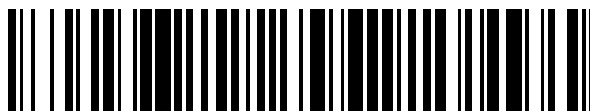


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 848**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 36/21 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2012** **PCT/FR2012/052931**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013** **WO13088084**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2012** **E 12813926 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 2790706**

54 Título: **Fitoecdisonas para su utilización en la mejora de la calidad muscular de mamíferos obesos y/o sarcopénicos**

30 Prioridad:

13.12.2011 FR 1161519

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

13.11.2019

73 Titular/es:

BIOPHYTIS (33.3%)
14 avenue de l'Opéra
75001 Paris, FR;
SORBONNE UNIVERSITÉ (33.3%) y
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE
AGRONOMIQUE (33.3%)

72 Inventor/es:

VEILLET, STANISLAS;
LAFONT, RENÉ;
FOUCAULT, ANNE-SOPHIE;
DIOH, WALY y
QUIGNARD-BOULANGÉ, ANNIE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 730 848 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

Fitoecdisonas para su utilización en la mejora de la calidad muscular de mamíferos obesos y/o sarcopénicos

Campo técnico

5 La invención se refiere a las fitoecdisonas, aportadas puras o en forma de extracto, para su utilización en la mejora de la calidad muscular en mamíferos.

La invención permite igualmente mejorar la calidad muscular de los mamíferos sarcopénicos, así como de los mamíferos obesos sometidos a un régimen de adelgazamiento.

Estado de la técnica

10 La calidad muscular se puede definir en primer lugar por la fuerza muscular, que está relacionada con la masa, así como con la composición proteica y lipídica de los músculos. La calidad muscular de los mamíferos obesos está modificada debido a un exceso de aporte de lípidos en el músculo (Magnusson et al., 2008). Los lípidos no metabolizados se acumulan en las fibras musculares (Goodpaster et al., 2000; Galgani et al., 2008), provocando una modificación del metabolismo muscular, en particular una disminución de la síntesis proteica (Anderson et al., 2008; Sitnick et al., 2009) y de la actividad de las mitocondrias (Kelley et al., 2002).

15 Un método por el que un mamífero obeso pierde peso y masa grasa es seguir un régimen hipocalórico. Estos regímenes producen sin embargo una pérdida importante de masa y de fuerza musculares (Bopp et al., 2008).

20 Igualmente, el envejecimiento produce una pérdida patológica de masa y de fuerza musculares, lo que puede conducir a una pérdida de movilidad anormal y un riesgo aumentado de caída (Boire, 2008, 2009; Zamboni et al., 2008; Chérin, 2009; Rolland y Vellas, 2009; Pahor et al., 2009). La sarcopenia es el fenómeno fisiológico asociado con el envejecimiento por el que un individuo pierde la masa muscular a favor de su masa adiposa.

El fenómeno de la sarcopenia puede llevar a casos particulares de obesidad, conocidos con la denominación de obesidad sarcopénica.

25 El descubrimiento de productos nutracéuticos o farmacéuticos que permiten la pérdida de calidad muscular en mamíferos obesos, sarcopénicos u obesos sarcopénicos, en el marco de una intervención nutricional, es por lo tanto un objetivo buscado por numerosos laboratorios e industriales, con el fin de mejorar el tratamiento de mamíferos obesos, sarcopénicos u obesos sarcopénicos por los nutricionistas y los médicos (Lynch, 2004; Bonnefoy, 2008; Chérin, 2009; Kim et al., 2010).

30 Las fitoecdisonas son ecdiesteroides de origen vegetal. Se trata de moléculas naturales de la familia de los triterpenos, relativamente abundantes en el reino vegetal en el que están presentes en 5% de las plantas silvestres (Báthori y Pongrács, 2005). El uso terapéutico de los derivados de ecdisonas ha sido investigado en parte en la solicitud internacional publicada con el número WO2010040345A2.

Como se ha descrito en la patente FR2924346 a nombre de la Solicitante, las fitoecdisonas, y en particular la 20-hidroxiecdisona, son conocidas por disminuir el aumento de la masa grasa en los mamíferos sometidos a un régimen de engorde.

35 Un estudio en cultivo de células musculares (Gorelick-Feldman et al., 2010) ha analizado los efectos de la 20-hidroxiecdisona sobre la respuesta intracelular (producción aumentada de proteína), las vías de señalización (tasa de Ca^{2+} , activación de Akt) y los inhibidores de la 20-hidroxiecdisona (GPCR, PLC, PI3K).

Un estudio del uso de la 20-hidroxiecdisona in vivo (Tóth et al., 2008) ha demostrado en ratas un efecto de aumento del tamaño de las fibras del músculo sóleo en fase de regeneración.

40 Además, las fitoecdisonas presentan propiedades antioxidantes (Kuzmenko et al., 2001) y no presentan toxicidad.

Exposición de la invención

Los inventores han descubierto que la ingestión regular o no de fitoecdisonas permite mejorar la calidad y/o la fuerza muscular en los mamíferos que padecen sarcopenia y/o que padecen obesidad sarcopénica.

45 Por mejora de la calidad y/o la fuerza muscular, se entiende por ejemplo que la ingestión de fitoecdisonas, en particular de la 20-hidroxiecdisona, permite aumentar la masa magra en un mamífero sometido a un régimen de engorde, así como el contenido de proteínas del músculo de dicho mamífero. Además, la ingestión de fitoecdisonas permite disminuir la pérdida de masa magra en un mamífero sometido a un régimen de adelgazamiento. Por último, la fuerza muscular de dicho mamífero sometido a un régimen de adelgazamiento, evaluada por medio de un ensayo, se conserva igualmente por la ingestión de fitoecdisonas.

Se considera que un individuo es obeso a partir de que su índice de masa corporal (IMC) sea superior a 30. En el caso de obesidad sarcopénica, el IMC puede ser inferior a 30 debido a la pérdida de masa muscular en beneficio de la masa grasa.

5 La invención propone, por lo tanto, utilizar fitoecdisonas, y particularmente la 20-hidroxiecdisona, para mejorar o mantener la fuerza muscular en mamíferos sarcopénicos.

Una forma particular de la invención utiliza las fitoecdisonas para mantener la fuerza muscular en los mamíferos obesos sarcopénicos.

Una forma particular de la invención utiliza las fitoecdisonas para disminuir el contenido de lípidos y/o aumentar el contenido de proteínas de los músculos de los mamíferos obesos sarcopénicos.

10 Una forma particular de la invención utiliza las fitoecdisonas para mantener la fuerza muscular en los mamíferos obesos sometidos a un régimen hipocalórico adelgazante.

Las fitoecdisonas utilizadas pueden obtenerse por extracción a partir de plantas que contienen fitoecdisonas. Las fitoecdisonas utilizadas pueden igualmente ser fitoecdisonas de síntesis.

15 Las fitoecdisonas se eligen preferentemente entre la 20-hidroxiecdisona, la maquisterona A, la 24-epi-maquisterona A, la 24(28)-deshidro-maquisterona A, la 20,26-dihidroxiecdisona y las mezclas de dos o más de estos compuestos.

En una forma particular de la invención la fitoecdisona elegida es preferentemente la 20-hidroxiecdisona.

20 Las fitoecdisonas se pueden aportar puras o en forma de extracto de plantas más o menos enriquecido. Ventajosamente, las fitoecdisonas utilizadas según la invención se presentan en forma de un extracto de plantas enriquecido en fitoecdisonas, conteniendo dicho extracto al menos 1% en masa de fitoecdisonas. Preferentemente, el extracto contiene entre 1% y 7% de fitoecdisonas, más preferentemente entre 1,5% y 3% y todavía más preferentemente 2% en masa de fitoecdisonas.

Las plantas a partir de las que se realizan los extractos según la invención se eligen ventajosamente entre la quinoa, las espinacas y las setas.

25 Preferentemente, el extracto de plantas enriquecido en fitoecdisonas según la invención proviene de un extracto de quinoa. En efecto, la quinoa es un pseudocereal comestible naturalmente rico en fitoecdisonas (Zhu et al., 2001; Dini et al., 2005). Así, es posible completar la alimentación por ingestión de extracto de quinoa enriquecido en fitoecdisonas, introduciendo este extracto en un alimento, tal como un producto lácteo o una bebida, o consumiéndolo como complemento alimenticio, por ejemplo en forma de cápsulas.

30 En la actualidad la quinoa representa con mucho la planta alimenticia más rica en fitoecdisonas. Las semillas de quinoa contienen una mezcla de fitoecdisonas (Zhu et al., 2001). Estas fitoecdisonas son particularmente abundantes en la corteza de las semillas de quinoa. Por ejemplo, una ración de semillas de quinoa de 60 gramos (peso seco) comprende entre 15 y 20 miligramos de 20-hidroxiecdisona.

Igualmente, la espinaca y algunas setas se pueden utilizar ventajosamente para la fabricación de un extracto de plantas rico en fitoecdisonas (Findeisen E, 2004).

35 Las fitoecdisonas utilizadas según la invención se presentan ventajosamente en forma de una composición que se puede administrar por vía oral.

La composición se emplea, por ejemplo, en un producto alimentario tal como una bebida, un producto lácteo u otro. Por supuesto, la composición puede ser una composición medicinal utilizada, por ejemplo, en forma de cápsulas que contienen también una dosis muy precisa de fitoecdisonas.

40 **Breve descripción de las figuras**

Figura 1: Gráfico que representa el peso de las carcasas de cuatro grupos de ratones según un primer protocolo experimental.

Figura 2: Gráfico que representa el contenido de triglicéridos del músculo cuádriceps en función del régimen y del tratamiento al que se han sometido los ratones del primer protocolo.

45 Figura 3: Gráfico que representa el contenido de proteínas del músculo cuádriceps en función del régimen y del tratamiento al que se han sometido los ratones del primer protocolo.

Figura 4: Gráfico que representa el nivel de expresión de genes en el músculo cuádriceps en función del régimen y del tratamiento al que se han sometido los ratones del primer protocolo.

Figura 5: Consumo medio de alimento (kcal/día) de los ratones según los diferentes tratamientos del primer protocolo.

50 Figura 6: Gasto energético medio (vatios) de los ratones según los diferentes tratamientos del primer protocolo.

Figura 7: Evolución de la masa magra en sujetos obesos suplementados con extracto de quinoa (A) o placebo (B) después de una fase de régimen hipocalórico de 6 semanas, según un segundo protocolo experimental.

Figura 8: Evolución de la fuerza medida con el “ensayo de agarre” en sujetos obesos suplementados con un extracto de quinoa (A) o placebo (B) después de una fase de régimen hipocalórico de 6 semanas según el segundo protocolo.

- 5 Figura 9: Fórmulas químicas de las fitoecdisonas presentes en una composición según un modo de realización de la invención.

Descripción detallada

10 En la invención, se propone aportar una dosis concentrada de fitoecdisonas puras o por medio de un extracto de plantas enriquecido en fitoecdisonas, con el fin de mejorar el estado muscular de personas obesas, sarcopénicas o también que padecen obesidad sarcopénica.

15 Según la invención es posible aportar esta dosis de fitoecdisonas en forma de un extracto de plantas, tal como de quinoa, incorporado por ejemplo en un alimento que entra en la alimentación habitual de un individuo. En efecto, en 4 gramos de extracto de quinoa enriquecido hasta 0,5% en peso de fitoecdisonas, se tienen 20 miligramos de fitoecdisonas. Para obtener la misma cantidad de fitoecdisonas a partir de semillas de quinoa sería preciso consumir de 50 a 100 gramos de semillas de quinoa no tratadas (Dini et al., 2005). El extracto de quinoa según la invención puede contener así hasta 50 veces más fitoecdisonas que las semillas de quinoa de las que se obtiene el extracto.

I.- Ejemplo de procedimiento de preparación de extracto de quinoa enriquecido en fitoecdisonas (extracto A)

20 Se procede a una extracción secuencial con agua añadiendo 500 g de semillas de quinoa a 2 L de agua hirviendo y se mantiene el conjunto durante 5 minutos a 80°C. Se elimina el agua y se realiza una segunda extracción con 2 L de una mezcla de etanol-agua (1:1) con agitación durante 20 minutos a 80°C.

Dicha extracción secuencial permite suprimir del extracto las saponinas, abundantes en las semillas de quinoa (Muir et al., 2002) que darían un gusto amargo a dicho extracto.

El extracto etanólico se filtra con Miracloth™, se evapora a sequedad y se recoge en 400 mL de etanol absoluto lo que deja un residuo insoluble abundante.

25 La fracción etanólica se filtra o se centrifuga y después se seca.

El análisis cromatográfico (HPLC) muestra que este extracto contiene 2±0,2% en peso de 20-hidroxiecdisona (20E).

30 Se obtienen entre 150 y 200 miligramos de fitoecdisonas por kilogramo de semillas de quinoa tratadas, de los que 85-90% corresponden a la 20-hidroxiecdisona y el resto a ecdiesteroides de estructura muy próxima como la maquisterona A, la 24-epi-maquisterona A, la 24(28)-deshidromaquisterona o la 20,26-dihidroxiecdisona. Las estructuras de estos compuestos se representan en la figura 9.

Un extracto análogo al extracto A, que se puede utilizar en el marco de la invención, es comercializado principalmente con la marca Quinolía®.

II.- Estudio experimental del efecto de la 20-hidroxiecdisona y del extracto A sobre la composición muscular de ratones sometidos a un régimen hiperlipídico

35 Protocolo

Se ensaya el efecto de las fitoecdisonas en ratones sometidos a un régimen hiperlipídico durante 3 semanas.

El régimen hiperlipídico HF consiste en el aporte de cantidades importantes de materia grasa en forma de manteca de cerdo. Los ratones elegidos en este estudio son ratones C57BL/6J macho, de 6 semanas de edad cuando comienza el experimento.

40 Igualmente se analizan en paralelo ratones no sometidos a un régimen hiperlipídico que constituye el régimen normal de control.

Los ratones estudiados se reparten en función de los regímenes y de los tratamientos a los que están sometidos: régimen normal o de control (LF), régimen hiperlipídico (HF), régimen hiperlipídico complementado con extracto A de quinoa (HFQ) y régimen hiperlipídico complementado con 20-hidroxiecdisona pura (HF20E).

45 Los ratones se someten al régimen tal como se indica en la tabla 1 siguiente, durante tres semanas y los ratones con régimen hiperlipídico se tratan en paralelo con 20E pura o con el extracto A (2% de 20E). La concentración de 20E se ajusta a 40 mg por kg de alimento.

Teniendo en cuenta la cantidad de alimento ingerido de media por los ratones, la dosis de 20E administrada corresponde en los 2 tratamientos a 5 mg de 20E por kg de peso corporal por día. El alimento se proporciona en

exceso, todos los días, para los dos regímenes y los 3 tratamientos. De media, se aportan 40 g de alimento por jaula y por día, es decir 6,5 g de alimento por ratón y por día.

La tabla 1 siguiente indica con más detalle la composición del régimen alimenticio al que están sometidos los ratones:

Tabla 1: Composición de los regímenes

	Régimen de control LF	Régimen hiperlipídico HF
	Composición (g/kg)	
Proteínas de leche	140	170
Almidón	622,4	360
Sacarosa	100,3	57
Aceite de soja	40	40
Manteca de cerdo	0	235*
Sales minerales	35	62,5
Vitaminas	10	12,5
Celulosa	50	62,5
Colina	2,3	2,3
	Energía (kcalorías %)	
Proteínas	15	14
Glúcidos	76	35
Lípidos	9	51

- 5 ** 56% de ácidos grasos monoinsaturados, 29% de ácidos grasos saturados y 15% de ácidos grasos poliinsaturados (Ueda et al., 2011).

Resultados

Medida de peso de las carcasas de los animales

- 10 La figura 1 representa la masa magra (carcasa desgrasada) de los animales al final del experimento. La administración del régimen graso conlleva una reducción del peso de la carcasa de -5% con respecto al control. Este resultado está de acuerdo con la reducción de las síntesis proteicas musculares inducidas por dicho régimen (Anderson et al., 2008). La suplementación con el extracto A no conlleva un aumento significativo, pero la 20-hidroxiecdisona conlleva un aumento que permite a los ratones alcanzar casi el nivel de régimen normal.

Medida del contenido de triglicéridos del músculo

- 15 Después del sacrificio, se retiran dos alícuotas de músculo (cuádriceps) para analizarlas. En la figura 2 se representa un gráfico que muestra el contenido de triglicéridos del músculo en función del régimen y del tratamiento asociado.

Como se esperaba, se observa una tendencia al aumento del contenido de triglicéridos del músculo, mayor en los ratones alimentados con el régimen hiperlipídico que en los ratones de control alimentados con el régimen de control (+30% de aumento).

- 20 En los ratones que han recibido un tratamiento asociado con el régimen hiperlipídico, los tratamientos con la 20E pura y con el extracto A muestran una tendencia a disminuir el contenido de triglicéridos del músculo de 26% y 6% respectivamente.

Medida del contenido de proteínas del músculo

- 25 En la figura 3 se representa un gráfico que muestra el contenido de proteínas del músculo en función del régimen y del tratamiento asociado. El régimen hiperlipídico muestra una tendencia a disminuir (-5%) el contenido de proteínas del músculo con respecto a los ratones alimentados con el régimen de control.

En los ratones que han recibido un tratamiento asociado con el régimen hiperlipídico, los tratamientos con la 20E pura y con el extracto A muestran una tendencia a aumentar el contenido de proteínas del músculo de 5% y 13%, respectivamente, con respecto al tratamiento HF solo.

Medida de la cantidad de transcritos de genes en el músculo

- 5 En la figura 4 se representa un gráfico que muestra la cantidad de transcritos (ARNm) de genes, medida en el músculo, en función del régimen y del tratamiento asociado. Las cantidades están normalizadas con respecto a la cantidad medida en el músculo de ratones alimentados con el régimen de control.

10 El régimen hiperlipídico conlleva una gran disminución de la cantidad de transcritos de los genes que codifican para las proteínas desacoplantes UCP2 y UCP3 con respecto a la cantidad medida en ratones alimentados con el régimen de control. En los ratones que han recibido un tratamiento asociado con el régimen hiperlipídico, el tratamiento con la 20E se traduce en un aumento de la cantidad de transcritos de gen UCP3 y en una tendencia al aumento de la cantidad de transcritos del gen UCP2. En los ratones que han recibido un tratamiento asociado con el régimen hiperlipídico, el tratamiento con el extracto A provoca un aumento en la cantidad de transcritos de los genes UCP2 y UCP3. El régimen hiperlipídico induce una disminución de la cantidad de transcritos del gen que codifica para el transportador intracelular de ácidos grasos CPT-1 con respecto a la cantidad medida en los ratones alimentados con el régimen de control. Los 15 tratamientos con la 20E pura y con el extracto A tienden, por lo tanto, a restaurar la cantidad de transcritos al valor del régimen de control. Estas modificaciones están de acuerdo con una mejora en la capacidad oxidativa de los músculos por el tratamiento con la 20E pura y con el extracto A.

Balance energético

- 20 Los animales alimentados con el régimen hiperlipídico consumen una cantidad de alimento que les aporta la misma cantidad de energía (en kcal) que los animales alimentados con un régimen estándar (figura 5). Lo mismo ocurre con los animales que reciben el extracto A o la 20E pura. Por el contrario, el gasto energético de estos últimos es mayor (+9%) que en los animales alimentados con el régimen hiperlipídico sólo (figura 6). Esta diferencia, aunque pequeña, tiene consecuencias importantes ya que su efecto es acumulativo en el transcurso de la duración del experimento.

Conclusiones de los experimentos con ratones

La administración de la 20E pura, como la del extracto A, impide el depósito lipídico y la pérdida proteica en el músculo inducidos por un régimen hiperlipídico a base de manteca de cerdo. Estos dos tratamientos favorecen la metabolización de los ácidos grasos, aportados en exceso en el músculo después de la administración del régimen hiperlipídico.

- 30 El aumento del gasto energético mientras que los aportes alimenticios permanecen constantes puede explicar las diferencias observadas en la acumulación de masa grasa. Este gasto energético aumentado no se produce por una actividad locomotora aumentada (medida en las jaulas metabólicas); por lo tanto, se produciría por un aumento de la termogénesis.

III.- Estudio clínico en doble ciego de los efectos del extracto A sobre individuos obesos sometidos a un régimen hipocalórico durante 6 semanas

Protocolo

- 40 Se ha estudiado el efecto del extracto A sobre la protección de la masa magra durante un régimen hipocalórico. Este efecto del extracto A ha sido estudiado en el marco de un estudio clínico en doble ciego en sujetos obesos sometidos a un régimen hipocalórico de 6 semanas. La protección de la masa magra ha sido evaluada mediante la medida de la fuerza muscular por medio de un "ensayo de agarre" y por la estimación de la masa magra mediante un análisis de la composición corporal por escáner DEXA.

45 Los datos de la fuerza muscular y de la masa magra corresponden a valores estimados. Para tener en cuenta diferencias en la duración de la fase de régimen hipocalórico, se han calculado en primer lugar los datos del ensayo de agarre y de la masa magra por día de duración eficaz y después se han multiplicado por 42 días que representan la duración media de la fase de régimen hipocalórico de los voluntarios.

Medida de la pérdida de masa magra durante el régimen hipocalórico

Se ha estudiado el efecto del extracto A sobre la protección de la masa magra durante un régimen hipocalórico. El producto confiere una ligera tendencia a proteger la masa magra en comparación con el placebo (figura 7).

- 50 Es posible que las restricciones metabólicas relacionadas con un régimen fuerte superen todo el resto; en efecto, en estudios fuera del contexto de régimen, los efectos "anabolizantes" de la 20-hidroxiciclodiona se refuerzan claramente por un aporte complementario de proteínas (Simakin et al., 1988).

Evolución del ensayo de agarre durante el régimen hipocalórico

Se ha estudiado el efecto de la administración del extracto A sobre la calidad muscular en sujetos obesos sometidos a un régimen hipocalórico. La evolución medida durante el ensayo de agarre después de 6 semanas de régimen (figura 8) muestra una mejor protección de la fuerza muscular en los sujetos suplementados con extracto A (-0,55 kg) que en los sujetos que han recibido el placebo (-1,70 kg).

5 **Conclusiones**

La administración del extracto A confiere a los sujetos obesos una mejor protección de la masa magra como muestra el análisis por escáner DEXA, con una tendencia a una menor pérdida en el caso del extracto A en comparación con el placebo. La calidad muscular también está mejor protegida por la administración de extracto A con una pérdida menor en comparación con el grupo de placebo.

10

Referencias

- Anderson SR, Gilge DA, Steiber AL, Previs SF. 2008. Diet-induced obesity alters protein synthesis: tissue-specific effects in fasted versus fed mice. *Metabolism* 7(3): 347-54.
- Chermnykh NS, Shimanovsky NL, Shutko GV, Syrov VN. 1988. Effects of methandrostenolone and ecdysterone on physical endurance of animals and protein metabolism in the skeletal muscles. *Farmakologiya i Toksikologiya* 6: 57-62.
- Foucault AS, Lafont R, Dioh W, Fromentin G, Veillet S, Tomé D, Quignard-Boulangé A. 2008. Effets d'un extrait de quinoa enrichi en 20-hydroxyecdysone sur l'adiposité dans le cadre du syndrome métabolique. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 22 (suppl.1), S103.
- Gadzhieva RM, Portugalov SN, Paniushkin VV, Kondrat'eva II. 1995. A comparative study of the anabolic action of ecdysten, leveton and Prime Plus, preparations of plant origin. *Eksp Klin Farmakologiya* 58(5): 46-48.
- Garcia-Martinez C, Sibille B, Solanes G, Darimont C, Mace K, Villarroya F, Gomez-Foix AM. 2001. Overexpression of UCP3 in cultured human muscle lowers mitochondrial membrane potential, raises ATP/ADP ratio, and favors fatty acid vs. glucose oxidation. *FASEB J.* 15: 2033-2035.
- Gong DW, He Y, Karas M, Reitman M. 2000. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, β 3-adrenergic agonists, and leptin. *J. Biol. Chem.* 272(39): 24129-24132.
- Gorelick-Feldman J, MacLean D, Ilic N, Poulev A, Lila MA, Raskin I. 2008. Phytoecdysteroids increase protein synthesis in skeletal muscle cells. *J. Agric. Food Chem.* 56: 3532-3537.
- Gorelick-feldman J et al.: "Ecdysteroids elicit a rapid Ca²⁺ flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells", STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 75, no. 10, 1 octobre 2010 (2010-10-01), pages 632-637.
- Li B, Nolte LA, Ju JS, et al. (2000) Skeletal muscle respiratory uncoupling prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Nature Medicine* 6: 1115-1120.
- Schrauwen P, Hesselink M (2002) Review. UCP2 and UCP3 in muscle controlling body metabolism. *J. Exp. Biol.* 205: 2275-2285.
- Seidlova-Wuttke D, Ehrhardt C, Wuttke W. 2010. Metabolic effects of 20-OH-ecdysone in ovariectomized rats. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 119: 121-126.
- Simakin SYu, Panyushkin VV, Portugalov SN, Kostina LV, Martisorov EG. 1988. Combined application of preparation Ecdysten and product Bodrost during training in cyclic sports. *Sports Science Bulletin* N°2, 29-31.
- Tóth N, Szabó A, Kacsala P, Héger J, Zádor E. 2008. 20-Hydroxyecdysone increases fiber size in a muscle-specific fashion in rat. *Phytomedicine* 15: 691-698.
- Ueda Y, Wang MF, Irei AV, Sarukura N, Sakai T, Hsu TF. 2011. Effect of Dietary Lipids on Longevity and Memory in the SAMP8 Mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 57(1): 36-41.
- Veillet S, Lafont R. (2009) Use of phytoecdysones for the preparation of a composition for acting on metabolic syndrome. Patent WO 2009071804, application WO 2008-FR52088, demande FR 2007-59478 US 2011/0033561 A1.
- Wang S, Subramaniam A, Cawthorne MA, Clapham JC (2003) Increased fatty acid oxidation in transgenic mice over-expressing UCP3 in skeletal muscle. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 5: 295-301.

REIVINDICACIONES

- 1.- Fitoecdisonas para utilización en la mejora o el mantenimiento de la fuerza muscular en mamíferos sarcopénicos.
- 2.- Fitoecdisonas según la reivindicación 1, para utilización en el mantenimiento de la fuerza muscular en mamíferos obesos sarcopénicos.
- 5 3.- Fitoecdisonas según la reivindicación 2, para utilización en la disminución del contenido de lípidos y/o el aumento del contenido de proteínas de los músculos de mamíferos obesos sarcopénicos.
- 4.- Fitoecdisonas para utilización según una de las reivindicaciones 1 a 2, tales que consisten en 20-hidroxiecdisona.
- 5- Fitoecdisonas , para utilización según una de las reivindicaciones precedentes, aportadas en forma de un extracto de plantas enriquecido en una o varias fitoecdisonas.
- 10 6.- Fitoecdisonas para utilización según la reivindicación 5, tales que el extracto comprende al menos 1% en peso de fitoecdisonas.
- 7.- Fitoecdisonas para utilización según una de las reivindicaciones 5 a 6, tales que el extracto de plantas proviene de la quinoa.
- 15 8.- Fitoecdisonas para utilización según una de las reivindicaciones precedentes, incorporadas a una composición apta para ser administrada por vía oral.

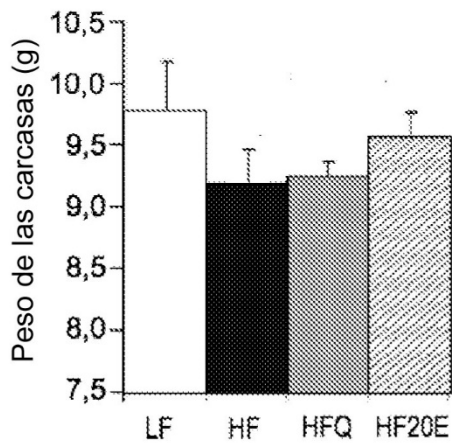


Fig. 1

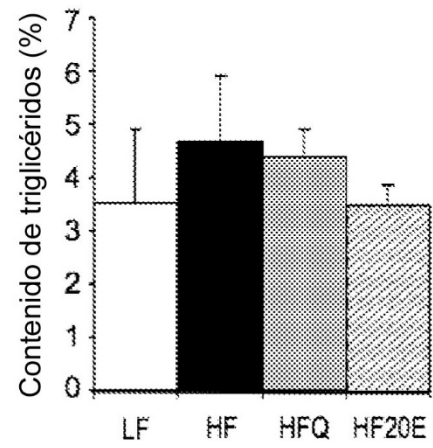


Fig. 2

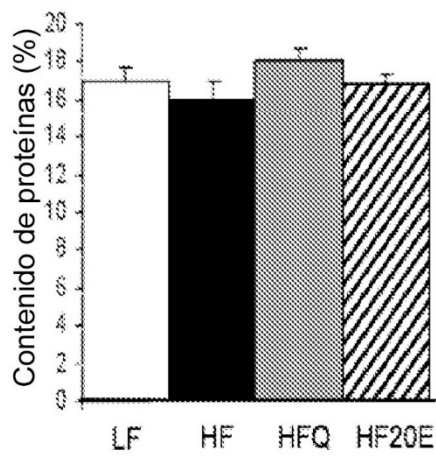


Fig. 3

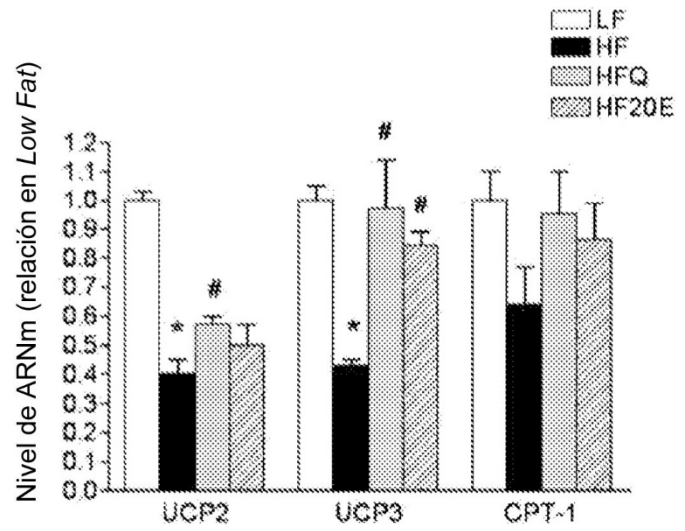


Fig. 4

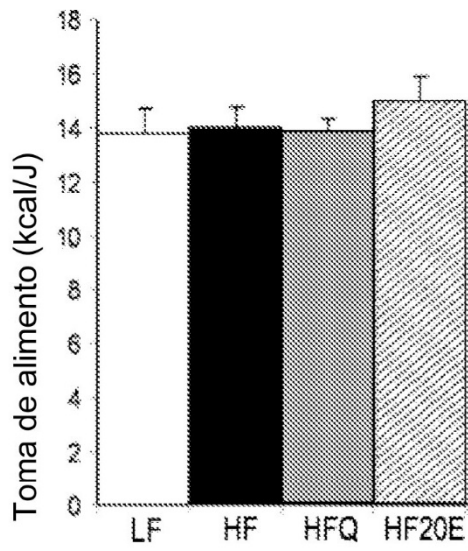


Fig. 5

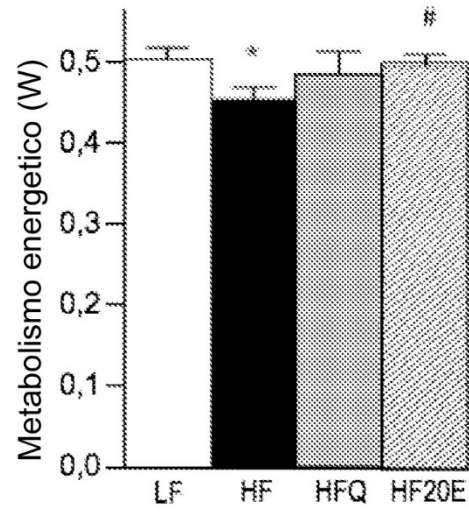


Fig. 6

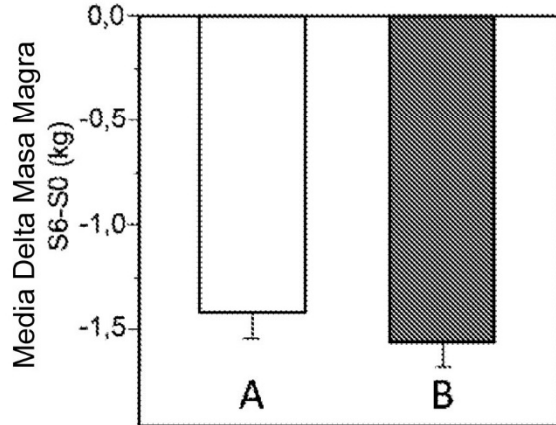


Fig. 7

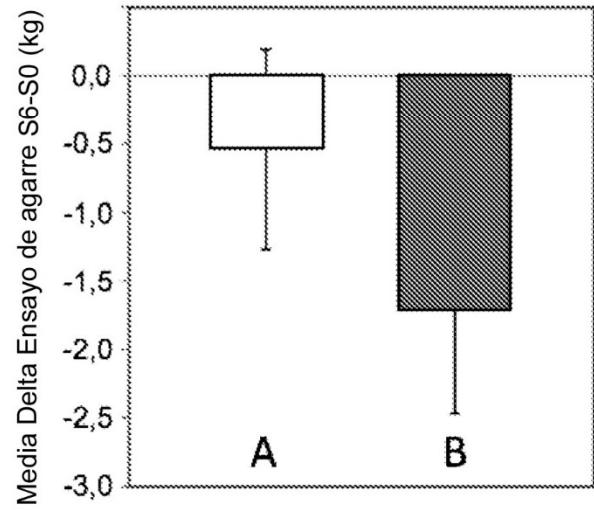
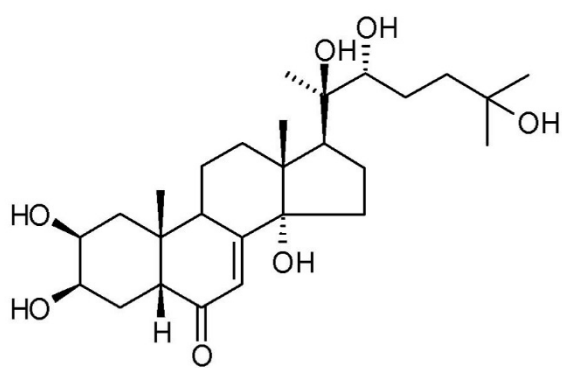
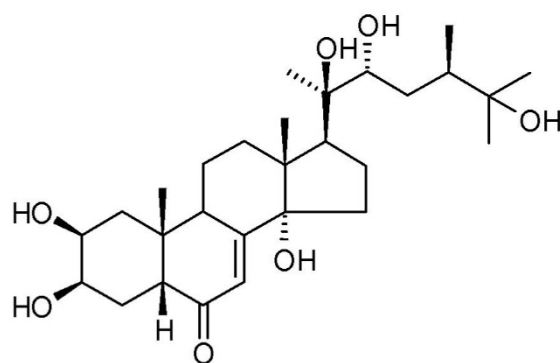


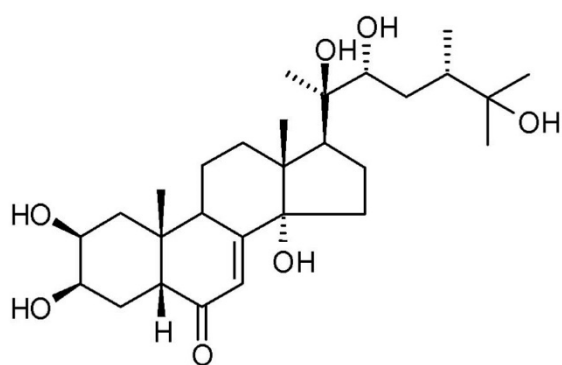
Fig. 8



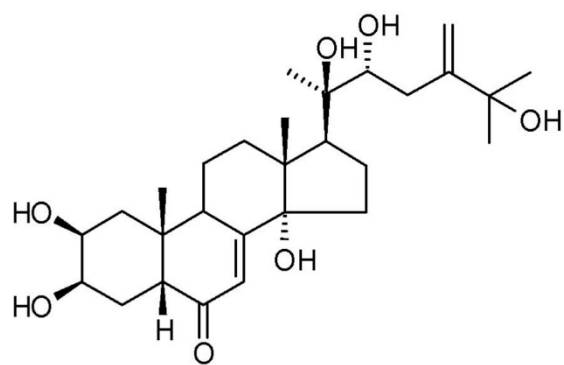
20-HIDROXIECDISONA



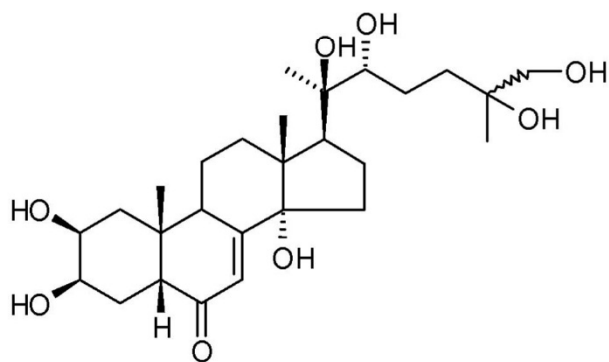
MAQUISTERONA A



24-EPI-MAQUISTERONA A



24(28)-DESHIDRO-MAQUISTERONA A



20,26-DIHIDROXIECDISONA

Fig. 9