamina D son de 5 microgramos para adultos de menos de 50 años, y 10 microgramos para adultos mayores de 50 años, y no son adecuadas para asegurar la suficiencia de vitamina D (niveles de vitamina D en suero iguales o por encima de 75 nmol/L) en la población general.

50 Por lo tanto, hay una necesidad de aumentar significativamente estas recomendaciones (al menos doblarlas) y preferiblemente elevarlas a una toma diaria de 25 microgramos o más dependiendo del género, edad, nivel de actividad y otros factores.

55 [0007] Se ha descrito que la deficiencia de vitamina D en adultos precipita o exacerba la osteopenia, osteoporosis, debilidad muscular, sarcopenia [11], pérdida de función física, fracturas, cánceres comunes, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas y enfermedades cardiovasculares.

También hay algunas pruebas de que la vitamina D puede reducir la incidencia de varios tipos de cáncer y diabetes de tipo 1.

60 [0008] La ciencia que fundamenta la acción de la vitamina D en la fuerza muscular, así como el papel de la vitamina en la salud inmunitaria, es suficientemente sólida para haberse ganado una opinión positiva del Panel sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA) de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) [10].

65 Estado de la técnica

[0009] EP 1 712 140 B1 (Larena, 18 de diciembre de 2006) describe una composición destinada a la prevención y/o tratamiento del síndrome de fragilidad en sujetos mayores y de la sarcopenia, que comprende un gran número de componentes, entre ellos la vitamina D (con un máximo de 20 µg) y proteínas naturales, tales como el suero de leche, rico en aminoácidos de cadena ramificada (entre ellos la leucina). La composición no contiene leucina, carbohidratos o grasas libres.

[0010] WO2006/062273 (Kim, 15 junio de 2006) muestra un complemento alimenticio para la salud que consiste esencialmente en aminoácidos ramificados libres (entre ellos la leucina), y varios antioxidantes, entre ellos la vitamina D3, la cual se cree que ayuda a la absorción y el metabolismo de los aminoácidos ramificados para potenciar una fuerza de impacto instantánea en condiciones anaeróbicas (para deportistas en estados de estrés).

[0011] WO2008/115563 (University of Florida Research Foundation, 25 de septiembre de 2008) describe una composición líquida de producto alimenticio adecuada para, entre un gran número de aplicaciones médicas, tratar un gran número de trastornos relacionados con la edad, tales como la sarcopenia, que comprende al menos una vitamina B, vitamina C, vitamina E, creatina, leucina, taurina, un carbohidrato, GABA, ribosa, (acetil)carnitina, y una fuente de grasa, y opcionalmente que comprende una fuente de proteína (0,01 - 20 g), y vitamina D (de 0,01 a 1200 mg), cuyo papel específico no se describe.

[0012] EP 2 036 552 (Kao Corporation, 18 de marzo de 2009) enseña composiciones para tratar la senescencia muscular, disfunción muscular, atrofia muscular y afecciones relacionadas que contienen catequina, opcionalmente en combinación con aminoácidos de cadena ramificada y/o taurina, como principio activo. Se describen muchos ejemplos diferentes de formulaciones útiles. Uno de estos ejemplos se refiere a una preparación multivitamínica estándar que incluye taurina y catequina de té. La preparación multivitamínica estándar incluye vitaminas según el Aporte Nutricional Recomendado de Japón. En la EP 2 036 552 no se sugiere ni se habla de ninguna función específica de ninguna de las vitaminas de la mezcla.

[0013] WO2009/143097 (Stokely-Van Camp Inc., 26 de noviembre de 2009) muestra una bebida a base de leche que comprende ácido linoleico conjugado, proteínas de leche, carbohidratos, hasta 1,000 UI de vitamina D y calcio para aumentar la masa muscular y reducir la grasa corporal en individuos sedentarios y atletas que realizan un entrenamiento de fuerza.

[0014] EP 1 712 140 (Larena, 18 de octubre de 2006) defiende una composición que comprende i) proteína natural rica en aminoácidos de cadena ramificada (BCAA); ii) un aminoácido seleccionado de entre arginina y glutamina, iii) ginsenosídeos, iv) zinc, v) selenio, vi) una vitamina seleccionada de entre B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D y E, y vii) carotenoides. La mayoría de composiciones descritas contienen una combinación de suero de leche y proteína de guisante como fuentes de proteína natural rica en BCAA y arginina y/o glutamina.

[0015] Además, varios documentos del estado de la técnica, incluyendo JP 2008237070 y US 2010/0124587, abordan el problema de la reducción de los riesgos de fracturas relacionadas con caídas en las personas mayores.

Tales composiciones contienen componentes dirigidos a aumentar la masa o la fuerza muscular, reduciendo así el riesgo de caídas, así como un componente dirigido a aumentar la fuerza y/o la densidad ósea, mitigando así las consecuencias de las caídas. En estas composiciones, la vitamina D se usa para aumentar la fuerza y/o la densidad ósea.

[0016] Ninguno de los documentos del estado de la técnica citados describe el uso combinado de un estímulo derivado de aminoácidos anabólicos y vitamina D, como compuestos activos que actúan juntos, adecuados para la prevención y/o tratamiento de una pérdida de cualquiera de entre masa muscular, fuerza muscular, función muscular y función física, o cualquier combinación de las mismas, en un mamífero adulto, así como composiciones nutricionales específicas adecuadas para estimular la síntesis de proteína muscular en un mamífero adulto.

[0017] La composición nutricional Resource<sup>®</sup> SeniorActiv (Nestlé) disponible comercialmente desde enero de 2010, está diseñada para personas mayores desnutridas, comprende un gran número de componentes, entre ellos proteínas de leche (10 g/100 ml, 7,5 g/100 kcal), vitamina D (250 IU/100 ml) y 150 kcal/100 ml de energía en una dosis de 200 ml, y tiene una recomendación de dosificación de 2 dosis/día para usar para ayudar a minimizar el deterioro muscular y ayudar a la síntesis de proteína. No contiene derivados de aminoácidos libres, en particular leucina libre.

#### Descripción resumida de la invención

[0018] La invención se describe mejor en las reivindicaciones. Sorprendentemente, no se ha llevado a cabo ninguna investigación sobre la relación entre, por un lado, la deficiencia de proteína (causada por una ingesta de proteína inadecuada) y el papel de la señal de activación generada por los aminoácidos anabólicos o estímulos derivados de aminoácidos anabólicos y, por otro lado, la deficiencia de vitamina D, ambas estando asociadas a

la pérdida de masa muscular relacionada con la edad en personas mayores.

Se había barajado la hipótesis de que la vitamina D, en particular cantidades altas de vitamina D, podría desempeñar un papel crucial en la sensibilidad muscular a la acción anabólica de estímulos derivados de aminoácidos.

5 Un producto nutricional, rico en vitamina D, unos estímulos derivados de aminoácidos anabólicos y una proteína de alta calidad llevarían entonces a una estimulación adecuada de la síntesis de proteína muscular y, por lo tanto, del aumento de la masa muscular, especialmente en personas sarcopénicas, y trataría simultáneamente las deficiencias de vitamina D y proteína, así como la resistencia a la acción anabólica de aminoácidos en los músculos.

10 [0019] Sorprendentemente, los inventores descubrieron que la vitamina D, en particular cantidades altas de vitamina D tal y como se definen en la sección "Vitamina D" más adelante, mejora el efecto estimulador de la L-leucina en forma libre para estimular la síntesis de proteína muscular, y el consiguiente aumento de masa muscular.

15 Sin pretender limitarse a la teoría, se plantea la hipótesis de que el nivel de activación de las vías de señalización intracelulares que regulan la síntesis de proteína muscular es más alto cuando se suministran altas cantidades de vitamina D y un estímulo derivado de aminos anabólicos de manera consecutiva o simultánea a una persona.

20 [0020] Como prueba del concepto de que la vitamina D mejora el efecto estimulador de los aminoácidos anabólicos en la síntesis de proteína muscular, se estudió la activación de la vía de señalización intracelular que controla la síntesis de proteína en presencia o ausencia de vitamina D y leucina en un modelo *in vitro*.

25 [0021] La combinación también es útil para mejorar la salud musculoesquelética en personas adultas, para reducir el deterioro de la salud musculoesquelética en personas adultas, para mejorar la movilidad en personas adultas, para recuperar y/o restaurar la funcionalidad musculoesquelética en personas adultas después de una enfermedad, cirugía o lesión; para reducir las limitaciones funcionales para actividades de la vida diaria y, por lo tanto, para mejorar las actividades de la vida diaria, y reducir el riesgo de caídas y lesiones relacionadas con caídas.

30 Descripción detallada de la invención

[0022] La invención se refiere al uso de L-leucina en forma libre en combinación con vitamina D, así como a una composición que comprende dichos componentes activos mutuamente, para la producción de un medicamento o composición nutricional para la prevención y/o tratamiento de una pérdida de cualquiera de entre masa muscular, fuerza muscular, función muscular y función física, o cualquier combinación de las mismas, en un mamífero, especialmente en un mamífero adulto.

[0023] En el contexto de esta solicitud, el término "al menos" también incluye el punto de partida del rango abierto.

40 Por ejemplo, una cantidad de "al menos 95 % en peso" significa cualquier cantidad igual al 95 % en peso o superior.

[0024] En el contexto de esta solicitud, el término "alrededor de" significa una desviación de 5 % o menos del valor dado, tal como 4%, 3%, 2%, 1%, o menos del 1 %. Por ejemplo, una cantidad de "alrededor de 12 g" significa cualquier cantidad igual a  $12 \text{ g} \pm 0,6 \text{ g}$ , es decir, cualquier cantidad en el rango de 11,4 a 12,6 g. La razón para el uso del término "alrededor de" es tener en cuenta la incertidumbre asociada al método analítico para determinar el componente específico, o la variabilidad del método de fabricación cuando concierne la fabricación de una composición nutricional. Según una forma de realización más preferida, alrededor de significa 0 %. Por lo tanto, una cantidad de "alrededor de 12 g" significa "12 g".

50 [0025] En el contexto de esta solicitud, 1 UI de vitamina D es el equivalente biológico de 0,025 µg. Por lo tanto, 1,000 UI es el equivalente biológico de 25 µg.

[0026] Con el término "material proteínico" se entiende una proteína o cualquier parte derivable de una proteína, tal como, pero no limitado a, proteína no hidrolizada, proteína nativa, proteína hidrolizada, péptidos, tales como oligopéptidos y dipéptidos, y aminoácidos. La leucina es parte del material proteínico, la citrulina y la creatina no lo son.

60 Derivados de aminoácidos anabólicos

[0027] La invención se refiere al uso de un estímulo derivado de aminoácidos anabólicos, que se define como un compuesto químico derivado de o que es un precursor para un aminoácido (por lo tanto, derivado de aminoácido) que promueve (por lo tanto, anabólico) el crecimiento muscular mediante el aumento de la síntesis neta de proteína (por lo tanto, estímulo).

65 [0028] El estímulo derivado de aminoácidos anabólicos es L-leucina en forma libre.

[0029] La L-leucina (también llamada leucina de ahora en adelante, ya que la forma R de la leucina no es biológicamente pertinente en el contexto de esta invención) es un aminoácido esencial, que forma parte de un número diverso de proteínas y, junto con la valina y la isoleucina, pertenece al grupo de los aminoácidos de cadena ramificada.

La leucina se puede utilizar como un aminoácido libre, o en forma unida, tal como un dipéptido, un oligopéptido, un polipéptido o una proteína.

Las fuentes de proteína comunes de leucina son proteínas de productos lácteos tales como suero de leche, caseína, caseína micelar, caseinato, y glicomacroproteína (GMP), y proteínas vegetales tales como proteínas de trigo, arroz, guisante, lupino y soja. Dichas fuentes de proteína pueden proporcionar proteínas intactas, hidrolizadas o mezclas de las mismas, de ahora en adelante denominadas también material proteínico. La leucina es conocida como un activador potente de la síntesis de proteína muscular.

[0030] La citrulina es un  $\alpha$ -aminoácido. Su nombre deriva de citrullus, la palabra latina para sandía, ya que está presente de forma natural en las sandías. La citrulina, en forma de malato de citrulina, se vende como un complemento alimentario atlético para el aumento del rendimiento del cual se ha sugerido que favorece la producción de energía aeróbica (estudio humano) [12] y aumenta el rendimiento atlético y reduce el dolor muscular (estudio humano) [13].

En el cuerpo humano, la citrulina se produce a partir de ornitina y carbamoil fosfato en una de las reacciones centrales en el ciclo de la urea. También se produce a partir de la arginina en el cuerpo como un subproducto de la reacción catalizada por la familia NOS. La citrulina también es capaz de estimular la síntesis de proteína muscular y se ha descrito en estudios con humanos y animales [véase, por ejemplo, WO 2008/049984 de la Université René Descartes-Paris, 2 de mayo de 2008]. La citrulina está comercialmente disponible y se puede obtener, por ejemplo de Ajinomoto, Kyowa y Biocodex.

[0031] La creatina (N-(amino-imino-metil)-N-metil-glicina; metilglicociamina) es un ácido orgánico que contiene nitrógeno que se produce en el cuerpo de los vertebrados, en particular en el cuerpo humano, a partir de L-arginina, glicina, y L-metionina y que ayuda a suministrar energía a los músculos. La creatina está comercialmente disponible y se puede obtener, por ejemplo, de Sigma Aldrich, Alfa Aesar y Aminolabs.

[0032] Preferiblemente, el estímulo derivado de aminoácidos anabólicos se proporciona en una dosis diaria de 0,5 a 20 g, preferiblemente de 1 a 10 g. Preferiblemente, tal dosis diaria se administra como una dosis única.

[0033] En una forma de realización, la leucina se proporciona en una dosis diaria de 1 a 10 g. Cuando la leucina se proporciona como material proteínico, debería comprender al menos aproximadamente 11 % en peso de leucina.

Se ha observado que aproximadamente el 11 % en peso de la leucina total basado en la cantidad total de material proteínico es una cantidad mínima presente en la composición nutricional.

Preferiblemente, dicho material proteínico comprende al menos aproximadamente 12 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 12,5 % en peso, más preferiblemente al menos aproximadamente 13 % en peso de leucina.

[0034] La leucina total comprende al menos aproximadamente 20 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 22,5 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 25 % en peso de leucina en forma libre, respecto a la cantidad total de leucina. En el contexto de esta solicitud, por "forma libre" se entiende un péptido que comprende de 1 a 5 aminoácidos, preferiblemente de 1 a 3 aminoácidos, más preferiblemente 1 aminoácido.

Preferiblemente, la leucina es un aminoácido libre, ya sea como una base, una sal o un quelato.

[0035] En una forma de realización, la citrulina se proporciona en una dosis diaria de 0,5 a 10 g.

[0036] En una forma de realización, la creatina se proporciona en una dosis diaria de 0,5 a 20 g.

[0037] En una forma de realización, cualquier combinación de leucina, citrulina, y creatina se proporciona en una dosis diaria de 0,5 a 20 g, preferiblemente de 1 a 10 g. Cualquier combinación es una combinación seleccionada del grupo de leucina y citrulina; leucina y creatina y leucina, citrulina y creatina.

#### Vitamina D

[0038] La vitamina D es un grupo de secoesteroides liposolubles, las dos formas principales pertinentes fisiológicamente siendo la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y la vitamina D<sub>3</sub> (calcio). Éstas se conocen colectivamente como calciferol.

La vitamina D sin ningún subíndice se refiere a todos los tipos de vitamina D, ya sea D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, o D<sub>4</sub>, en particular D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, o cualquier mezcla de las mismas.

[0039] Cuando se ingiere, la vitamina D es hidroxilada en el hígado (retículo endoplasmático) en 25-

hidroxicolecalciferol (25(OH)D), también conocido como calcidiol, por la enzima 25-hidroxilasa, producida por los hepatocitos.

Una vez creado, el producto se almacena en los hepatocitos hasta que se necesita y se puede liberar en el plasma, donde se unirá a una  $\alpha$ -globulina. El 25-hidroxicolecalciferol luego es transportado a los túbulos proximales de los riñones, donde puede ser hidroxilado por una de dos enzimas en formas diferentes de vitamina D, una de las cuales es vitamina D (1,25(OH)D) activa y otra de las cuales es vitamina D inactiva (24,25(OH)D).

La enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa, que es activada por la hormona paratiroidea (y, adicionalmente, por calcio o fosfato bajo), forma la hormona de vitamina D principal biológicamente activa con una hidroxilación en C1 que forma 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D, también conocido como calcitriol). Una enzima diferente hidroxila el átomo C24 formando 24R,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> cuando la 1 $\alpha$ -hidroxilasa no está activa, y esto inactiva cualquier actividad biológica de la molécula.

[0040] La vitamina D se puede proporcionar en forma activa (1,25(OH)<sub>2</sub>D) o no activa (Vit D<sub>3</sub> o D<sub>2</sub>).

[0041] Según una forma de realización, la vitamina D se usa en una cantidad de 800 UI o más por dosis diaria, tal como, por ejemplo 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 7.000, 8.000, 9.000 o 10.000 UI, o cualquier valor entre cualquiera de dos de dichos valores o por encima, pero no tan elevada que cause toxicidad en el sujeto al que se administra.

[0042] Según una forma de realización, la vitamina D se usa en una cantidad de 20  $\mu$ g o más por dosis diaria, tal como, por ejemplo 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225 o 250  $\mu$ g por dosis diaria, o cualquier valor entre cualquiera de dos de dichos valores o por encima de ellos. Actualmente, el nivel máximo de ingesta tolerable (UL) en Europa y EE. UU. está fijado en 2.000 unidades internacionales (UI), el equivalente a 50  $\mu$ g al día.

Sin embargo, la investigación reciente, particularmente procedente de ensayos clínicos, sugiere que este límite debería ser elevado a 10.000 UI (250 microgramos al día), ya que esta dosis no se asoció a ningún efecto adverso o tóxico.

[0043] Específicamente preferida es una dosis diaria de vitamina D superior a 1.000 UI (25  $\mu$ g).

Material proteináceo

[0044] Según una forma de realización, se usa L-leucina en forma libre en combinación con vitamina D para la producción de un medicamento. En el contexto de esta solicitud, un medicamento es una forma de realización de la invención que no contiene, o que no contiene sustancialmente, componentes calóricos, tales como carbohidratos, grasas y material proteináceo, además de los componentes según la invención.

El medicamento se puede administrar de manera consecutiva o simultánea con dichos componentes calóricos, en particular una fuente de proteína. Dichos componentes calóricos se pueden proporcionar separadamente, en forma de una comida, un complemento alimenticio, una bebida o en cualquier otra forma.

[0045] Según una forma de realización alternativa, se usa L-leucina en forma libre en combinación con vitamina D para la producción de una composición nutricional.

En el contexto de esta solicitud, una composición nutricional es una forma de realización de la invención que contiene, o que contiene sustancialmente, componentes calóricos, tales como carbohidratos, grasas y material proteináceo, además de los componentes según la invención.

[0046] Según una forma de realización, la L-leucina en forma libre en combinación con vitamina D se usa en combinación con una fuente de material proteináceo para proporcionar los aminoácidos necesarios para prevenir y/o tratar una pérdida de masa muscular, una pérdida de función muscular, o ambas, en un mamífero adulto.

La fuente de material proteináceo se puede proporcionar separadamente, en forma de una comida, un complemento alimenticio, una bebida o en cualquier otra forma o se puede combinar en una única composición nutricional.

[0047] Preferiblemente, el material proteináceo proviene de proteínas de alta calidad, tales como proteínas de productos lácteos, tales como suero de leche o caseína. Los aminoácidos son esencialmente L-aminoácidos, ya que sólo los L-aminoácidos son metabólicamente pertinentes en el contexto de esta invención.

[0048] Preferiblemente, la composición nutricional según la invención comprende al menos aproximadamente 12 g de material proteináceo por 100 kcal.

[0049] Preferiblemente, la composición comprende al menos aproximadamente 12,5 g, al menos aproximadamente 13 g, al menos aproximadamente 13,5 g, y de la forma más preferible aproximadamente 14 g de material proteináceo por 100 kcal.

[0050] Según otra forma de realización, la composición nutricional según la invención comprende al menos aproximadamente 45% de energía de material proteináceo por 100 kcal.

Preferiblemente, la composición comprende al menos aproximadamente 48% de energía, al menos

aproximadamente 50% de energía, al menos aproximadamente 52% de energía, al menos aproximadamente 54% de energía, y de la forma más preferible al menos aproximadamente 56% de energía de material proteínico por 100 kcal.

5 [0051] Según una forma de realización preferida, el material proteínico según la invención comprende al menos aproximadamente 80 % en peso de proteína de suero de leche, preferiblemente al menos aproximadamente 85 % en peso de proteína de suero de leche, preferiblemente al menos aproximadamente 90 % en peso, y de la forma más preferible aproximadamente 95 % en peso de proteína de suero de leche.

10 [0052] La proteína de suero de leche se considera una proteína "rápida" en referencia al índice de aparición en la circulación de los aminoácidos después de la ingestión de suero de leche.

La proteína de suero de leche puede ser una proteína de suero de leche intacta, una proteína de suero de leche hidrolizada, una proteína de suero de leche microparticulada, una proteína de suero de leche nanoparticulada, una proteína de suero de leche micelar, y similares. Preferiblemente, la proteína de suero de leche es una proteína de suero de leche intacta, es decir, una proteína de suero de leche en su forma intacta, tal como está presente en la leche fresca.

[0053] Como fuente de proteína de suero de leche para ser usada en la presente invención, se puede usar cualquier fuente de proteína de suero de leche disponible comercialmente, es decir suero de leche obtenido mediante cualquier proceso para la preparación de suero de leche conocido en la técnica, así como fracciones de proteína de suero de leche preparadas a partir del mismo, o las proteínas que constituyen el conjunto de las proteínas de suero de leche que son  $\beta$ -lactoglobulina,  $\alpha$ -lactoalbúmina y albúmina de suero, tal como suero de leche líquido, o suero de leche en polvo, tal como aislado de proteínas de suero (WPI) o concentrado de proteínas de suero de leche (WPC).

25 El concentrado de proteínas de suero de leche es rico en proteínas de suero de leche, pero también contiene otros componentes tales como grasa, lactosa y glicomacroproteína (GMP), una proteína no globular relacionada con la caseína. Típicamente, el concentrado de proteínas de suero de leche se produce mediante filtración por membrana.

30 Por otro lado, el aislado de proteínas de suero consiste principalmente en proteínas de suero de leche con cantidades mínimas de grasa y lactosa. El aislado de proteínas de suero normalmente requiere un proceso de separación más riguroso, tal como una combinación de microfiltración y ultrafiltración o cromatografía de intercambio iónico.

En general, se entiende que un aislado de proteínas de suero se refiere a una mezcla donde al menos un 90 % en peso de los sólidos son proteínas de suero de leche. Se entiende que un concentrado de proteínas de suero de leche tiene un porcentaje de proteínas de suero de leche entre la cantidad inicial en el subproducto (aproximadamente 12 % en peso) y un aislado de proteínas de suero. En particular, el suero de leche dulce, obtenido como un subproducto de la fabricación del queso, el suero de leche ácido, obtenido como un subproducto de la fabricación de caseína ácida, el suero de leche nativo, obtenido por microfiltración de leche o suero de leche de cuajo, obtenido como un subproducto de la fabricación de caseína de cuajo, se puede utilizar como fuente de proteína de suero de leche.

[0054] Además, las proteínas de suero de leche pueden provenir de todo tipo de especies de animales mamíferos, tales como, por ejemplo, vacas, ovejas, cabras, caballos, búfalos y camellos. Preferiblemente, la proteína de suero de leche es de origen bovino.

45 [0055] Preferiblemente, la fuente de proteína de suero de leche está disponible como un polvo, preferiblemente la fuente de proteína de suero de leche es un WPC (concentrado de proteínas de suero de leche) o un WPI (aislado de proteínas de suero de leche).

50 [0056] Según otra forma de realización, el material proteínico según la invención comprende al menos aproximadamente 45 % en peso de aminoácidos esenciales (AAE), preferiblemente al menos aproximadamente 47 % en peso, y más preferiblemente al menos aproximadamente 50 % en peso de AAE.

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).

55 Ya que la proteína de suero de leche nativa y la proteína de caseína comprenden (dependiendo de la fuente) como máximo aproximadamente 45 y 41 % en peso de AAE, respectivamente, puede ser necesario añadir AAE a la composición nutricional, por ejemplo en forma de aminoácidos o péptidos, para llegar a la cantidad preferida de al menos 45 % en peso.

60 [0057] Según otra forma de realización, el material proteínico según la invención comprende leucina total, valina total e isoleucina total en una proporción de leucina:valina:isoleucina total de aproximadamente 1,7-3:1:1.

Alternativamente, la proporción en peso de leucina:  
(valina + isoleucina) es aproximadamente 0,9 o más alta, preferiblemente 1,0 o más alta. Los niveles adecuados de valina e isoleucina pueden ser proporcionados por la proteína de suero de leche, o pueden ser proporcionados por aminoácidos añadidos, o bien en forma libre como bases o sales, o como péptidos.

[0058] Sorprendentemente, los inventores descubrieron que los aminoácidos esenciales, en particular la leucina, mostraban una biodisponibilidad mejorada de los aminoácidos para estimular la síntesis de proteína muscular y la consiguiente masa muscular cuando los aminoácidos esenciales se administraban utilizando una composición nutricional baja en calorías (definida como no superior a 100 kcal/100 ml).

5 Sin pretender limitarse a la teoría, se propone la hipótesis de que los aminoácidos alcanzan la circulación más rápido y alcanzan niveles sanguíneos más altos cuando la proteína alimentaria se proporciona en una composición baja en calorías en comparación con una composición alta en calorías, preferiblemente utilizando suero de leche, aunque el efecto es el mismo pero menor para la caseína.  
 Este denominado "efecto de baja energía" podría usarse beneficiosamente para el tratamiento de personas que  
 10 sufren cualquier enfermedad, cuya prevención y tratamiento está relacionado con la síntesis de proteína muscular, en particular, sarcopenia, una enfermedad que implica una disminución muscular con una síntesis insuficiente de proteína muscular (neta) y una disminución muscular asociada al envejecimiento.

Grasas y carbohidratos

15 [0059] Según una forma de realización preferida, la composición nutricional según la invención comprende al menos una de una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos.

La presencia de uno o ambos de estos componentes impide eficazmente el uso excesivo de la proteína como fuente de energía en vez de para estimular la síntesis de proteína muscular.

20 [0060] La cantidad total de energía suministrada por la grasa y/o carbohidratos (digeribles e indigeribles) debería corresponder a la energía total suministrada por el material proteínico.

Por lo tanto, la cantidad total de grasa y/o carbohidratos debería ser como máximo de aproximadamente 55% de energía, preferiblemente como máximo aproximadamente 52% de energía, preferiblemente como máximo aproximadamente 48% de energía, preferiblemente como máximo aproximadamente 44% de energía.

[0061] La cantidad de energía suministrada respectivamente por la grasa y/o los carbohidratos puede variar dentro de límites amplios, siempre que ambos componentes estén presentes.

30 Más específicamente, la cantidad de grasa puede variar entre 10 y 35% de energía, preferiblemente entre 15 y 30% de energía. Más específicamente, la cantidad de carbohidratos puede variar entre 10 y 35% de energía, preferiblemente entre 15 y 30% de energía. Por lo tanto, las cantidades relativas de la suma de grasa y carbohidratos están entre el 30 y 60% de energía.

35 [0062] En una forma de realización preferida, la composición nutricional según la invención comprende una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2 g de grasa y aproximadamente 6,4 g de carbohidratos digeribles por 100 kcal.

[0063] Con respecto al tipo de grasa, es posible una amplia gama de elección, siempre y cuando la grasa sea de calidad alimenticia.

40 [0064] La grasa puede ser una grasa animal o una grasa vegetal o ambas. Aunque las grasas animales tales como la manteca de cerdo o la mantequilla tienen valores calóricos y nutricionales esencialmente iguales y se pueden usar de forma intercambiable, los aceites vegetales son altamente preferidos en la práctica de la presente invención debido a su fácil disponibilidad, facilidad de formulación, ausencia de colesterol y  
 45 concentración inferior de ácidos grasos saturados.

En una forma de realización, la presente composición comprende aceite de semilla de colza, aceite de maíz y/o aceite de girasol. La grasa puede incluir una fuente de ácidos grasos de cadena media, tales como triglicéridos de cadena media (MCT, principalmente de 8 a 10 átomos de carbono de largo), una fuente de ácidos grasos de cadena larga, tales como triglicéridos de cadena larga (LCT) y ácidos grasos unidos a fosfolípidos tales como EPA o DHA unidos a fosfolípidos, o cualquier combinación de los dos tipos de fuentes. Los MCT son  
 50 beneficiosos porque se absorben y se metabolizan fácilmente en un paciente metabólicamente estresado. Además, el uso de los MCT reducirá el riesgo de malabsorción de nutrientes. Las 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, aceite de palma, aceite de linaza, aceite marino o aceite de maíz son beneficiosas porque se sabe que los LCT pueden modular la respuesta inmunitaria en el cuerpo humano.

[0065] Con respecto al tipo de carbohidratos, una amplia gama de elección es posible, siempre y cuando los carbohidratos sean de calidad alimenticia. Los carbohidratos digeribles influyen positivamente en el nivel de energía de un sujeto, y suman al efecto ventajoso de la composición nutricional según la invención.

60 El carbohidrato digerible puede comprender carbohidratos simples o complejos, o cualquier mezcla de los mismos.

Adecuados para usar en la presente invención son la glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, trehalosa, palatinosa, jarabe de maíz, malta, maltosa, isomaltosa, almidón de maíz parcialmente hidrolizado, maltodextrinas, oligo y polisacáridos de glucosa.

65 Fibras alimentarias

[0066] La composición nutricional enteral líquida según la invención opcionalmente puede estar reforzada con fibras alimentarias (o fibras prebióticas) tales como carbohidratos no digeribles tales como galacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos, inulina, y pectina (pectina hidrolizada, pectina de baja viscosidad (un

5 producto de degradación de la pectina con un GP de 2 - 250), u otros productos de degradación de la pectina).  
En una forma de realización de la presente invención, la composición según la invención comprende de 0,5 g/100 kcal a 6 g/100 kcal de carbohidratos no digeribles. Las fibras alimentarias incluyen oligosacáridos no digeribles con un GP de 2 a 20, preferiblemente de 2 a 10. Más preferiblemente, estos oligosacáridos no contienen cantidades sustanciales (menos del 5 % en peso) de sacáridos fuera estos rangos de GP, y son

10 solubles. Estos oligosacáridos pueden comprender fructo-oligosacáridos (FOS), trans-galacto-oligosacáridos (TOS), xilo-oligosacáridos (XOS), oligosacáridos de soja y similares. Opcionalmente, los compuestos de peso molecular más alto tales como la inulina, polisacáridos de soja, polisacáridos de acacia (fibra de acacia o goma arábica), celulosa, almidón resistente y similares también se pueden incorporar a la composición según la invención. La cantidad de fibra insoluble, tal como celulosa, es preferiblemente inferior a 20 % en peso de la fracción de fibra alimentaria de la composición según la invención, y/o inferior a 0,6 g/100 kcal. La cantidad de polisacáridos espesantes tales como carragenanos, xantanos, pectinas, galactomananos y otros polisacáridos indigeribles de peso molecular alto (GP > 50) es preferiblemente baja, es decir, inferior al 20 % del peso de la fracción de fibra, o inferior a 1 g/100 kcal. En cambio, los polisacáridos hidrolizados tales como las pectinas y galactomananos hidrolizados pueden incluirse ventajosamente.

[0067] Un componente de fibra preferido es un oligosacárido indigerible con una longitud de cadena (GP) de 2 a 10, por ejemplo Fibersol® (oligoglucosa resistente), en particular Fibersol® hidrogenado, o una mezcla de oligosacáridos con un GP de 2 a 10, tal como fructo-oligosacáridos o galacto-oligosacáridos (GOS), que también pueden contener una pequeña cantidad de sacáridos más altos (por ejemplo con un GP de 11 a 20).

25 Tales oligosacáridos preferiblemente comprenden de 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 según la invención. Otro componentes fibrosos adecuados incluyen sacáridos que tienen una digestibilidad solamente parcial.

[0068] En una forma de realización particular, la composición según la invención comprende uno o más de entre fructo-oligosacáridos, inulina, polisacáridos de acacia, polisacáridos de soja, celulosa y almidón resistente.

[0069] En otra forma de realización de la presente invención, la composición según la invención puede comprender una mezcla de oligosacáridos neutrales y ácidos como se describe en WO 2005/039597 (N.V. Nutricia), que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

[0070] Más en particular, el oligosacárido ácido tiene un grado de polimerización (GP) de entre 1 y 5000, preferiblemente de entre 1 y 1000, más preferiblemente de entre 2 y 250, aún más preferiblemente de entre 2 y 50, de la forma más preferible de entre 2 y 10. Si se usa una mezcla de oligosacáridos ácidos con grados diferentes de polimerización, el GP medio de la mezcla de oligosacáridos ácidos es preferiblemente de entre 2 y 1000, más preferiblemente de entre 3 y 250, aún más preferiblemente de 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, fucoidano, fucooligosacáridos o carragenina y preferiblemente se obtienen a partir de pectina o alginato. Los oligosacáridos ácidos se pueden preparar por los métodos descritos en WO 01/60378, que se incorpora a la presente por referencia.

El oligosacárido ácido preferiblemente se obtiene a partir de pectina altamente metoxilada, que se caracteriza por un grado de metoxilación por encima del 50%. Como se utiliza en este caso, con "grado de metoxilación" (también, denominado DE o "grado de esterificación") se pretende designar el grado hasta el que los grupos de ácido carboxílico libre contenidos en la cadena del ácido poligalacturónico han sido esterificados (por ejemplo, por metilación).

Los oligosacáridos ácidos preferiblemente se caracterizan por un grado de metoxilación por encima del 20%, preferiblemente por encima del 50 %, aún más preferiblemente por encima del 70%.

Preferiblemente, los oligosacáridos ácidos tienen un grado de metilación de por encima del 20%, preferiblemente por encima del 50 % aún más preferiblemente por encima del 70%.

El oligosacárido ácido preferiblemente se administra en una cantidad de entre 10 mg y 100 gramo al día, preferiblemente de entre 100 mg y 50 gramos al día.

[0071] El término oligosacáridos neutros como se usa en la presente invención se refiere a sacáridos que tienen un grado de polimerización de unidades de monosa superior a 2, más preferiblemente superior a 3, aún más preferiblemente superior a 4, de la forma más preferible superior a 10, que no son digeridos o lo son sólo parcialmente en el intestino por la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en el tubo digestivo alto humano (intestino delgado y estómago) pero que son fermentados por la flora intestinal humana y preferiblemente 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 preferiblemente se refiere a sacáridos que tienen un grado de polimerización del oligosacárido por debajo de 60 unidades de monosa, preferiblemente

por debajo de 40, aún más preferiblemente por debajo de 20, de la forma más preferible por debajo de 10.

El término unidades de monosa se refiere a unidades que tienen una estructura anular cerrada, preferiblemente hexosa, por ejemplo las formas piranosa o furanosa. El oligosacárido neutro preferiblemente comprende al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% unidades de monosa seleccionadas del grupo consistente en

- 5 manosa, arabinosa, fructosa, fucosa, ramnosa, galactosa,  $\alpha$ -D-galactopiranosil, ribosa, glucosa, xilosa y derivados de las mismas, calculado sobre el número total de unidades de monosa contenidas en él.
- Los oligosacáridos neutros adecuados preferiblemente son fermentados por la flora intestinal.
- Preferiblemente, el oligosacárido se selecciona del grupo consistente en: celobiosa (4-O- $\beta$ -D-glucopiranosil-D-glucosa), celodextrinas ((4-O- $\beta$ -D-glucopiranosil)<sub>n</sub>-D-glucosa), B-ciclodextrinas (moléculas cíclicas de  $\alpha$  D-glucosa con enlaces 1-4;  $\alpha$ -ciclodextrina-hexámero,  $\beta$ -ciclodextrina-heptámero y  $\gamma$ -ciclodextrina-octámero),
- 10 dextrina indigerible, gentiooligosacáridos (mezcla de residuos de  $\beta$ -glucosa con enlaces 1-6, algunos enlaces 1-4), glucooligosacáridos (mezcla de  $\alpha$ -D-glucosa), isomaltoligosacáridos (residuos de  $\alpha$ -glucosa lineal con enlaces 1-6 con algunos enlaces 1-4), isomaltosa (6-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-glucosa); isomaltrosa (6-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1-6)- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucosa), leucrosa (5-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-fructopiranosil), palatinosa o isomaltulosa (6-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-fructosa),
- 15 teanderosa (O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1-6)-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1-2)-B-D-fructofuranósido) D-agatosa, D-*líxo*-hexulosa, lactosacarosa (O- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1-4)-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1-2)- $\beta$ -D-fructofuranósido),  $\alpha$ -galactooligosacáridos incluyendo rafinosa, estaquiosa y otros oligosacáridos de soja (O- $\alpha$ -D-galactopiranosil-(1-6)- $\alpha$ -D-glucopiranosil- $\beta$ -D-fructofuranósido),  $\beta$ -galactooligosacáridos o
- 20 transgalacto-oligosacáridos ( $\beta$ -D-galactopiranosil-(1-6)-[ $\beta$ -D-glucopiranosil]<sub>n</sub>-(1-4)  $\alpha$ -D-glucosa), lactulosa (4-O- $\beta$ -D-galactopiranosil-D-fructosa), 4'-galatosilactosa (O-D-galactopiranosil-(1-4)-O- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosil), galactooligosacárido sintético (neogalactobiosa, isogalactobiosa, galsucrosa, isolactosa I, II y III), fructanos - tipo levano ( $\beta$ -D-(2 $\rightarrow$ 6)-fructofuranosil)<sub>n</sub>- $\alpha$ -D-glucopiranosil), fructanos - tipo inulina ( $\beta$ -D-((2 $\rightarrow$ 1)-fructofuranosil)<sub>n</sub>  $\alpha$ -D-glucopiranosil), 1 f- $\beta$ -fructofuranosilnistosa ( $\beta$ -D-((2 $\rightarrow$ 1)-fructofuranosil)<sub>n</sub> B-D-fructofuranósido), xilooligosacáridos (B-D-((1 $\rightarrow$ 4)-xilosa)<sub>n</sub>, lafinosa, lactosacarosa y arabinooligosacáridos.

- [0072] Según otra forma de realización preferida, el oligosacárido neutro se selecciona del grupo consistente en fructanos, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos de dextrinas indigeribles (incluyendo
- 30 transgalactooligosacáridos), xilooligosacáridos, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, mananoligosacáridos, fucooligosacáridos y mezclas de los mismos. De la forma más preferible, el oligosacárido neutro se selecciona del grupo consistente en fructooligosacáridos, galactooligosacáridos y transgalactooligosacáridos.

- [0073] Los oligosacáridos adecuados y sus métodos de producción se describen más en Laere K.J.M. (Laere, K.J.M., Degradation of structurally different non-digestible oligosaccharides by intestinal bacteria: glycosylhydrolases of *Bi. adolescentis*. PhD-thesis (2000), Wageningen Agricultural University, Wageningen, Países Bajos), el contenido completo del cual se incorpora a la presente por referencia. Se venden transgalactooligosacáridos (TOS), por ejemplo, bajo la marca registrada Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos).

- 40 La dextrina indigerible, que se puede producir mediante la pirólisis de almidón de maíz, comprende enlaces glucosídicos  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 4) y  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 6), tal y como están presentes en el almidón natural, y contiene enlaces 1 $\rightarrow$ 2 y 1 $\rightarrow$ 3 y levoglucosano.

- Debido a estas características estructurales, la dextrina indigerible contiene partículas ramificadas bien desarrolladas que son hidrolizadas parcialmente por enzimas digestivas humanas. Numerosas otras fuentes
- 45 comerciales de oligosacáridos indigeribles están ampliamente disponibles y son conocidas por la persona experta. Por ejemplo, el transgalactooligosacárido está disponible de Yakult Honsha Co., Tokio, Japón. El oligosacárido de soja está disponible de Calpis Corporation distribuido por Ajinomoto E.E.U.U. Inc., Teaneck, N.J.

- [0074] En otra forma de realización preferida, la composición según la invención comprende un oligosacárido ácido con un GP entre 2 y 250, obtenido a partir de pectina (tal como pectina hidrolizada (un oligosacárido ácido (AOS)) y pectina de baja viscosidad), alginato, y mezclas de los mismos; y un oligosacárido neutro, seleccionados del grupo de fructanos, fructooligosacáridos, dextrinas indigeribles, galactooligosacáridos
- 55 incluyendo transgalactooligosacáridos, xilooligosacáridos, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, mananoligosacáridos, fucooligosacáridos, y mezclas de los mismos.

- [0075] En otra forma de realización preferida, la composición según la invención comprende dos oligosacáridos neutros diferentes químicamente. Se ha observado que la administración de oligosacáridos ácidos combinados con dos oligosacáridos neutros diferentes químicamente proporciona un efecto estimulador inmunitario
- 60 sinérgico óptimo.

Preferiblemente, la composición según la invención comprende:

- un oligosacárido ácido tal como se ha definido anteriormente (preferiblemente pectina de baja viscosidad);
  - un oligosacárido neutro basado en galactosa (del cual más del 50 % de las unidades de monosa son unidades de galactosa), preferiblemente seleccionado del grupo consistente en galactooligosacárido y transgalactooligosacárido; y
- 65

- un oligosacárido neutro a base de fructosa y/o glucosa (del cual más del 50% de las unidades de monosa son fructosa y/o glucosa, preferiblemente unidades de fructosa), preferiblemente inulina, fructano y/o fructooligosacárido, de la forma más preferible un fructooligosacárido de cadena larga (con un GP medio de 10 a 60).

5

[0076] Preferiblemente, la composición nutricional comprende además una o más fibras alimentarias seleccionadas del grupo de GOS de cadena corta, FOS de cadena larga, inulina y pectina de baja viscosidad.

Formas de realización particulares de la composición nutricional

10

[0077] En una forma de realización particular preferida, la composición nutricional comprende por 100 kcal:

- (i) aproximadamente 14 g de material proteínico que comprende aproximadamente 95 % en peso de proteína de suero de leche, con respecto al material proteínico total, y que comprende al menos aproximadamente 14 % en peso de leucina, con respecto al material proteínico total, del cual al menos aproximadamente 26 % en peso está en una forma libre, con respecto a la leucina total,
- (ii) aproximadamente 2 g de grasa y aproximadamente 6,4 g de carbohidratos digeribles, y
- (iii) aproximadamente 532 UI (13,3 µg) de vitamina D,

15

para la producción de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad que conlleva una disminución muscular en un mamífero adulto, donde la composición nutricional se administra como 1 a 2 dosis diarias, cada dosis que comprende aproximadamente 150 kcal.

20

En otra forma de realización preferida particular, la composición nutricional comprende por 100 kcal:

- (i) aproximadamente 12 g de material proteínico que comprende aproximadamente 90 % en peso de proteína de suero de leche, con respecto al material proteínico total, y que comprende al menos aproximadamente 16 % en peso de leucina, con respecto al material proteínico total, del cual al menos aproximadamente 45 % en peso está en una forma libre, con respecto a la leucina total,
- (ii) aproximadamente 1,5 g de grasa, y aproximadamente 8,3 g de carbohidratos digeribles, y
- (iii) aproximadamente 640 UI (16 µg) de vitamina D,

25

para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que conlleva una disminución muscular en un mamífero adulto, donde la composición nutricional se administra como 1 a 2 dosis diarias, donde cada dosis comprende aproximadamente 125 kcal.

30

Micronutrientes

[0078] Las personas mayores están en riesgo de una deficiencia de micronutrientes, lo que se debe parcialmente al hecho de que su toma de energía frecuentemente es reducida mientras que muchas recomendaciones de micronutrientes aumentan [14]. Como resultado, un 25- 60 % de las personas mayores no cumple las recomendaciones para la ingesta de micronutrientes, y habitualmente se hallan deficiencias de vitaminas tales como A, C, D, E, B6, ácido fólico, B12, calcio, magnesio, y zinc [15-17]. Además, los micronutrientes están asociados a la fragilidad.

35

Una ingesta baja de vitamina D, E, C y folato se asoció con fragilidad [18], y se observaron niveles bajos en suero de carotenoides, vitamina E, vitamina D, selenio y zinc en personas mayores frágiles en contraste con no frágiles [19].

40

[0079] De los micronutrientes, el selenio, zinc, carotenoides, vitamina C y vitamina E tienen todas propiedades antioxidantes. En relación con la observación publicada sobre la reversión por complementación con antioxidantes de la capacidad disminuida de la leucina para estimular la síntesis de proteína muscular en ratas de edad avanzada [20], una mezcla de antioxidantes se incluye en la composición nutricional.

45

[0080] El ácido fólico de las vitaminas B, la vitamina B6 y la vitamina B12 está implicado en la vía metabólica de la homocisteína, un factor de riesgo conocido para las enfermedades comunes en personas mayores [21], y habitualmente es deficitario en las personas mayores [17].

50

Debido al efecto beneficioso del ácido fólico, la vitamina B6 y la vitamina B12 para reducir los niveles de homocisteína de la sangre, estas vitaminas están presentes en la composición nutricional.

[0081] Por lo tanto, la composición nutricional según la invención opcionalmente puede comprender además uno o más micronutrientes, definidos como minerales, oligoelementos y vitaminas, seleccionados del grupo de sodio, potasio, cloruro, calcio, fósforo, magnesio, carotenoides, vitamina A, 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. Preferiblemente, los micronutrientes son seleccionados del grupo de carotenoides, vitamina A, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina E, ácido fólico, calcio, fósforo, magnesio, zinc y selenio.

55

Preferiblemente, la composición nutricional según la invención puede comprender además carotenoides, vitamina B6, vitamina C, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12, selenio y zinc.

Preferiblemente, la composición nutricional según la invención además puede comprender, por 100 kcal, de 10 a 500 mg de carotenoides, de 8 a 750 µg de vitamina B6, de 2,25 a 25 mg de vitamina C, de 0,5 a 10 mg de vitamina E, de 10 a 150 µg de ácido fólico, de 0,07 a 5 µg de vitamina B12, de 2,5 a 20 µg de selenio y de 0,5 a

65

2,0 mg de zinc.

Uso médico

5 [0082] La composición nutricional según la invención puede usarse ventajosamente para la producción de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección que implique una disminución muscular en un mamífero, especialmente un mamífero adulto.

10 Alteativamente, la composición nutricional según invención puede ser usada ventajosamente para la producción de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo de sarcopenia, pérdida muscular, síntesis de proteína muscular insuficiente, deterioro muscular, proteólisis muscular, atrofia muscular, distrofia muscular, catabolismo muscular, emaciación muscular, pérdida de fuerza muscular, pérdida de masa muscular, pérdida de función muscular, pérdida de capacidad física, pérdida de rendimiento físico, movilidad reducida, fragilidad, cirugía, discapacidad, riesgo de caída y riesgo de fracturas relacionadas con caídas.

15 [0083] Preferiblemente, dicho mamífero adulto es un humano de edad avanzada. En este aspecto, se entiende que, en el contexto de esta solicitud, un humano de edad avanzada es una persona de la edad de 50 años o más, en particular de la edad de 55 o más, más en particular de la edad de 60 o más, más en particular de la edad de 65 o más.

20 Esta definición más bien amplia tiene en cuenta el hecho de que la edad media varía entre poblaciones diferentes, en continentes diferentes, etc. La mayoría de los países desarrollados han aceptado la edad cronológica de 65 años como una definición de "persona de edad avanzada" o persona mayor (asociada a la edad en la que pueden empezar a recibir una pensión) pero, como muchos conceptos occidentalizados, esto no se adapta bien a, por ejemplo, la situación en África. En el momento, no existe un criterio estándar numérico de las Naciones Unidas (ONU) pero la ONU acordó que el punto de corte es +60 años para referirse a la población en edad avanzada en el mundo occidental.

25 Las definiciones africanas más tradicionales de una persona mayor o "en edad avanzada" se correlacionan con las edades cronológicas de 50 a 65 años, dependiendo de la situación, la región y el país.

30 [0084] La composición nutricional según la invención puede usarse ventajosamente para la prevención o el tratamiento de la disminución muscular, en particular la pérdida de masa muscular, durante o después de un mantenimiento del peso corporal, durante o después de una restricción de energía, durante o después de reposo en cama o durante la recuperación después de un traumatismo físico.

35 En una forma de realización particularmente preferida, las composiciones de la invención se usan en el tratamiento de un sujeto, por ejemplo un sujeto que padece sobrepeso u obesidad, donde dicho sujeto sigue un programa de pérdida de peso, un programa de restricción de energía y/o un programa de ejercicio. Dicho sujeto puede ser un niño, un adolescente, un adulto o una persona mayor. En una forma de realización, dicho sujeto es un niño, un adolescente o un adulto.

40 Dosificación

[0085] La composición nutricional se administra como 1 a 2 dosis diarias, cada una de las cuales comprende entre 80 y 200 kcal, preferiblemente aproximadamente 125 kcal, preferiblemente aproximadamente 150 kcal. Preferiblemente, la composición nutricional se administra como una dosis diaria.

45 Usando una composición nutricional en forma líquida o extraíble con cuchara, la dosis puede comprender de 30 a 250 ml de composición nutricional según la invención, de la forma más preferible 200 ml por dosis.

Usando una composición nutricional en forma sólida, tal como un polvo, la dosis puede comprender de 20 a 100 g de composición nutricional según la invención, de la forma más preferible 30 a 70 g por dosis, de la forma más preferible aproximadamente 40 g por dosis.

50 Composiciones nutricionales

[0086] La presente invención se refiere también a una composición que comprende al menos L-leucina en forma libre con vitamina D, preferiblemente en una cantidad de 800 UI o más por dosis diaria.

55 [0087] La presente invención también se refiere a composiciones nutricionales específicas altas en proteínas y bajas en calorías (bajo en calorías siendo definido como no superior a 100 kcal/100 ml) adecuadas para estimular la síntesis de proteína muscular, en forma líquida, extraíble con cuchara o en forma sólida.

60 [0088] Según una forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional líquida o extraíble con cuchara que comprende:

- (i) no más de aproximadamente 100 kcal de energía por 100 ml de composición nutricional líquida o extraíble con cuchara,
  - (ii) al menos aproximadamente 10 g de material proteínico por 100 ml de composición líquida o nutricional extraíble con cuchara, que comprende al menos aproximadamente 80 % en peso de proteína de suero de leche, con respecto al material proteínico total,
- 65

- (iii) al menos aproximadamente 1 g de leucina por 100 ml de composición líquida o nutricional extraíble con cuchara, del cual al menos aproximadamente 20 % en peso está en forma libre, con respecto a la cantidad total de leucina,
- (iv) al menos aproximadamente 400 UI de vitamina D por 100 ml de composición líquida o nutricional extraíble con cuchara, y
- (v) una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos digeribles.

[0089] Según otra forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional líquida que comprende:

- (i) aproximadamente 100 kcal de energía por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (ii) aproximadamente 12 g de material proteínico por 100 ml de composición nutricional líquida que comprenden aproximadamente 10,8 g proteína de suero de leche por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (iii) aproximadamente 2 g de leucina por 100 ml de composición nutricional líquida de los cuales aproximadamente 1 g por 100 ml de composición nutricional líquida está en forma libre,
- (iv) al menos aproximadamente 640 UI de vitamina D por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (v) aproximadamente 2 g de grasa por 100 ml de composición nutricional líquida, que comprenden un total de 400 mg de DHA y EPA por 100 ml de composición nutricional líquida y aproximadamente 8,3 g de carbohidratos digeribles por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y,
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es).

[0090] Según otra forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional líquida que comprende:

- (i) aproximadamente 100 kcal de energía por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (ii) aproximadamente 12 g de material proteínico por 100 ml de composición nutricional líquida, que comprenden aproximadamente 10,8 g de proteína de suero de leche por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (iii) aproximadamente 2 g de leucina por 100 ml de composición nutricional líquida, de los cuales aproximadamente 1 g por 100 ml de composición nutricional líquida está en forma libre, y aproximadamente 1g de citrulina por 100 ml de composición nutricional líquida
- (iv) al menos aproximadamente 640 UI de vitamina D por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (v) aproximadamente 2 g de grasa por 100 ml de composición nutricional líquida, que comprenden un total de 400 mg de DHA y EPA por 100 ml de composición nutricional líquida y aproximadamente 8,3 g de carbohidratos digeribles por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y,
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es)

[0091] Preferiblemente, el líquido o composición nutricional extraíble con cuchara según la invención comprende menos de 90 kcal, preferiblemente menos de 80 kcal de energía por 100 ml de composición nutricional líquida.

[0092] Según otra forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional líquida que comprende:

- (i) aproximadamente 75 kcal de energía por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (ii) aproximadamente 10,5 g de material proteínico por 100 ml de composición nutricional líquida que comprenden aproximadamente 10 g de proteína de suero de leche por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (iii) aproximadamente 1,5 g de leucina por 100 ml de composición nutricional líquida, de los cuales aproximadamente 0,4 g por 100 ml de composición nutricional líquida están en forma libre,
- (iv) al menos aproximadamente 400 UI de vitamina D por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (v) aproximadamente 1,5 g de grasa por 100 ml de composición nutricional líquida y aproximadamente 4,8 g de carbohidratos digeribles por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y,
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es).

[0093] Según otra forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional líquida que comprende:

- (i) aproximadamente 75 kcal de energía por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (ii) aproximadamente 10,5 g de material proteínico por 100 ml de composición nutricional líquida que comprenden aproximadamente 10 g de proteína de suero de leche por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (iii) aproximadamente 1 g de leucina por 100 ml de composición nutricional líquida, aproximadamente 0,5 g de citrulina por 100 ml de composición nutricional líquida, y aproximadamente 2,5 g de creatina por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (iv) al menos aproximadamente 400 UI de vitamina D por 100 ml de composición nutricional líquida, y
- (v) aproximadamente 1,5 g de grasa por 100 ml de composición nutricional líquida y aproximadamente

- 4,8 g carbohidratos digeribles por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es).

5 [0094] Según otra forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional líquida que comprende:

- (i) aproximadamente 75 kcal de energía por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (ii) aproximadamente 10,5 g de material proteínico por 100 ml de composición nutricional líquida, que comprenden aproximadamente 10 g de proteína de suero de leche por 100 ml de composición nutricional líquida,
- 10 (iii) aproximadamente 1 g de leucina por 100 ml de composición nutricional líquida y aproximadamente 1 g de citrulina por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (iv) al menos aproximadamente 400 UI de vitamina D por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (v) aproximadamente 1,5 g de grasa por 100 ml de composición nutricional líquida y aproximadamente 15 4,8 g de carbohidratos digeribles por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es).

20 [0095] Según otra forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional líquida que comprende:

- (i) aproximadamente 75 kcal de energía por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (ii) aproximadamente 10,5 g de material proteínico por 100 ml de composición nutricional líquida que comprenden aproximadamente 10 g de proteína de suero de leche por 100 ml de composición nutricional líquida,
- 25 (iii) aproximadamente 1 g de leucina por 100 ml de composición nutricional líquida y aproximadamente 2,5 g de creatina por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (iv) al menos aproximadamente 400 UI de vitamina D por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (v) aproximadamente 1,5 g de grasa por 100 ml de composición nutricional líquida y aproximadamente 30 4,8 g de carbohidratos digeribles por 100 ml de composición nutricional líquida,
- (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es).

[0096] Según otra forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional extraíble con cuchara que comprende:

- 35 (i) aproximadamente 75 kcal de energía por 100 ml de composición nutricional extraíble con cuchara,
- (ii) aproximadamente 10,5 g de material proteínico por 100 ml de composición nutricional extraíble con cuchara que comprenden aproximadamente 10 g de proteína de suero de leche por 100 ml de composición nutricional extraíble con cuchara,
- 40 (iii) aproximadamente 1,5 g de leucina por 100 ml de composición nutricional extraíble con cuchara, de los cuales aproximadamente 0,4 g por 100 ml de composición nutricional extraíble con cuchara están en forma libre,
- (iv) al menos aproximadamente 400 UI de vitamina D por 100 ml de composición nutricional extraíble con cuchara,
- (v) aproximadamente 1,5 g de grasa por 100 ml de composición nutricional extraíble con cuchara y 45 aproximadamente 4,8 g de carbohidratos digeribles por 100 ml de composición nutricional extraíble con cuchara,
- (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es).

50 [0097] Cuando una fuente de fibra alimentaria se añade a la composición anterior, es preferible añadir una cantidad total de aproximadamente 0,83 g de fibra alimentaria que comprenden 0,63 g de GOS, 0,07 g de FOS/inulina y 0,14 g de pectina de baja viscosidad.

55 [0098] Cuando el/los micronutriente(s) adicional(es) se agrega(n) a la composición anterior, uno o más micronutrientes se seleccionan preferiblemente del grupo de sodio, potasio, cloruro, calcio, fósforo, magnesio, carotenoides, vitamina A, 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.

60 [0099] Dichas altas cantidades de proteína de suero de leche se pueden conseguir utilizando procesos inventivos tales como los descritos en WO 2009/113858, cuyo contenido se incorpora al presente documento por referencia.

65 [0100] Según una forma de realización, la composición nutricional se envasa como una ración de 30 a 300 ml, más preferiblemente como una ración de 200 ml.

[0101] Según una forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional sólida que comprende:

- 5 (i) menos de aproximadamente 500 kcal de energía por 100 g de peso en seco,
- (ii) al menos aproximadamente 49 g de material proteínico por 100 g de peso en seco que comprenden al menos aproximadamente 80 % en peso de proteína de suero de leche, con respecto al material proteínico total,
- (iii) al menos aproximadamente 5 g de leucina por 100 g de peso en seco, de los cuales al menos aproximadamente 20 % en peso está en forma libre, respecto a la leucina total,
- 10 (iv) al menos aproximadamente 50 µg de vitamina D por 100 g de peso en seco, y
- (v) una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos digeribles.

[0102] La composición nutricional sólida según la invención comprende, por cada 100 g, menos de 445 kcal, preferiblemente menos de 395 kcal de energía.

15 [0103] Según una forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional sólida que comprende:

- (i) aproximadamente 375 kcal de energía por 100 g de peso en seco,
- 20 (ii) aproximadamente 53 g de material proteínico por 100 g de peso en seco que comprenden aproximadamente 50 g proteína de suero de leche por 100 g de peso en seco,
- (iii) aproximadamente 7,5 g de leucina por 100 g de peso en seco, de los cuales aproximadamente 2 g por 100 g están en forma libre,
- (iv) al menos aproximadamente 50 µg de vitamina D por 100 g de peso en seco,
- 25 (v) aproximadamente 7,5 g de grasa por 100 g de peso en seco y aproximadamente 24 g de carbohidratos digeribles por 100 g de peso en seco,
- (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es).

30 [0104] Según una forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional sólida que comprende:

- (i) aproximadamente 375 kcal de energía por 100 g de peso en seco,
- (ii) aproximadamente 51 g de material proteínico por 100 g de peso en seco, que comprenden aproximadamente 50 g proteína de suero de leche por 100 g de peso en seco,
- 35 (iii) aproximadamente 5,5 g de leucina por 100 g de peso en seco, aproximadamente 2,5 g de citrulina por 100 g de peso en seco, y aproximadamente 12,5 g de creatina por 100 g de peso en seco,
- (iv) al menos aproximadamente 50 µg de vitamina D por 100 g de peso en seco,
- (v) aproximadamente 7,5 g de grasa por 100 g de peso en seco y aproximadamente 24 g de carbohidratos digeribles por 100 g de peso en seco,
- 40 (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es).

[0105] Según una forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional sólida que comprende:

- 45 (i) aproximadamente 375 kcal de energía por 100 g de peso en seco,
- (ii) aproximadamente 51 g de material proteínico por 100 g de peso en seco que comprenden aproximadamente 50 g de proteína de suero de leche por 100 g de peso en seco,
- (iii) aproximadamente 5,5 g de leucina por 100 g de peso en seco, y aproximadamente 2,5 g de citrulina por 100 g de peso en seco,
- (iv) al menos aproximadamente 50 µg de vitamina D por 100 g de peso en seco,
- 50 (v) aproximadamente 7,5 g de grasa por 100 g de peso en seco y aproximadamente 24 g de carbohidratos digeribles por 100 g de peso en seco,
- (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es).

55 [0106] Según una forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional sólida que comprende:

- (i) aproximadamente 375 kcal de energía por 100 g de peso en seco,
- (ii) aproximadamente 51 g de material proteínico por 100 g de peso en seco que comprenden aproximadamente 50 g de proteína de suero de leche por 100 g de peso en seco,
- 60 (iii) aproximadamente 5,5 g de leucina por 100 g de peso en seco y aproximadamente 5 g de citrulina por 100 g de peso en seco,
- (iv) al menos aproximadamente 50 µg de vitamina D por 100 g de peso en seco,
- (v) aproximadamente 7,5 g de grasa por 100 g de peso en seco y aproximadamente 24 g de carbohidratos digeribles por 100 g de peso en seco,
- 65 (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es).

[0107] Según una forma de realización, la invención se refiere a una composición nutricional sólida que comprende:

- 5 (i) aproximadamente 375 kcal de energía por 100 g de peso en seco,
- (ii) aproximadamente 51 g de material proteínico por 100 g de peso en seco que comprende aproximadamente 50 g de proteína de suero de leche por 100 g de peso en seco,
- (iii) aproximadamente 5,5 g de leucina por 100 g de peso en seco y aproximadamente 12,5 g de creatina por 100 g de peso en seco,
- 10 (iv) al menos aproximadamente 50 µg de vitamina D por 100 g de peso en seco,
- (v) aproximadamente 7,5 g de grasa por 100 g de peso en seco y aproximadamente 24 g de carbohidratos digeribles por 100 g de peso en seco,
- (vi) opcionalmente, una fuente de fibra alimentaria, y
- (vii) opcionalmente, micronutriente(s) adicional(es).

15 [0108] Cuando una fuente de fibra alimentaria se añade a las composiciones anteriores, resulta preferible añadir una cantidad total de 4,13 g de fibra alimentaria que comprende aproximadamente 3,1 g de GOS, 0,34 g de FOS/inulina y 0,19 g de pectina de baja viscosidad.

20 [0109] Cuando se añade(n) micronutriente(s) adicional(es) a las composiciones anteriores, uno o más micronutrientes se seleccionan preferiblemente del grupo de sodio, potasio, cloruro, calcio, fósforo, magnesio, carotenoides, vitamina A, 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.

25 [0110] Preferiblemente, la composición nutricional sólida según la invención se forma como un polvo, capaz de ser disuelto en una solución acuosa.

30 [0111] Preferiblemente, la composición nutricional sólida según la invención se presenta como una dosis de aproximadamente 20 a 70 g, más preferiblemente de aproximadamente 40 g.

[0112] El polvo se puede presentar como un sobre, una cápsula y similares, con el tamaño de aproximadamente el tamaño de una dosis, o se puede presentar en un contenedor que comprende diferentes dosis, tal como de 10 a 25 dosis, opcionalmente acompañadas por un dispositivo de medición tal como una cuchara.

35 [0113] Con respecto a la composición nutricional líquida, extraíble con cuchara y sólida según la invención, una o varias de las siguientes especificaciones son aplicables:

- la cantidad de grasa puede variar entre un 10 y 35 % de energía, preferiblemente de entre 15 y 30 % de energía;
- la cantidad de carbohidratos puede variar entre un 10 y 35 % de energía, preferiblemente entre un 15 y 40 30 % de energía;
- las cantidades relativas de la suma de grasa y de carbohidratos están entre un 30 y 60 % de energía;
- el material proteínico comprende al menos aproximadamente 85 % en peso de proteína de suero de leche, preferiblemente al menos aproximadamente 90 % en peso, y más preferiblemente aproximadamente 95 % en peso de proteína de suero de leche.
- 45 – el material proteínico comprende al menos 45 % en peso, preferiblemente al menos 47 % en peso, y más preferiblemente al menos aproximadamente 50 % en peso de aminoácidos esenciales (AAE).
- el material proteínico comprende al menos aproximadamente 12 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 12,5 % en peso, más preferiblemente al menos aproximadamente 13 % en peso de leucina.
- 50 – el material proteínico comprende al menos aproximadamente 22,5 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 25 % en peso de leucina en una forma libre, respecto a la cantidad total de leucina.
- el material proteínico comprende leucina total, valina total e isoleucina total en una proporción total de leucina:valina:isoleucina de aproximadamente 1,7-3:1:1.
- 55 – la composición nutricional comprende además una o más fibras alimentarias seleccionadas del grupo de GOS de cadena corta, FOS de cadena larga, inulina y pectina de baja viscosidad.
- la composición nutricional también comprende uno de los micronutrientes seleccionados del grupo de sodio, potasio, cloruro, calcio, fósforo, magnesio, carotenoides, vitamina A, vitamina E, vitamina K, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B6, ácido fólico, vitamina B12, biotina, 60 vitamina C, zinc, hierro, cobre, manganeso, molibdeno, selenio, cromo, fluoruro y yoduro.

[0114] Las composiciones según la invención se pueden preparar mediante los métodos descritos en WO 2009/113858, que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad. Los polvos se pueden fabricar mediante métodos comúnmente conocidos en la técnica por la persona experta, tal como el secado por atomización de la composición líquida.

Resumen del experimento

5 [0115] Se realiza un estudio experimental *in vitro* para evaluar la acción sinérgica o adicional de la leucina y la vitamina D en las vías intracelulares que regulan la síntesis de proteínas en células musculares.

[0116] Los mioblastos C2C12 de ratón se obtienen de la American Type Culture Source Collection (nº CRL-1772).  
 10 Los mioblastos se cultivan a 37°C en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub> en un medio de cultivo consistente en medio Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) complementado con un 10% de suero fetal bovino y antibióticos. La diferenciación de los miotubos C2C12 se induce retirando el suero fetal bovino de células confluyentes y añadiendo 10 µg/ml de insulina, 5 µg/ml de transferrina y 2 % suero de caballo.

15 [0117] Los miotubos C2C12 confluyentes se tratan con sólo vehículos o con dosis diferentes de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. Posteriormente, se priva a las células del suero de caballo mediante incubación en un medio sin suero durante las dos horas restantes. Durante este periodo de privación, diferentes cantidades de leucina e insulina se agregan al medio antes de cosechar las células.

20 [0118] Se utilizan medios con o sin suplementación de leucina para valorar la acción sinérgica o adicional de la leucina y la vitamina D en las vías intracelulares que regulan la síntesis de proteínas (Akt; mTOR) y/o en la medición directa de la síntesis de proteínas.

25 [0119] El índice de síntesis de proteínas (FSR) en miotubos C2C12 después de 72 h de pretratamientos con 0,1 o 10 nm de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> se representa en la figura 1. El cambio (%) en el índice de síntesis de proteína vs ningún pretratamiento con vitamina D<sub>3</sub> se resume en la tabla 1.

30 [0120] Como se muestra en la figura 1, la vitamina D<sub>3</sub> (dosis de 1 o 10 nM) puede estimular la síntesis de proteína muscular independientemente de la presencia de leucina (sin estimulación). De manera más importante, cuando los miotubos se tratan con ambas leucina y vitamina D<sub>3</sub>, el aumento en el índice de síntesis de proteína muscular (+26,4%) es superior a la suma de la respuesta obtenida cuando las células se tratan sólo con vitamina D<sub>3</sub> (+14,3%) o sólo con leucina (+10,7%).

35 [0121] Considerados en conjunto, estos resultados respaldan claramente la acción sinérgica de la leucina y la vitamina D<sub>3</sub> para promover la síntesis de proteína muscular.

Tabla 1:

		[Vitamina D] =1nM		[Vitamina D] =10nM	
		Sin estim	Ins+leu	Sin estim	Ins+leu
[Vit D] = 0	Sin estim	14,0*		14,3*	
	Ins+leu		9,8*		14,3*

40 Descripción de la figura

[0122] Figura 1: Índice de síntesis de proteína (FSR) en miotubos C2C12 después de 72 h de pretratamientos con 0,1 o 10 nm de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>. N=5 para cada condición. \*: p<0,05 vs sin estimulación para la misma concentración de vitamina D. \$: p<0,05 vs 0 nM de vitamina D para la misma estimulación.

45 Referencias

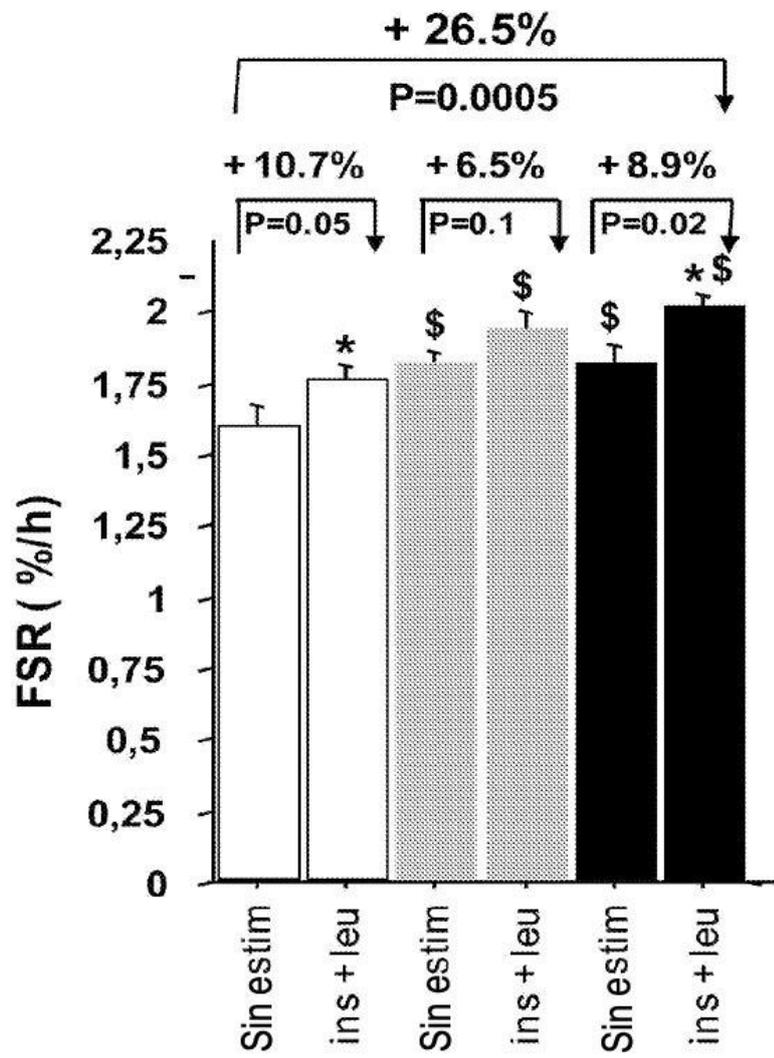
[0123]

1. Rolland, Y., et al., Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*, 2008. 12(7): p. 433-50.
- 50 2. Dardevet, D., et al., Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *J Nutr*, 2000.130(11): p. 2630-5.
3. Katsanos, C.S., et al., Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr*, 2005. 82(5): p. 1065-73.
- 55 4. Cuthbertson, D., et al., Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *Faseb J*, 2005.19(3): p. 422-4.

5. Guillet, C., et al., Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J*, 2004.18(13): p. 1586-7.
6. Bouillon, R., et al., Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007. 357(19): p. 1980-1; author reply 1981-2.
- 5 7. Lips, P., Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007. 103(3-5): p. 620-5.
8. Wicherts, I.S., et al., Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(6): p. 2058-65.
9. Zittermann, A., *Molecular Nutrition & Food Research*, "The estimated benefits of vitamin D for Germany" Published online ahead of print, doi: 10.1002/mnfr. 200900494.
- 10 10. Pfeifer, M., et al. Review : Vitamin D and muscle function, *Osteoporos Int*. 2002 Mar;13 (3):187-94.
11. Visser, M ., et al. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 8(12):5766-5772.
- 15 12. Bendahan D, Mattei JP, Ghattas B, Confort-Gouny S, Le Guern ME, Cozzone PJ. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle. *Br J Sports Med*. 2002 Aug;36(4):282-9.
13. Pérez-Guisado J, Jakeman PM. Citrulline malate enhances athletic anaerobic performance and relieves muscle soreness. *J Strength Cond Res*. 2010 May;24(5):1215-22.
14. WHO, Keep fit for life: meeting the nutritional needs of older persons. 2002.
15. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007. 357(3): p. 266-81.
- 20 16. Lesser, S., et al., Nutritional situation of the elderly in Eastern/Baltic and Central/ Western Europe - the AgeingNutrition project. *Ann Nutr Metab*, 2008. 52 Suppl 1: p. 62-71.
17. Raats, M.L., L. de Groot, and W. van Staveren, *Food for the ageing population*. 2009, Cambridge, England: Woodhead Publishing Limited.
- 25 18. Bartali, B., et al., Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. 61(6): p. 589-93.
19. Semba, R.D., et al., 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.
20. Marzani, B., et al., Antioxidant supplementation restores defective leucine stimulation of protein synthesis in skeletal muscle from old rats. *J Nutr*, 2008. 138(11): p. 2205-11.
- 30 21. Seshadri, S., et al., Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2002. 346(7): p. 476-83.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de vitamina D y L-leucina en forma libre en la producción de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o afección que implica una disminución muscular en un mamífero adulto, donde la vitamina D y la L-leucina están presentes en una composición nutricional y al menos 20 % en peso de la L-leucina está en forma libre con respecto a la cantidad total de leucina.
- 10 2. Combinación de vitamina D y L-leucina en forma libre, para usar en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o afección que implica una disminución muscular en un mamífero adulto, donde dicha vitamina D y L-leucina se proporcionan en una composición nutricional y al menos 20 % en peso de la L-leucina está en forma libre con respecto a la cantidad total de leucina.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1 o combinación para uso según la reivindicación 2, donde dicha vitamina D se proporciona en una cantidad de 800 UI por dosis diaria.
- 20 4. Uso o combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la vitamina D es vitamina D2, vitamina D3 o una mezcla de las mismas.
- 25 5. Uso o combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la leucina se proporciona en una dosis diaria de 1 a 10 g.
- 30 6. Uso o combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de vitamina D es de 1.000 UI o más por dosis diaria pero no tan alta como para causar una toxicidad en el sujeto al que se administra.
- 35 7. Uso o combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además una fuente de material proteínico, preferiblemente suero de leche.
- 40 8. Uso o combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende leucina, valina e isoleucina en una proporción leucina:valina:isoleucina de 1,7-3:1:1.
- 45 9. Uso o combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además al menos una de una fuente de grasas, una fuente de carbohidratos digeribles, una fuente de fibra alimentaria y una fuente de micronutrientes.
- 50 10. Uso o combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición es una composición baja en calorías, cuya energía no excede las 100 kcal/100 ml.
- 55 11. Uso o combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el mamífero adulto es un humano de edad avanzada.
12. Uso o combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el tratamiento y/o prevención de sarcopenia, síntesis de proteína muscular insuficiente, deterioro muscular, proteólisis muscular, atrofia muscular, distrofia muscular, catabolismo muscular, emaciación muscular, pérdida de fuerza muscular, pérdida de capacidad física y pérdida de rendimiento físico.
13. Uso o combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para el tratamiento y/o prevención de la disminución muscular y/o la pérdida de masa muscular en un sujeto durante o después de un mantenimiento del peso corporal, durante o después de una restricción de energía, durante o después de reposo de cama o durante la recuperación después de un traumatismo físico.
14. Uso o combinación para uso según la reivindicación 13, donde el sujeto padece sobrepeso u obesidad, dicho sujeto sigue un programa de pérdida de peso, un programa de restricción de energía y/o un programa de ejercicio.



[1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamina D3] (nM) 0 0 1 1 10 10