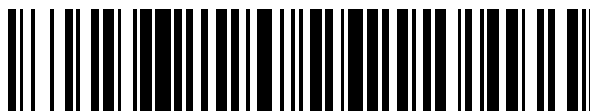


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 166**

51 Int. Cl.:

A23L 33/105 (2006.01)

A23L 29/00 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61P 21/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2016 PCT/EP2016/078014**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17085190**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2016 E 16798470 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3376881**

54 Título: **Composiciones y métodos que utilizan un polifenol para la salud musculo esquelética**

30 Prioridad:

17.11.2015 US 201562256401 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2020

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)
Entre-deux-Villes
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**HORCAJADA, MARIE NOËLLE;
MEMBREZ, FANNY;
BREUILLE, DENIS y
BOUTRY, CLAIRE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 788 166 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

Composiciones y métodos que utilizan un polifenol para la salud musculo esquelética

5 Antecedentes

La presente divulgación generalmente se relaciona con composiciones y métodos que usan uno o más polifenoles para mejorar o mantener la salud musculo esquelética. Más específicamente, la presente divulgación se relaciona con administrar una composición que comprende oleuropeína para tratar, prevenir o reducir la progresión de la sarcopenia; reducir una pérdida de funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.); aumentar la funcionalidad muscular y/o mejorar la recuperación de la funcionalidad muscular después de la atrofia o lesión muscular.

La pérdida muscular se manifiesta en varias enfermedades que amenazan la vida, incluida la sarcopenia. El equilibrio entre atrofia (pérdida) e hipertrofia (ganancia) es clave para el mantenimiento de la masa del músculo esquelético. Sin embargo, el músculo esquelético está terminalmente diferenciado, por lo que la comprensión de los mecanismos que permiten esta plasticidad es fundamental para la salud y la supervivencia a largo plazo.

La sarcopenia se define como la pérdida de masa muscular y funcionalidad asociada a la edad (incluida la fuerza muscular y la velocidad de marcha). La funcionalidad muscular y la capacidad física disminuyen con la pérdida de masa muscular. La funcionalidad muscular deteriorada es altamente predictiva de la incidencia de inmovilidad, discapacidad y mortalidad en la edad avanzada. Con el aumento de la población de ancianos, la sarcopenia se vuelve cada vez más frecuente, de modo que el 45 % de la población de ancianos de Estados Unidos tiene síntomas de moderados a severos. Los costos directos e indirectos de la atención médica de los Estados Unidos atribuibles a la sarcopenia alcanzan casi \$ 19 billones. Por lo tanto, la prevención y/o tratamiento de la sarcopenia tendrían un gran impacto en la salud y calidad de vida de nuestra sociedad y, en consecuencia, en la economía asociada con la atención médica. Desafortunadamente, la etiología y el mecanismo fisiopatológico de la sarcopenia aún no se conocen bien, lo que dificulta las medidas efectivas de prevención o tratamiento.

Los tratamientos para la pérdida muscular, que incluyen la administración de compuestos antioxidantes, se divulgan en el documento WO 2014/170245; US 2014/0255511; y WO 2015/094772.

Una de las principales hipótesis desarrolladas para explicar la pérdida muscular progresiva observada con el envejecimiento es una disminución del efecto anabólico de la ingestión de comidas debido a una menor estimulación de síntesis de proteínas musculares por los nutrientes. Esta hipótesis se llama resistencia anabólica muscular. Además, también se ha demostrado que el estrés oxidativo y/o la inflamación de bajo grado están asociados con la fragilidad en los ancianos y podrían ser en parte responsables de la resistencia anabólica, ya sea directamente o mediante una disminución de la sensibilidad del músculo a la insulina.

40 Resumen

Sin estar obligados por la teoría, los presentes inventores creen que las células satélite musculares y los mioblastos pueden ser centrales en el aumento/pérdida de la masa del músculo esquelético y, por lo tanto, pueden estar involucrados en posibles intervenciones terapéuticas para enfermedades de desgaste muscular y envejecimiento. La presente divulgación tiene como objetivo proporcionar soluciones nutricionales para aumentar la hipertrofia o disminuir la atrofia y, por lo tanto, limitar la progresión de la sarcopenia durante el envejecimiento, reducir la pérdida de funcionalidad muscular, aumentar la funcionalidad muscular y/o mejorar la recuperación de la funcionalidad muscular después de la atrofia muscular.

Los polifenoles tienen potentes propiedades antioxidantes y/o antiinflamatorias y están presentes en muchos materiales vegetales como cacao, té y frutas como bayas. Sin embargo, para el mejor conocimiento de los presentes inventores, no se sabe ni se ha publicado nada sobre el impacto de la oleuropeína en el desencadenamiento de la hipertrofia muscular o la limitación de la atrofia y, por lo tanto, impactando la masa muscular global (mantenimiento o limitación de la pérdida).

Por consiguiente, en una realización general, la presente divulgación proporciona un método no terapéutico para reducir una pérdida de funcionalidad muscular en un individuo, aumentar la funcionalidad muscular en un individuo y/o mejorar la recuperación de la funcionalidad muscular después de la atrofia muscular en un individuo. También ayuda a limitar o evitar la resistencia anabólica. El método comprende administrar al individuo una composición que comprende el compuesto polifenólico oleuropeína.

En una realización, la composición comprende además un ácido graso. El ácido graso puede ser un ácido graso n-3.

En una realización, la composición comprende además una fuente de proteína. La fuente de proteína puede comprender una proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína de suero de leche, caseína, proteína de guisante, proteína de soja y combinaciones de estas.

En una realización, la funcionalidad muscular comprende una característica seleccionada del grupo que consiste en la fuerza muscular, velocidad de marcha y sus combinaciones.

5 En otra realización, el individuo es un anciano que tiene problemas de movilidad o debilidad muscular.

10 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un polifenol en una cantidad nutricional que es terapéuticamente efectiva para usar en un método terapéutico que comprende al menos uno de: (i) tratar la sarcopenia en un individuo que tiene sarcopenia, (ii) prevenir la sarcopenia en un individuo, (iii) reducir una pérdida de funcionalidad muscular en un individuo, (iv) aumentar la funcionalidad muscular en un individuo, o (v) mejorar la recuperación de la funcionalidad muscular después de la atrofia muscular en un individuo, en donde dicho individuo es un paciente que necesita del mismo, y en donde dicho polifenol es oleuropeína.

15 En una realización, la composición se selecciona del grupo que consiste en composiciones alimenticias, suplementos dietéticos, composiciones nutricionales, nutraceuticos, productos nutricionales en polvo para reconstituir en agua o leche antes del consumo, aditivos alimentarios, medicamentos, bebidas y combinaciones de estos.

20 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para preparar una composición alimenticia. El método comprende agregar un polifenol a otro ingrediente para formar la composición alimenticia, el polifenol agregado en una cantidad terapéuticamente efectiva para reducir la pérdida de la funcionalidad muscular en un individuo, aumentar la funcionalidad muscular en un individuo y/o mejorar la recuperación de la funcionalidad muscular después de atrofia muscular en un individuo. De acuerdo con la invención, dicho polifenol es oleuropeína.

25 Una ventaja de la presente divulgación es proporcionar una composición, tal como un producto alimenticio o un suplemento alimenticio, que trata la sarcopenia en individuos.

Otra ventaja de la presente divulgación es proporcionar una composición, tal como un producto alimenticio o un suplemento alimenticio, que previene la sarcopenia.

30 Otra ventaja más de la presente divulgación es proporcionar una composición, tal como un producto alimenticio o un suplemento alimenticio, que reduce una pérdida de funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) en individuos, en relación con la pérdida que se podría experimentar durante el consumo de una dieta que carece de la composición.

35 Una ventaja adicional de la presente divulgación es proporcionar una composición, tal como un producto alimenticio o un suplemento alimenticio, que aumenta la funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) en individuos, en relación con la funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) que estaría presente por el consumo de una dieta que carece de la composición.

40 Otra ventaja de la presente divulgación es proporcionar una composición, tal como un producto alimenticio o un suplemento alimenticio, que mejora la recuperación de la funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) después de la atrofia muscular en individuos, en relación con la recuperación que estaría presente por el consumo de una dieta que carece de la composición.

45 Otra ventaja más de la presente divulgación es promover beneficiosamente la reducción, prevención o tratamiento de la sarcopenia en individuos.

50 Otra ventaja de la presente divulgación es proporcionar estrategias nutricionales para reducir el desarrollo de sarcopenia en individuos, especialmente para reducir la pérdida de funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) en humanos de edad avanzada.

Se describen características y ventajas adicionales en, y serán evidentes a partir de, la siguiente descripción detallada y las figuras.

55 Breve descripción de los dibujos

Las figuras. 1-13 muestran datos del ensayo experimental divulgado aquí.

60 Figura 1: Efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.0 μ M sobre la actividad de la creatina quinasa (CK). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína. Los datos se normalizaron al contenido de proteína y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M.

65 Figura 2: Efecto de oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión de MyoD. Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína. Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M.

Figura 3: Efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión de Miogenina (MyoG). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína. Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M.

5 Figura 4: Efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión del ligando 1 (CXCL-1) de quimiocina (motivo C-X-C). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M.

10 Figura 5: Efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión del ligando 5 (CCL-15) de la quimiocina (motivo C-C) también conocida como RANTES (regulada en la activación, células T normales expresadas y secretadas). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M.

15 Figura 6: Efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la desintegrina A y metaloproteínasa con expresión de motivos 4 de trombospondina (ADAMTS-4). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M.

20 Figura 7: Efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión de NF- κ B (factor nuclear kappa-potenciador de cadena ligera de células B activadas). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M.

25 Figura 8: Efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la prostaglandina-endoperoxido sintasa 2 también conocida como expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M.

30 Figura 9: Efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión de interleucina-6 (IL-6). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M.

35 Figura 10: Efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M en la expresión de la caja Forkhead O3 (FOXO3). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M.

Descripción detallada

45 Todos los porcentajes son en peso del peso total de la composición a menos que se exprese lo contrario. Del mismo modo, todas las proporciones son en peso a menos que se exprese lo contrario. Cuando se hace referencia al pH, los valores corresponden al pH medido a 25 ° C con equipo estándar. Como se usa aquí, se entiende que "alrededor de", "aproximadamente" y "sustancialmente" se refieren a números en un intervalo de números, por ejemplo, el intervalo de -10 % a +10 % del número referenciado, preferiblemente -5 % a +5 % del número referenciado, más preferiblemente -1 % a +1 % del número referenciado, lo más preferiblemente -0.1 % a +0.1 % del número referenciado.

50 Como se usa aquí y en las reivindicaciones adjuntas, la forma singular de una palabra incluye el plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, las referencias "un/una" y "el/la" generalmente incluyen los plurales de los términos respectivos. Por ejemplo, la referencia a "un ingrediente" o "un método" incluye una pluralidad de tales "ingredientes" o "métodos". El término "y/o" utilizado en el contexto de "X y/o Y" debe interpretarse como "X" o "Y" o "X y Y".

55 De manera similar, las palabras "comprender", "comprende" y "que comprende" deben interpretarse de manera inclusiva en lugar de exclusivamente. Del mismo modo, los términos "incluir", "incluyendo" y "o" deben interpretarse como inclusivos, a menos que dicha construcción esté claramente prohibida en el contexto. Sin embargo, las realizaciones proporcionadas por la presente divulgación pueden carecer de cualquier elemento que no se divulgue específicamente aquí. Por lo tanto, una divulgación de una realización definida usando el término "que comprende" es también una divulgación de realizaciones "que consisten esencialmente en" y "que consisten en" los componentes divulgados. Cuando se usa aquí, el término "ejemplo", particularmente cuando va seguido de una lista de términos, es meramente de ejemplo e ilustrativo, y no debe considerarse exclusivo o completo. Cualquier realización divulgada

aquí puede combinarse con cualquier otra realización divulgada aquí a menos que se indique explícitamente lo contrario.

"Animal" incluye, pero no limitándose a, mamíferos, que incluyen, pero no limitándose a, roedores, mamíferos acuáticos, animales domésticos como perros y gatos, animales de granja como ovejas, cerdos, vacas y caballos, y humanos. Donde se usa "animal", "mamífero" o una pluralidad de los mismos, estos términos también se aplican a cualquier animal que sea capaz del efecto exhibido o destinado a ser exhibido por el contexto del pasaje. Tal como se usa aquí, se entiende que el término "paciente" incluye un animal, especialmente un mamífero, y más especialmente un ser humano que está recibiendo o pretende recibir tratamiento, tal como se define aquí el tratamiento. Si bien los términos "individuo" y "paciente" se usan a menudo aquí para referirse a un humano, la presente divulgación no es tan limitada. En consecuencia, los términos "individuo" y "paciente" se refieren a cualquier animal, mamífero o humano que pueda beneficiarse del tratamiento.

El término "anciano" significa una persona mayor de 60 años, preferiblemente mayor de 63 años, y más preferiblemente mayor de 65 años. El término "frágil" se refiere a una persona que es físicamente débil, es decir, no fuerte, pero frágil.

Los términos "tratamiento" y "tratar" incluyen cualquier efecto que resulte en la mejora de la afección o trastorno, por ejemplo, disminuir, reducir, modular o eliminar la afección o trastorno. El término no implica necesariamente que un sujeto sea tratado hasta la recuperación total. Los ejemplos no limitantes de "tratar" o "tratamiento de" una afección o trastorno incluyen: (1) inhibir la afección o trastorno, es decir, detener el desarrollo de la afección o trastorno o sus síntomas clínicos y (2) aliviar la afección o trastorno, es decir, causar la regresión temporal o permanente de la afección o trastorno o sus síntomas clínicos. Un tratamiento puede estar relacionado con el paciente o el médico.

Los términos "prevención" o "prevenir" significan que los síntomas clínicos de la afección o trastorno a los que se hace referencia no se desarrollan en un individuo que puede estar expuesto o predispuesto a la afección o trastorno, pero que aún no experimenta o muestra síntomas de la afección o trastorno. Los términos "condición" y "trastorno" significan cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación.

Los términos relativos "mejorado", "aumentado", "potenciado" y similares se refieren a los efectos de la composición que comprende uno o más polifenoles (divulgados aquí) en relación con una composición que carece de polifenoles pero que, por lo demás, es idéntica.

Los términos "alimento", "producto alimenticio" y "composición alimenticia" significan un producto o composición que está destinado a ser ingerido por un individuo como un ser humano y proporciona al menos un nutriente al individuo. Las composiciones de la presente divulgación, que incluyen las muchas realizaciones descritas aquí, pueden comprender, consistir en o consistir esencialmente en los elementos y limitaciones esenciales descritos aquí, así como cualquier ingrediente adicional u opcional, componentes o limitaciones descritos aquí o útiles de otro modo en una dieta

Como se usa aquí, "nutrición completa" contiene suficientes tipos y niveles de macronutrientes (proteínas, grasas y carbohidratos) y micronutrientes para que sean suficientes para ser una fuente única de nutrición para el animal al que se administra la composición. Los individuos pueden recibir el 100 % de sus requerimientos nutricionales de tales composiciones nutricionales completas.

Un "polifenol" es un compuesto que comprende un anillo aromático que lleva uno o más sustituyentes hidroxilo, que incluye derivados funcionales. Los agentes antioxidantes que contienen polifenoles incluyen extractos o fracciones de plantas, algas u hongos ricos en polifenoles, incluidos flavonoides (isoflavonas, antocianinas, proantocianidinas y antocianidinas, flavanos, flavonoles, flavonas y flavanonas). Ejemplos específicos de bioflavonoides son catequinas (catequina, epicatequina, galocatequina, epigallocatequina, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina), oleuropeína, quercetina, rutina, hesperidina, curcumina y genisteína.

Un aspecto de la presente divulgación es una composición que comprende un polifenol para usar en un método terapéutico para el tratamiento o prevención de sarcopenia, para reducir una pérdida de funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.), para aumentar la funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.), y/o para mejorar la recuperación de la funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) después de la atrofia muscular en un individuo como un mamífero, por ejemplo, un humano, en donde dicho individuo es un paciente que lo necesita, y en donde dicho polifenol es oleuropeína. Otro aspecto de la presente divulgación es el uso no terapéutico de oleuropeína en un individuo para reducir la pérdida de funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) en el individuo, aumentar la funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) en el individuo, y/o mejorar la recuperación de la funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) después de la atrofia muscular en el individuo. En una realización, la composición comprende el uno o más polifenoles en una concentración total de aproximadamente 1 μ M.

La atrofia muscular, tal como se trata o previene de acuerdo con la presente divulgación, puede ser causada por muchas razones. Por ejemplo, puede ser el resultado de la falta de actividad física, como la inmovilización o la baja actividad física asociada con el envejecimiento (sarcopenia asociada con el proceso de envejecimiento), recuperación de fractura de cadera o varias comorbilidades de enfermedades, como cáncer, SIDA, insuficiencia cardíaca congestiva, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), insuficiencia renal, trauma, sepsis y quemaduras graves, por ejemplo. La atrofia muscular también puede ser el resultado de una nutrición insuficiente o inapropiada o inanición. Con mucha frecuencia, la atrofia muscular resulta del desuso o uso insuficiente del músculo respectivo.

El músculo al que se hace referencia en la presente divulgación es preferiblemente un músculo esquelético. Por ejemplo, la composición divulgada aquí puede usarse para reducir la pérdida de funcionalidad muscular en los brazos y/o las piernas del individuo. El músculo puede ser uno o más de los siguientes: gastrocnemio, tibial, sóleo, extensor, digitorum longus (EDL), bíceps femoral, semitendinoso, semimembranoso o glúteo mayor.

La atrofia muscular puede provocar el trastorno de la sarcopenia, es decir, pérdida de masa muscular, tamaño y funcionalidad debido al envejecimiento. La atrofia muscular puede ser de diferentes grados, como la atrofia muscular severa, como en la fragilidad extrema de las personas mayores. Las personas mayores extremadamente frágiles pueden tener dificultades en las actividades cotidianas y cuidarse a sí mismas. La atrofia muscular de un grado menos severo permitirá un poco de movimiento y algo de actividad muscular, pero la actividad muscular es insuficiente para sostener el tejido muscular completo. Los mecanismos involucrados en el tratamiento o la prevención de la sarcopenia asociada a la edad son diferentes del tratamiento o la prevención de la pérdida de la función muscular en personas más jóvenes.

La composición divulgada aquí comprende oleuropeína y puede reducir la pérdida de funcionalidad muscular y/o mejorar la funcionalidad muscular en un individuo al que se le administra la composición, en relación con una dieta que carece de dicha composición. En una realización preferida, la oleuropeína es un polifenol de calidad alimentaria. Un compuesto se considera "de calidad alimentaria" si generalmente se acepta y se considera seguro para aplicaciones alimentarias.

La oleuropeína puede estar presente en una cantidad de 0.01 mg a aproximadamente 1 g, preferiblemente de 0.1 mg a 1 g, incluso más preferiblemente de 1 mg a aproximadamente 1 g por porción.

La cantidad efectiva de una composición de acuerdo con la presente invención que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, con la composición particular, la ruta de administración, la edad y estado del receptor y el trastorno particular o enfermedad en tratamiento.

Como ilustración, un RTD (listo para beber) contendrá de 0.01 mg a 500 mg de cada ingrediente activo por porción, más preferiblemente alrededor de 250 mg por porción.

Además de la oleuropeína, la composición puede comprender además una fuente de proteína de origen animal o vegetal, por ejemplo, proteínas de leche, proteínas de soja y/o proteínas de guisante. En una realización preferida, la fuente de proteína se selecciona del grupo que consiste en proteína de suero de leche; proteína de caseína; proteína de guisante; proteína de soja; proteína de trigo; proteína de maíz; proteína de arroz; proteínas de legumbres, cereales y granos; y combinaciones de estos. Adicional o alternativamente, la fuente de proteína puede comprender una proteína de nueces y/o semillas.

La fuente de proteína puede comprender proteína de suero de leche. La proteína de suero de leche puede ser proteína de suero de leche no hidrolizada o hidrolizada. La proteína de suero de leche puede ser cualquier proteína de suero de leche, por ejemplo, la proteína de suero de leche se puede seleccionar del grupo que consiste en concentrados de proteína de suero de leche, aislados de proteína de suero de leche, micelas de proteína de suero de leche, hidrolizados de proteína de suero de leche, suero de leche ácido, suero de leche dulce, suero de leche dulce modificado (suero de leche dulce del cual se ha eliminado el caseino-glicomacropéptido), una fracción de proteína de suero de leche y cualquier combinación de los mismos. En una realización preferida, la proteína de suero de leche comprende aislado de proteína de suero de leche y/o suero de leche dulce modificado.

Como se indicó anteriormente, la fuente de proteína puede ser de origen animal o vegetal, por ejemplo, proteínas de leche, proteínas de soja y/o proteínas de guisante. En una realización, la fuente de proteína comprende caseína. La caseína se puede obtener de cualquier mamífero, pero se obtiene preferiblemente de la leche de vaca y preferiblemente como caseína micelar.

En una realización de la invención, la composición comprende proteína en una cantidad tal que la ingesta de proteína, preferiblemente suero, es de 5-50 g de proteína por día, tal como de 12-40 g de proteína por día, preferiblemente de 15-30 g de proteína por día, tal como de 16-25 g de proteína por día, incluso más preferiblemente 20 g de proteína por día.

La composición puede comprender uno o más aminoácidos de cadena ramificada. Por ejemplo, la composición puede comprender leucina, isoleucina y/o valina. La fuente de proteína en la composición puede comprender leucina en

- forma libre y/o leucina enlazada como péptidos y/o proteínas tales como proteínas lácteas, animales o vegetales. En una realización, la composición comprende la leucina en una cantidad de hasta el 10 % en peso de la materia seca de la composición. La leucina puede estar presente como D- o L-leucina y preferiblemente en forma de L. Si la composición comprende leucina, la composición puede administrarse en una dosis diaria que proporcione de 0.01 a 0.04 g de la leucina por kg de peso corporal, preferiblemente de 0.02 a 0.035 g de la leucina por kg de peso corporal. Dichas dosis son particularmente aplicables a composiciones nutricionales completas, pero una persona de experiencia ordinaria en la materia reconocerá fácilmente cómo adaptar estas dosis para un suplemento nutricional oral (ONS).
- En una realización, la composición que comprende oleuropeína comprende además un ácido graso. El ácido graso puede ser cualquier ácido graso y puede ser uno o más ácidos grasos, como una combinación de ácidos grasos. El ácido graso comprende preferiblemente un ácido graso esencial, tal como los ácidos grasos poliinsaturados esenciales, principalmente, ácido linoleico (C18:2n-3) y ácido α -linolénico (C18:3n-3). El ácido graso puede comprender ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, tales como ácido eicosapentaenoico (C20:5n-3), ácido araquidónico (C20:4n-6), ácido docosahexaenoico (C22:6n-3), o cualquier combinación de estos. En una realización preferida, el ácido graso comprende un ácido graso n-3 (omega 3) y/o un ácido graso n-6 (omega 6). El ácido graso comprende preferiblemente ácido eicosapentaenoico.
- El ácido graso puede derivarse de cualquier fuente adecuada que contenga ácidos grasos, tales como aceite de coco, aceite de colza, aceites de soja, aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de palma, aceite de girasol o yema de huevo. La fuente del ácido graso es preferiblemente aceite de pescado.
- El ácido graso n-3 de acuerdo con la presente invención es usualmente al menos 10 % en peso, preferiblemente al menos 15 % en peso, con base en el contenido total de lípidos. En una realización preferida, la cantidad diaria es de 500 mg a 2.5 g, preferiblemente de 1 g a 1.5 g de ácido graso n-3 por día.
- Además de la oleuropeína, se pueden usar otros compuestos antiinflamatorios o antioxidantes en la composición. Por ejemplo, los antioxidantes adicionales pueden proporcionarse como composiciones alimenticias que son ricas en antioxidantes o como extractos de estos. Una composición alimenticia que es "rica en antioxidantes" tiene una clasificación ORAC (capacidad de absorción de radicales de oxígeno) de al menos 100 por 100 g de la composición.
- En una realización, la composición comprende además vitamina D. Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender, por ejemplo, vitamina D en una cantidad de 800 a 1200 IU por porción.
- La composición que comprende oleuropeína puede administrarse a un individuo tal como un humano, por ejemplo, un humano anciano, en una dosis terapéuticamente efectiva. Una persona experimentada en la técnica puede determinar la dosis terapéuticamente efectiva y dependerá de una serie de factores conocidos por las personas experimentadas en la técnica, tales como la gravedad de la afección y el peso y el estado general del individuo.
- La composición puede administrarse a un individuo en una cantidad suficiente para prevenir o al menos reducir parcialmente el riesgo de desarrollar sarcopenia en casos donde la condición de sarcopenia aún no se ha desarrollado en el individuo. Dicha cantidad se define como "una dosis profilácticamente efectiva". Nuevamente, las cantidades precisas dependen de varios factores relacionados con el individuo, como su peso, salud y cuánta funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) se está perdiendo.
- La composición se administra preferiblemente como un suplemento a la dieta de un individuo diariamente o al menos dos veces por semana. En una realización, la composición se administra al individuo consecutivamente durante varios días, preferiblemente hasta un aumento en la funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) con respecto a eso antes de lograr la administración. Por ejemplo, la composición puede administrarse al individuo diariamente durante al menos 30, 60 o 90 días consecutivos. Como otro ejemplo, la composición puede administrarse al individuo durante un período más largo, tal como un período de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 años.
- En una realización preferida, la composición se administra al individuo durante al menos 3 meses, por ejemplo, un período de 3 meses a 1 año, y preferiblemente durante al menos 6 meses.
- Los ejemplos anteriores de administración no requieren una administración diaria continua sin interrupciones. En cambio, puede haber algunos descansos breves en la administración, como un descanso de dos a cuatro días durante el período de administración. Las personas experimentadas en la técnica pueden determinar la duración ideal de la administración de la composición.
- En una realización preferida, la composición se administra al individuo por vía oral o enteral (por ejemplo, alimentación por sonda). Por ejemplo, la composición puede administrarse al individuo como una bebida, una cápsula, un comprimido, un polvo o una suspensión.
- La composición puede ser cualquier tipo de composición que sea adecuada para el consumo humano y/o animal. Por ejemplo, la composición puede seleccionarse del grupo que consiste en composiciones alimenticias, suplementos

dietéticos, composiciones nutricionales, nutracéuticos, productos nutricionales en polvo para reconstituir en agua o leche antes del consumo, aditivos alimentarios, medicamentos, bebidas y tragos. En una realización, la composición es un suplemento nutricional oral (ONS), una fórmula nutricional completa, un producto farmacéutico, médico o alimenticio. En una realización preferida, la composición se administra al individuo como una bebida. La composición puede almacenarse en una bolsita como un polvo y luego suspenderse en un líquido tal como agua para usar.

En algunos casos donde la administración oral o enteral no es posible o no se recomienda, la composición también se puede administrar por vía parenteral.

En algunas realizaciones, la composición se administra al individuo en una forma individual de dosificación, es decir, todos los compuestos están presentes en un producto para administrar a un individuo en combinación con una comida. En otras realizaciones, la composición se coadministra en formas de dosificación separadas, por ejemplo, la oleuropeína por separado de uno o más de los otros componentes de la composición.

Ejemplo

El siguiente ejemplo no limitativo presenta datos científicos que desarrollan y respaldan el concepto de administrar una composición que comprende oleuropeína para tratar la sarcopenia, prevenir la sarcopenia, reducir una pérdida de funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.), aumentar la funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.), y/o mejorar la recuperación de la funcionalidad muscular (por ejemplo, fuerza muscular, velocidad de marcha, etc.) en un individuo al que se le administra la composición.

La línea celular mioblástica C2C12 murina (células satélite del músculo del muslo) es una buena representación de la atrofia muscular y la hipertrofia. Las células C2C12 se diferencian en miotubos multinucleados. La diferenciación de mioblastos y luego la formación de miotubos se observa bioquímicamente midiendo la actividad de creatina quinasa (CK) en las células C2C12.

Ejemplo 1: En el modelo utilizado por los presentes inventores, las células C2C 12 se trataron con dos polifenoles: oleuropeína (de acuerdo con la invención, hojas de olivo) y quercetina (comparativa, una forma de rutina de aglicona). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que es una citoquina pleiotrópica implicada como un mediador del desgaste muscular en muchos estados y envejecimiento, se utilizó como control de la atrofia muscular. Los tratamientos con polifenoles se realizaron en presencia o en ausencia de TNF- α . Además, el factor de crecimiento tipo insulina-1 (IGF-1) se usó como control de la hipertrofia (Figura 1).

Los resultados mostraron que a 1 μ M, la oleuropeína podía aumentar la diferenciación de miotubos (hipertrofia).

Ejemplo 2: En el modelo utilizado por los presentes inventores, los mioblastos C2C12 se trataron con oleuropeína (1.5 μ M), en presencia o ausencia de TNF- α (10 ng/ml), durante 4 días. TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) es una citoquina pleiotrópica implicada como una mediadora del desgaste muscular en muchos estados y envejecimiento, y se utilizó como control de atrofia muscular. TNF- α también se usó para inducir afecciones inflamatorias para C2C12. En los días 3 y 4, los marcadores de diferenciación de miotubos, miogenina D (MyoD) (Figura 2) y MyoG (Figura 3), aumentaron por oleuropeína en condiciones no inflamatorias, lo que sugiere una estimulación de hipertrofia muscular. En condiciones inflamatorias (con TNF- α), la expresión de citoquinas inflamatorias musculares específicas, el ligando 1 de motivo C-X-C (CXCL-1) (Figura 4) y el ligando 5 de motivo C-C (CCL-5) (Figura 5), disminuyeron por oleuropeína en el día 4, lo que sugiere una disminución de la respuesta inflamatoria de células musculares. Otras citoquinas inflamatorias, no específicas del músculo, disminuyeron (factor nuclear kappa-potenciador de cadena ligera de las células B activadas - NFK-B (Figura 7), ciclooxygenasa-2 - Cox-2 (Figura 8) e interleucina-6 - IL-6 (Figura 9) que muestra las propiedades antiinflamatorias de la oleuropeína. Finalmente, la desintegrina A y metaloproteína con motivos 4 de trombospondina (ADAMTS-4) (Figura 6) también se redujo por oleuropeína. La degradación de la proteína muscular se evaluó en nuestro modelo midiendo la caja Forkhead O3 (FOXO3) (Figura 10), y se redujo por oleuropeína en los días 3 y 4.

La Figura 1 muestra el efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.0 μ M sobre la actividad de la creatina quinasa (CK). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína. Los datos se normalizaron al contenido de proteína y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M. Línea base: control basal de células no diferenciadas alimentadas con medio de crecimiento diferenciado. Control: control basal con medio diferenciado (DM) (suero de caballo al 2 %, penicilina estreptomycinina al 1 %, glucosa alta en DMEM). TNF α 10 ng/ml: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml en DM (control de atrofia). IGF-1 10 nM: factor 1 de crecimiento tipo insulina a una concentración de 10 nM en DM (control de hipertrofia). OLP 1 μ M: Oleuropeína a una concentración de 1.0 μ M en DM.

La Figura 2 muestra el efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión de MyoD. Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína. Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M. DM: control basal con medio diferenciado (suero de caballo al 2 %, penicilina estreptomycinina al 1 %, glucosa alta en DMEM). OLP 1.5 μ M: oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM.

La Figura 3 muestra el efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión de Miogenina (MyoG). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína. Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M. DM: control basal con medio diferenciado (suero de caballo al 2 %, penicilina estreptomicina al 1 %, glucosa alta en DMEM). OLP 1.5 μ M: oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM.

La Figura 4 muestra el efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión del ligando 1 (CXCL-1) de quimiocina (motivo C-X-C). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M. DM: control basal con medio diferenciado (suero de caballo al 2 %, penicilina estreptomicina al 1 %, glucosa alta en DMEM). TNF α 10 ng/ml: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml en DM. OLP 1.5 μ M: oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM. TNF α 10 ng/ml + OLP 1.5 μ M: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml con oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM.

La Figura 5 muestra el efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión del ligando 5 (CCL-15) de la quimiocina (motivo C-C) también conocida como RANTES (regulada en la activación, células T normales expresadas y secretadas). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M. DM: control basal con medio diferenciado (suero de caballo al 2 %, penicilina estreptomicina al 1 %, glucosa alta en DMEM). TNF α 10 ng/ml: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml en DM. OLP 1.5 μ M: Oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM. TNF α 10 ng/ml + OLP 1.5 μ M: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml con oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM.

La Figura 6 muestra el efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la desintegrina A y la metaloproteinas con expresión de motivos de trombospodina 4 (ADAMTS-4). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M.

DM: control basal con medio diferenciado (suero de caballo al 2 %, penicilina estreptomicina al 1 %, glucosa alta en DMEM). TNF α 10 ng/ml: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml en DM. OLP 1.5 μ M: Oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM. TNF α 10 ng/ml + OLP 1.5 μ M: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml con oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM.

La Figura 7 muestra el efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión de NF- κ B (factor nuclear kappa-potenciador de cadena ligera de células B activadas). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M. DM: control basal con medio diferenciado (suero de caballo al 2 %, penicilina estreptomicina al 1 %, glucosa alta en DMEM). TNF α 10 ng/ml: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml en DM. OLP 1.5 μ M: oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM. TNF α 10 ng/ml + OLP 1.5 μ M: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml con oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM.

La Figura 8 muestra el efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión de prostaglandina-endoperoxido sintasa 2 también conocida como ciclooxigenasa-2 (COX-2). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M. DM: control basal con medio diferenciado (suero de caballo al 2 %, penicilina estreptomicina al 1 %, glucosa alta en DMEM). TNF α 10 ng/ml: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml en DM. OLP 1.5 μ M: oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM. TNF α 10 ng/ml + OLP 1.5 μ M: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml con oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM.

La Figura 9 muestra el efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M sobre la expresión de interleucina-6 (IL-6). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M. DM: control basal con medio diferenciado (suero de caballo al 2 %, penicilina estreptomicina al 1 %, glucosa alta en DMEM). TNF α 10 ng/ml: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml en DM. OLP 1.5 μ M: Oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM. TNF α 10 ng/ml + OLP 1.5 μ M: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml con oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM.

La Figura 10 muestra el efecto de la oleuropeína (OLP) a 1.5 μ M en la expresión de la caja Forkhead O3 (FOXO3). Los mioblastos murinos (C2C12) se cultivaron en monocapa durante 4 días con o sin oleuropeína en presencia o en

ausencia de estimulación con TNF- α (10 ng/ml). Los datos se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) y los resultados se expresaron como media $\pm$ S.E.M. DM: control basal con medio diferenciado (suero de caballo al 2 %, penicilina estreptomicina al 1 %, glucosa alta en DMEM). TNF α 10 ng/ml: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml en DM. OLP 1.5 μ M: Oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM. TNF α 10 ng/ml + OLP 1.5 μ M: factor de necrosis tumoral alfa a una concentración de 10 ng/ml con oleuropeína a una concentración de 1.5 μ M en DM

En conjunto, estos resultados sugieren que la oleuropeína contrarresta el efecto de la inflamación a través de las vías inflamatorias para limitar la degradación de las proteínas y estimular la hipertrofia muscular.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso no terapéutico de una composición que comprende oleuropeína para reducir la pérdida de funcionalidad muscular en un individuo, aumentar la funcionalidad muscular en un individuo y/o mejorar la recuperación de la funcionalidad muscular después de la atrofia muscular en un individuo, el uso comprende administrar la composición al individuo.
2. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende un ácido graso.
- 10 3. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el ácido graso es un ácido graso n-3.
4. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende una fuente de proteína.
- 15 5. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la fuente de proteína comprende una proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína de suero de leche, caseína, proteína de guisante, proteína de soja y combinaciones de estas.
- 20 6. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende una fuente de proteína, preferiblemente proteína de suero, y un ácido graso n-3.
7. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la funcionalidad muscular comprende una característica seleccionada del grupo que consiste en fuerza muscular, velocidad de marcha y sus combinaciones.
- 25 8. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el individuo es un anciano que tiene problemas de movilidad o debilidad muscular.
- 30 9. Una composición que comprende un polifenol en una cantidad que es terapéuticamente efectiva para usar en un método terapéutico de al menos uno de: (i) tratar sarcopenia en un individuo que tiene sarcopenia, (ii) prevenir sarcopenia en un individuo, (iii) reducir una pérdida de funcionalidad muscular en un individuo, (iv) aumentar la funcionalidad muscular en un individuo, o (v) mejorar la recuperación de funcionalidad muscular después de la atrofia o lesión muscular en un individuo, en donde dicho individuo es un paciente que lo necesita, y en donde el polifenol es oleuropeína.
- 35 10. La composición para uso de la reivindicación 9, en donde la composición se selecciona del grupo que consiste en composiciones alimenticias, suplementos dietéticos, composiciones nutricionales, nutracéuticos, productos nutricionales en polvo para reconstituir en agua o leche antes del consumo, aditivos alimentarios, medicamentos, bebidas, y combinaciones de estos.
- 40 11. La composición para uso de la reivindicación 9, en donde la composición comprende un ácido graso, preferiblemente un ácido graso n-3.
- 45 12. La composición para uso de la reivindicación 9, en donde la composición comprende una fuente de proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína de suero de leche, caseína, proteína de guisante, proteína de soja y combinaciones de estas.
13. La composición para uso de la reivindicación 9, en donde la composición comprende una fuente de proteína y un ácido graso n-3.
- 50 14. La composición para uso de las reivindicaciones 12 o 13, en donde la fuente de proteína comprende proteína de suero de leche.

Figura 1

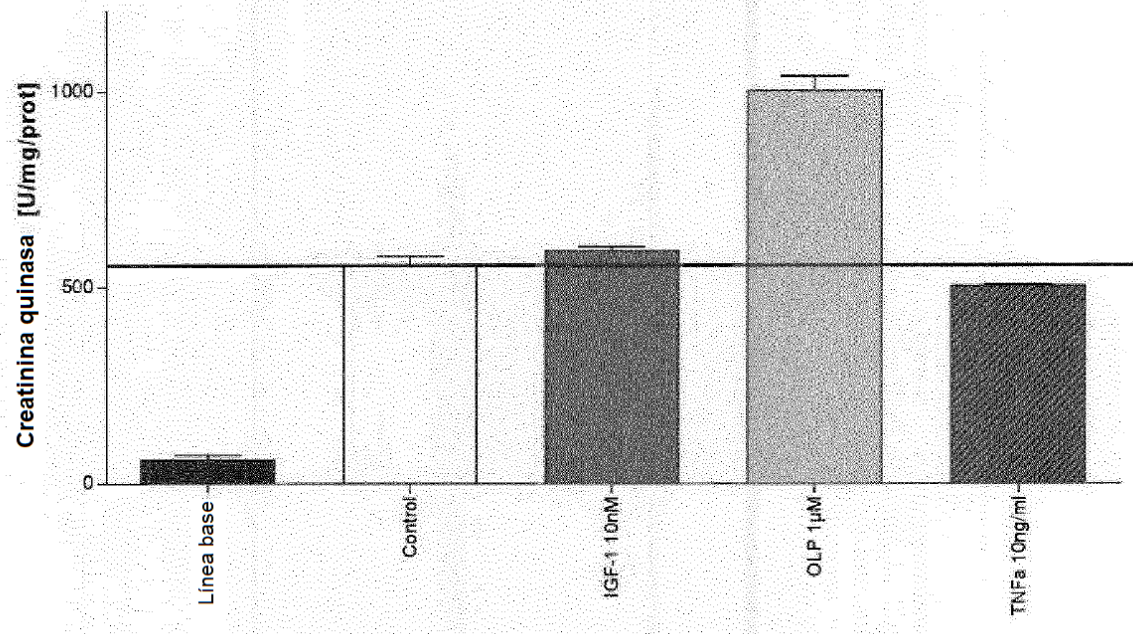


Figura 2

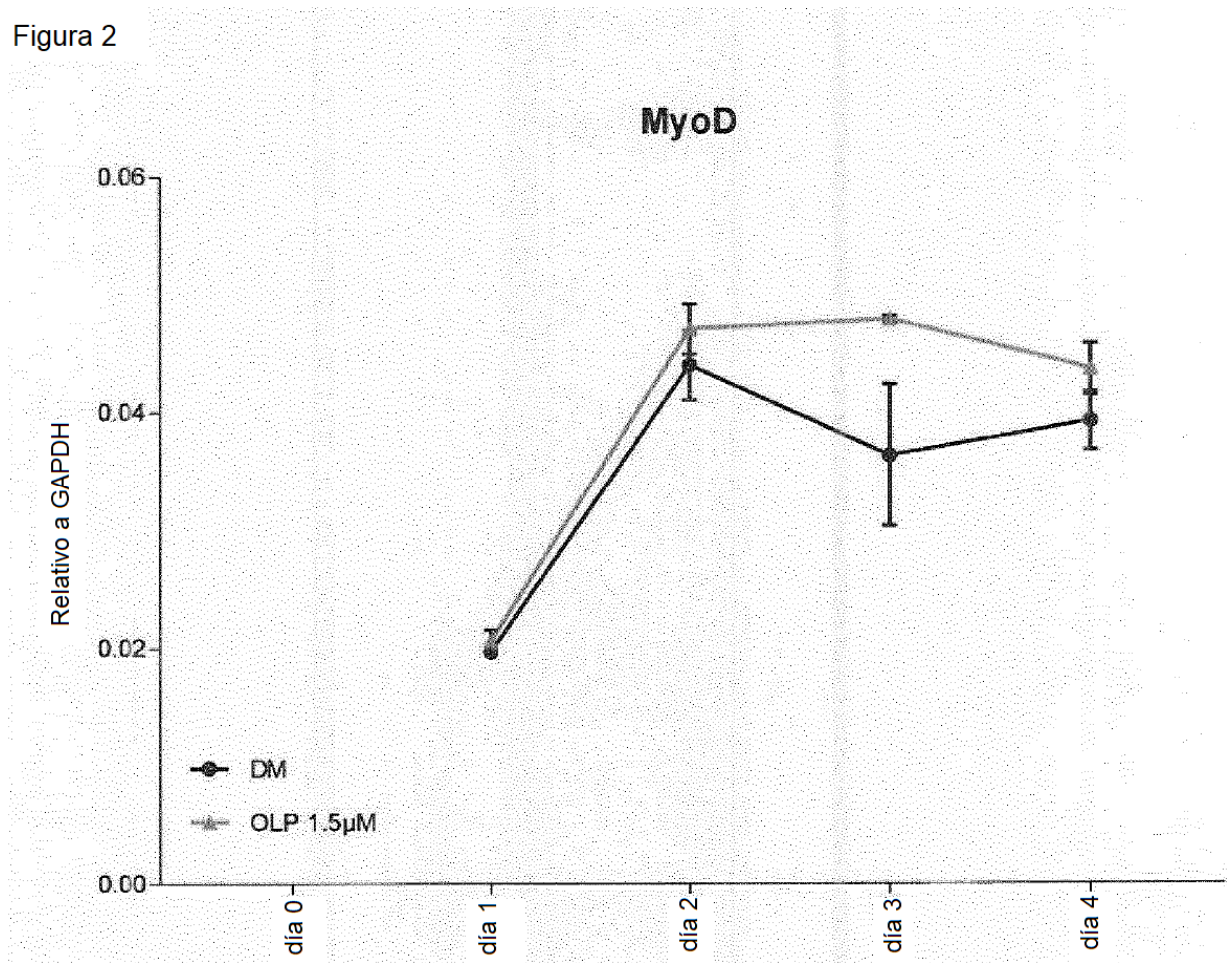


Figura 3

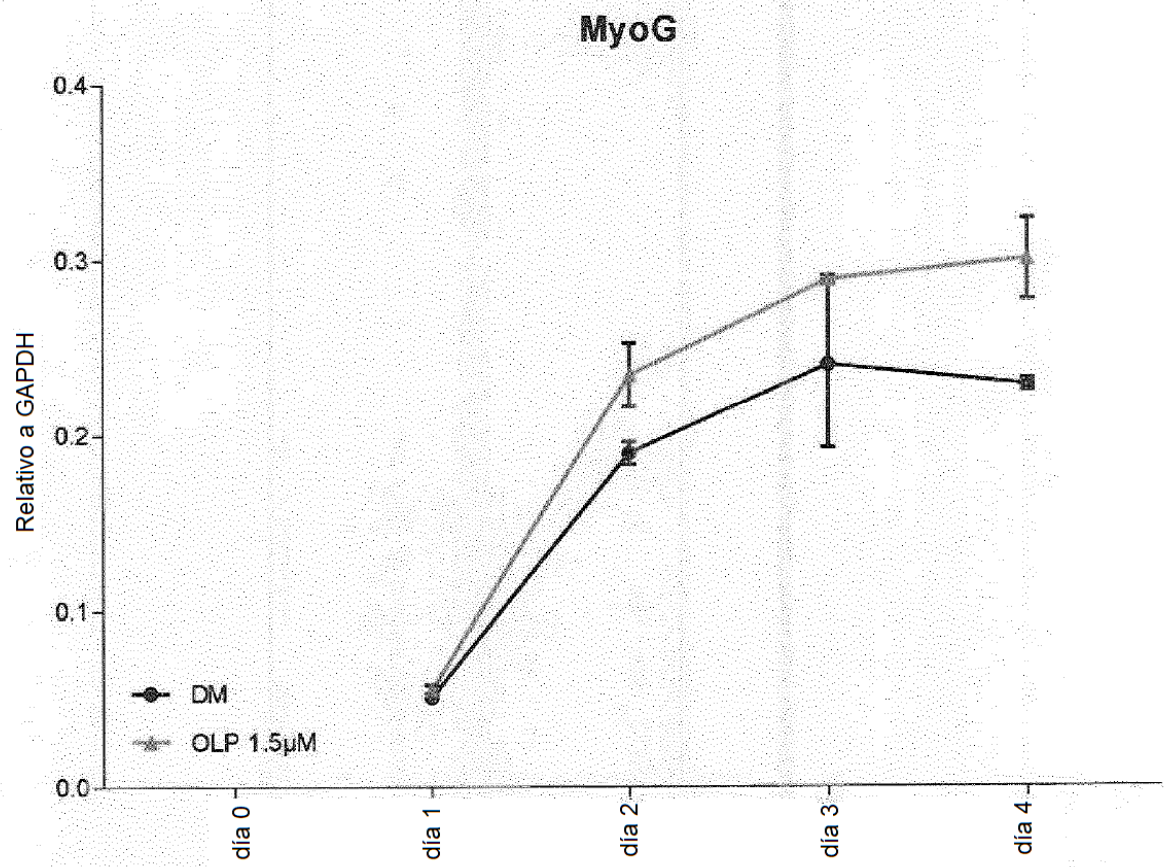


Figura 4

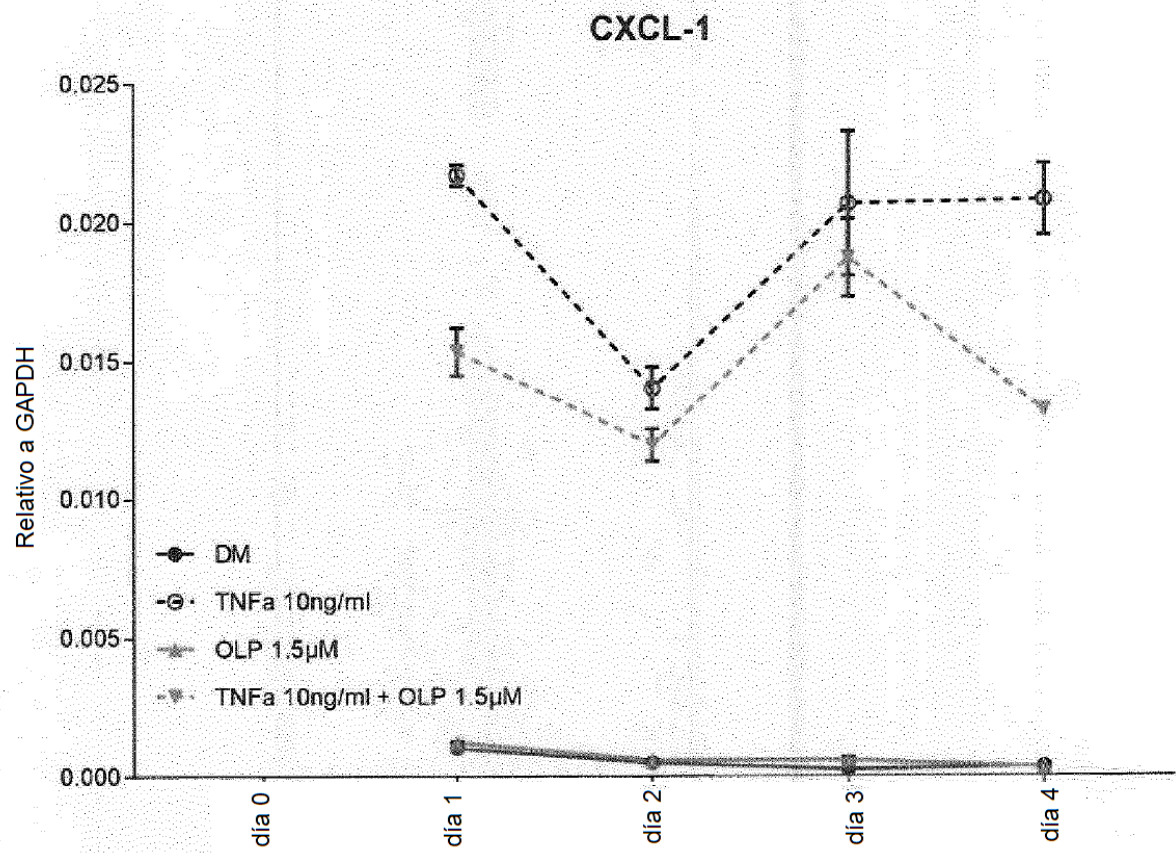


Figura 5

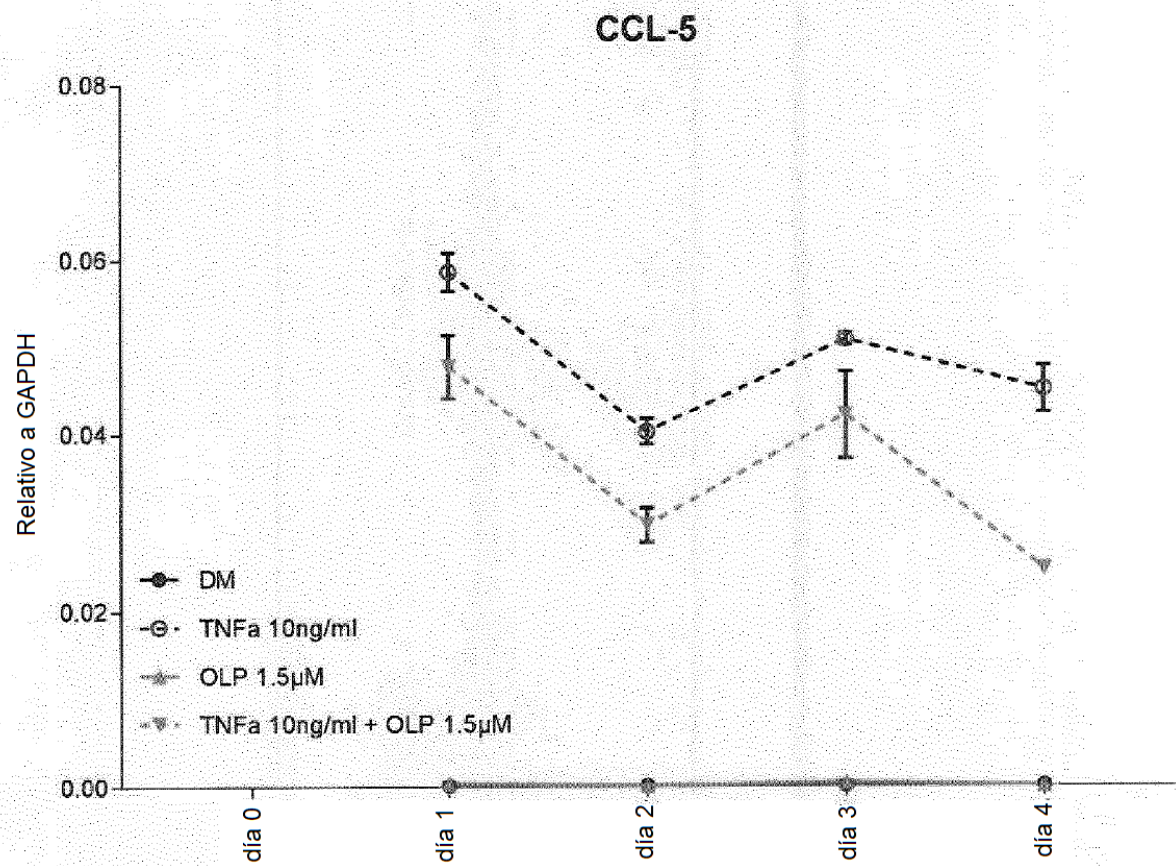


Figura 6

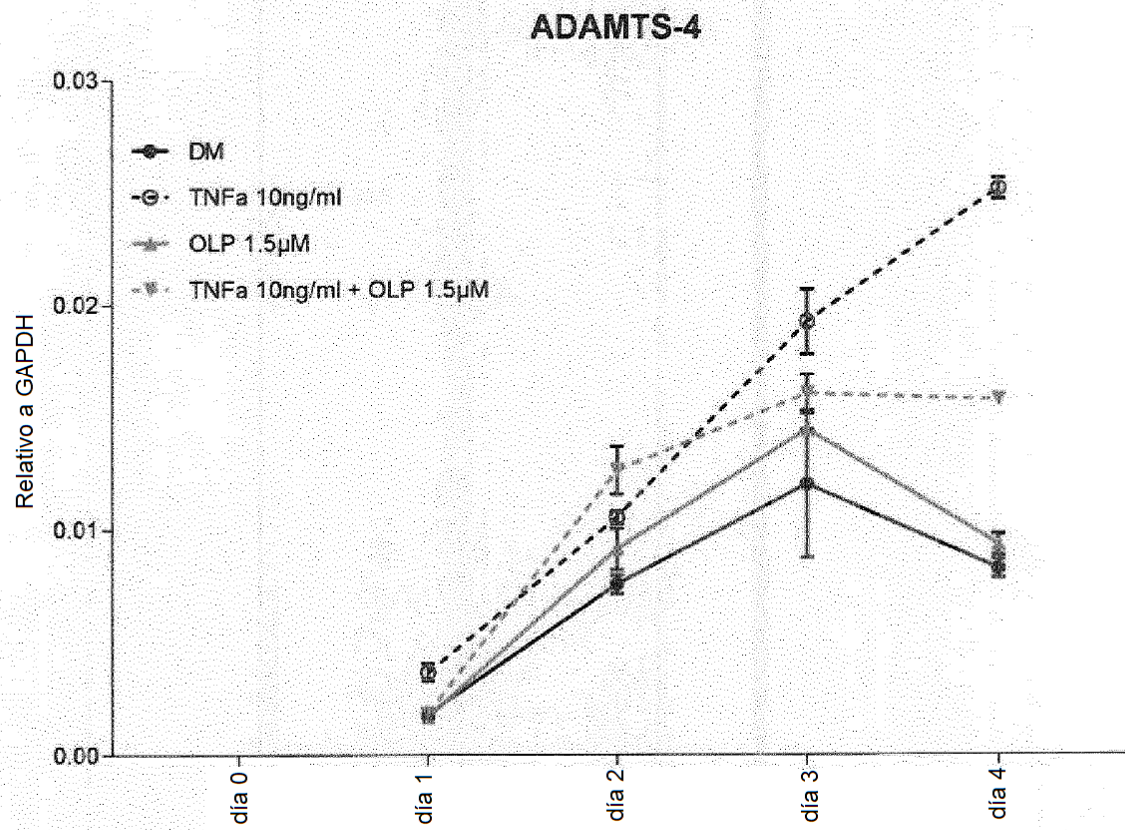


Figura 7

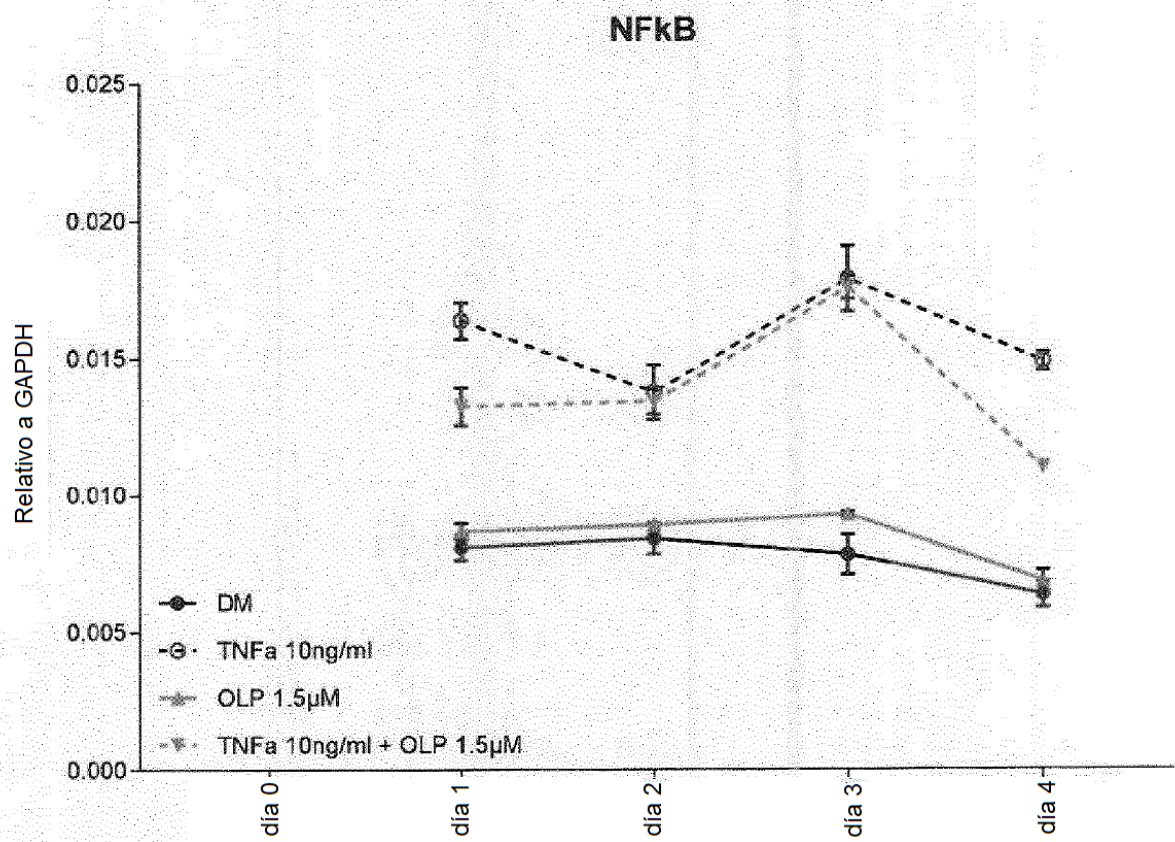


Figura 8

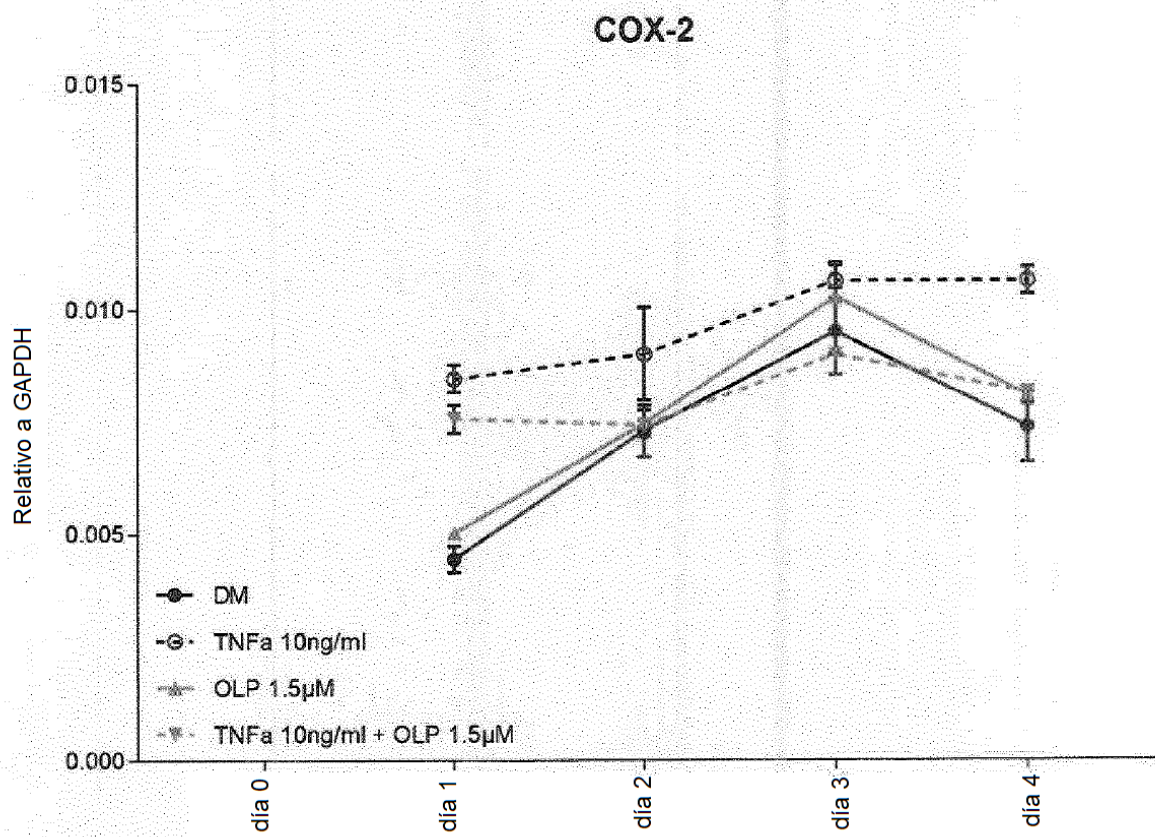


Figura 9

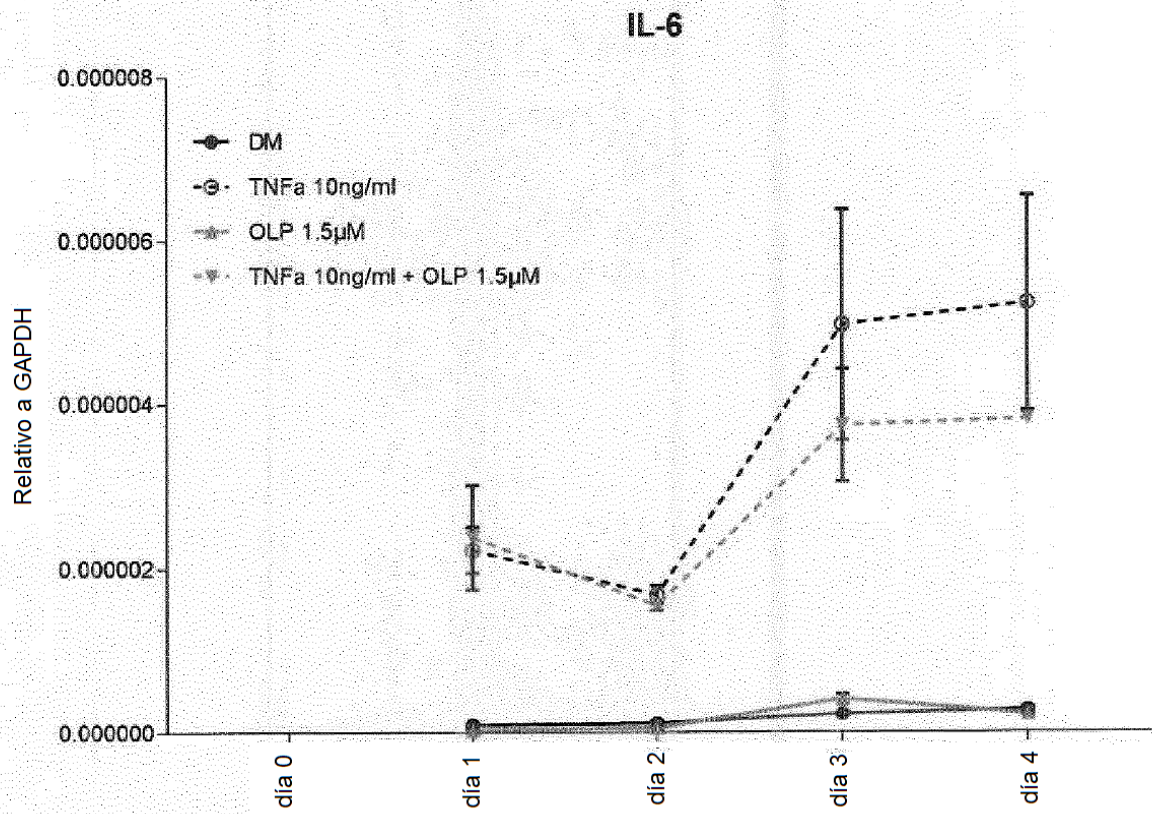


Figura 10

