

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 004 341**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7072	(2006.01)	A61K 33/04	(2006.01)	A61K 31/7056	(2006.01)
A61K 31/202	(2006.01)	A23L 33/00	(2006.01)		
A61K 31/4415	(2006.01)	A23L 33/12	(2006.01)		
A61K 31/714	(2006.01)	A23L 33/13	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)	A23L 33/15	(2006.01)		
A61K 31/685	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)		
A61K 31/683	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 31/355	(2006.01)	A61K 31/20	(2006.01)		
A61K 31/375	(2006.01)	A61K 31/661	(2006.01)		
A61K 31/14	(2006.01)	A61K 31/675	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2011 E 19173302 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2024 EP 3542638**

54 Título: **Composición nutricional**

30 Prioridad:

28.12.2010 WO PCT/NL2010/050892

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

12.03.2025

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.00%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL**

72 Inventor/es:

**DE WILDE, MATTHEUS CORNELIS;
HAGEMAN, ROBERT JOHAN JOSEPH;
GROENENDIJK, MARTINE y
KAMPHUIS, PATRICK JOSEPH GERARDUS
HENDRIKUS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 004 341 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

Campo de la invención

La invención se refiere a una composición nutricional como se define en las reivindicaciones.

- 5 La invención también se refiere a los beneficios relevantes específicos que se pueden lograr con tal composición nutricional, como la mejora de la resistencia, un mayor grado de actividad durante el día y el cambio asociado en el estilo de vida.

Antecedentes de la invención

- 10 El peso corporal de los humanos se determina por el peso de las diferentes partes del cuerpo, como la de los huesos, músculos, órganos, vasos, tejido adiposo, etc. Durante la vida, las contribuciones de cada parte del cuerpo al peso corporal total cambian. Después de que se detiene la maduración del cuerpo humano, típicamente la masa muscular disminuirá gradual y constantemente con el tiempo. Esta disminución resulta en una disminución de la masa corporal magra (LBM, que es la masa corporal menos la masa de tejido adiposo), a pesar de que la masa corporal total (o peso corporal) puede aumentar, por ejemplo, debido a un aumento de la masa de tejido adiposo y masas cambiadas de otras partes del cuerpo. Ferruci y otros informo sobre la progresión de la pérdida de fuerza muscular durante el envejecimiento (Ferruci y otros (1996) J Gerontol Med Sci, 51AM123-M130). Se considera que la fuerza de un músculo depende de su masa. Su masa depende del número de fibras musculares, que disminuye solo después de los 55 años de edad a aproximadamente 50 % a la edad de aproximadamente 80 años, su longitud, que depende de su condición trófica, y el área de sección transversal, que depende del entrenamiento (Faulkner y otros (2007) Proc Au P S, 38; 69-75) La fuerza muscular (fuerza de agarre de la mano o cuádriceps) en personas normales parece disminuir aproximadamente 0.5 % por año después de los 30 años. Típicamente, esta velocidad de disminución de la fuerza muscular aumenta con la edad. Después de los 65 años de edad, esta disminución en la fuerza muscular ha alcanzado una magnitud de 1.5 % por año para los músculos del brazo y aproximadamente 3.5 % para el músculo de la pierna (Skelton y otros (1994) Age and Aging, 23, 371-377). Cambios similares asociados con la edad en la composición corporal y la fuerza muscular también han sido descritos por Evans, Cyr-Campbell (1997), J American Dietetic Association, 97(6), 632, y por Campion (1998) N Engl J med, 338(15), 1064-66.

- 15 Es importante tener en cuenta que, además de estas disminuciones crónicas asociadas con la edad en la masa muscular y el peso corporal magro, también pueden ocurrir cambios temporales y en su mayoría reversibles, que en la mayoría de los casos dependen de los esfuerzos de ejercicio aplicados. Por ejemplo, Muller observó que durante el reposo en cama a largo plazo, la fuerza muscular disminuye a una velocidad de aproximadamente 1 % por día (Muller (1970) Arch Phys Med Rehabil, 51, 449-462).

- 20 Estas pérdidas de peso corporal, peso corporal magro, masa muscular y fuerza muscular durante el envejecimiento se consideran normales y fisiológicas, aunque indeseables. Sería conveniente proporcionar una forma de enlentecer tal efecto del envejecimiento normal, o incluso revertir la pérdida.

- 25 Se debe señalar que, en parte de la población humana, estas pérdidas se han producido a una velocidad mayor o se han producido durante un período de tiempo más largo para alcanzar un nivel crítico. Esta pérdida de peso anormalmente grande en la mayoría de los casos se asocia con varios problemas de salud que ocurren al mismo tiempo. Se cree que un mal funcionamiento complejo general y no específico del cuerpo humano provoca una baja capacidad del cuerpo humano para adaptarse a las circunstancias prevalentes a las que se expone el individuo. Los médicos reconocen esta afección general como un problema de salud independiente para el cual se propuso la palabra sarcopenia. En el pasado, se ha usado diferentes herramientas para llegar al diagnóstico de la sarcopenia. Además, la pérdida anormal de peso puede resultar en problemas de salud, en particular fragilidad (leve o moderada) o prefragilidad.

- 30 La fragilidad es un gran problema para el individuo que la experimenta, para el medio ambiente y para la sociedad. Tiene un gran impacto en la vida del individuo y crea enormes costos para la atención médica. Por esta razón, el problema se reconoce en la técnica anterior como un síndrome geriátrico que es distinto de la discapacidad y la comorbilidad. Además, una masa corporal magra y un peso corporal relativamente bajos en ancianos y especialmente en personas que experimentan problemas neurológicos, es común y un gran problema, que aún no se ha resuelto en la técnica anterior.

- 35 La ingestión de alimentos, el estilo de vida y las propiedades metabólicas, que incluyen el gasto de energía, de un individuo cambia con el aumento de la edad, que puede conducir a lo que se ha denominado "anorexia fisiológica del envejecimiento". Los hábitos alimenticios, la ingestión de nutrientes, el estilo de vida y el proceso de envejecimiento están interrelacionados. Por ejemplo, con la disminución de la actividad durante el estilo de vida aplicado, y la disminución asociada con la edad en la velocidad metabólica basal, la función neuroendocrina, la función inmune y la percepción del gusto y el olfato, las personas mayores tienden a consumir menos alimentos y, en consecuencia, menos nutrientes, lo que puede conducir a un estado

- 5 nutricional, que no cumple con los requisitos específicos de los ancianos de los individuos frágiles. Esta combinación compleja de eventos que es específica para individuos que envejecen, puede resultar en una disminución adicional en el peso corporal, la masa corporal magra o el índice de masa corporal (BMI). Esto incluso puede resultar en fragilidad, como se definió anteriormente. Mientras que, el uso de componentes
- 10 específicos para reducir la pérdida de peso corporal o aumentar el peso corporal con el fin de tratar la fragilidad de manera profiláctica o terapéuticamente se considera generalmente como un tratamiento médico, la presente descripción se dirige en particular a un uso no médico. La pérdida involuntaria de peso durante el envejecimiento por encima de los 65 años se asocia fuertemente con un estado de ánimo alterado y una baja resistencia.
- 15 En una realización específica de la invención, se encontró que la combinación específica de componentes de acuerdo con la invención no solo aumenta el BMI sino que también resulta en una mejora de las actividades de la vida cotidiana (ADL). Además, puede mejorar la función cognitiva. La composición de acuerdo con la invención también puede tener un efecto beneficioso sobre el agotamiento o la fatiga, como se explicará a continuación.
- 20 La combinación de baja resistencia, bajo impulso para realizar actividades normales para mantener la independencia y bajas capacidades de los músculos esqueléticos para permitir las actividades de la vida cotidiana puede resultar en un bajo grado de actividad durante la vida cotidiana, que incluye la capacidad de comprar, prepararse o consumir alimentos de calidad y cantidad adecuada.
- 25 Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar efectivamente el estado nutricional en mamíferos, en humanos particulares, más en particular en ancianos, que tienen un peso corporal indeseablemente bajo (BMI bajo en humanos), en particular al aumentar la masa corporal magra, el peso corporal sano, la capacidad muscular. Preferentemente, estos efectos se logran en personas no frágiles o prefrágiles, ancianos frágiles o prefrágiles que tienen un BMI inferior a 23.5 kg/m². Con mayor preferencia, estas mejoras en la salud resultan en una mayor cantidad de actividades durante el día, especialmente durante el tiempo de vigilia y, en general, un mejor funcionamiento en la vida y la calidad de vida.
- 30 Esta mejora específica del estado nutricional de un sujeto, en particular un humano no frágil o prefrágil que tiene un peso corporal relativamente bajo, se define como el manejo nutricional del consumidor (no frágil o prefrágil). En el manejo nutricional de los consumidores, y especialmente de los ancianos, también es importante reconocer el problema de la xerostomía o una boca seca en general o durante la alimentación, y el problema de la hipoclorhidria, es decir, la reducción de la secreción de ácido clorhídrico por el estómago, en general o después de la ingestión de alimentos o después de oler o ver la comida. En una realización de la invención, es un objetivo proporcionar una composición nutricional que, cuando se consume, se tolera bien e incluso se aprecia por personas que sufren de xerostomía o hipoclorhidria.
- 35 Se sabe en la técnica anterior que la suplementación de proteína y energía para ancianos que están en riesgo de malnutrición produce un aumento de peso pequeño pero constante (Milne y otros (2009) Revisión Cochrane) Las personas sanas, como los atletas, pueden aumentar su BMI cuando se consumen cantidades muy altas de proteínas, péptidos o aminoácidos específicos, en particular cuando se combina con un protocolo de ejercicio. El enfoque conocido para suplementar proteína y energía adicional exige el consumo de alimentos además de las comidas diarias, y una función orgánica adecuada, para tratar con la gran cantidad de proteína
- 40 dietética (es decir, nitrógeno). En particular, los ancianos, pueden experimentar dificultades para consumir grandes cantidades o volúmenes de alimentos, pueden sufrir deficiencias en la función del cuerpo y los órganos o de saciedad temprana y bajo apetito, tienen problemas prácticos para cocinar y consumir los productos alimenticios, y no se interesan o no son capaces de aplicar programas de ejercicio (Holmes (2008) Nursing standard, 22 (26), 47-57)
- 45 En consecuencia, existe una necesidad de una forma alternativa de manejo nutricional de los ancianos que necesitan un mayor peso corporal, índice de masa corporal, peso corporal magro, masa muscular o fuerza muscular, para desempeñarse adecuadamente, especialmente los ancianos.
- 50 Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención logra todos los beneficios como se describe anteriormente aproximadamente al mismo tiempo. Esto se observa en ancianos en general (mayores de 65 años de edad), pero también en un subgrupo del mismo, el más viejo (personas mayores de 75 años de edad). En una realización preferida, la composición nutricional de acuerdo con la invención debe usarse para aumentar el bajo peso corporal o el BMI y para mejorar las actividades de la vida cotidiana (ADL), especialmente en personas mayores de 50 años de edad, más en particular aquellas personas mayores de 65 años de edad (ancianos) y en particular mayores de 75 años de edad (el más viejo). La composición de acuerdo con la
- 55 invención también se puede usar para combatir otros efectos indeseables, tales como el agotamiento o la fatiga por su efecto sobre la potencia muscular, y el impulso o la resistencia y el efecto sobre el rendimiento neurológico, en particular la cognición.

Antecedentes de la técnica anterior

En el documento núm. WO2009/002146 (NV Nutricia), se describe una composición que comprende DHA o EPA, en combinación con uridina o su equivalente y opcionalmente un intervalo de otros componentes para apoyar las actividades de la vida cotidiana. La composición puede administrarse a ancianos y la función locomotora aparece mejorada mediante la administración de estos componentes. Además, la proteína podría incluirse en la composición de la invención, para mejorar la fuerza muscular, cuando se administra a ancianos frágiles. Para lograr esto, en particular se incluye 1 a 5 g de proteína por 100 ml de una composición líquida, en donde la proteína comprende más del 80 % en peso de las proteínas derivadas de la leche.

El documento núm. WO2010/002257 (NV Nutricia) describe el uso de una preparación nutricional que comprende más del 18 por ciento de energía de proteína (preferentemente 22 a 32 % de en), proteína de suero de la leche, al menos 12 g de leucina por 100 g de materia proteica y una fracción de lípidos que comprende al menos uno de EPA, (n-3)DPA, DHA y (n-3) ETA para mejorar la función muscular en un mamífero. La mejora de la función del músculo fue en términos de fuerza máxima, velocidad de contracción máxima y velocidad de relajación máxima, todo corregido para la masa muscular. Se reivindica que esta mejora se produce cuando el mamífero padece enfermedades específicas, en particular cáncer o durante el "envejecimiento", y se reivindica que resulta en la mejora de la actividad diaria, el rendimiento físico y la calidad de vida. Los individuos frágiles como tales no se mencionaron y tampoco los ancianos con un BMI bajo o los ancianos que eran frágiles. La composición como se describe comprende preferentemente los componentes como se mencionan y además oligosacáridos no digeribles específicos, glutamina, cisteína, oligosacáridos, carnitina y taurina. Aunque se mencionaron la proteína de soja y la proteína de trigo, se prefirió la inclusión de caseína en lugar de estas proteínas vegetales. No se mencionaron los nucleótidos y las fuentes de uridina.

El documento núm. WO 2005/060952 (NV Nutricia) se refiere a una composición que comprende en una forma de dosificación diaria de 14 a 1000 mg de ácido pantoténico (vitamina B5) para estimular el apetito, de manera que el peso corporal y la masa muscular se aumenta en grupos específicos de humanos enfermos. Esto fue sorprendente, ya que el ácido pantoténico se había descrito anteriormente como un supresor del hambre. La composición puede comprender además ácido fólico, vitamina C (como antioxidante) y vitamina B6 y B12 como parte de una premezcla vitamínica común.

El documento núm. WO2007/073178 (NV Nutricia) describe un líquido bebible para pacientes de Alzheimer (Ejemplo 3) que comprende un equivalente de nucleósido (UMP), aceite de pescado que comprende DHA y EPA, vitamina B6, ácido fólico y vitamina B12, fosfolípidos, vitamina C (como antioxidante) y colina. El efecto reivindicado no se describe.

El documento núm. WO2004/026294 (Nestec S.A.) describe una composición nutricional que comprende leucina y al menos uno de isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina o histidina en forma libre o de sal, en donde la leucina libre está presente en una cantidad de 10 a 35 % en peso de la cantidad total de aminoácidos. Tal composición se reivindicó que era útil para controlar la pérdida de peso inducida por tumores, para estimular la síntesis de proteínas, mejorar la pérdida de músculo en un humano o para el manejo dietético de la malnutrición.

Descripción breve de la invención

La invención está dirigida a una composición nutricional que comprende

- i) uridina y/o monofosfato de uridina
- ii) DHA y/o EPA
- iii) una vitamina B seleccionada del grupo de vitamina B6, vitamina B9 y vitamina B12
- iv) un fosfolípido
- v) un antioxidante seleccionado del grupo de vitamina C, vitamina E y selenio
- vi) una colina
- vii) una proteína,

en donde la composición comprende fosfatidilcolina, y la relación peso a peso de fosfatidilcolina a colina es mayor que 0.1, en donde la cantidad de colina en gramos se calcula como la contribución molar de colina proporcionada por todas las fuentes de colina multiplicada por el peso molecular de la colina y en donde la relación [monofosfato de uridina + uridina]/[fosfolípidos] es 0.15-4.

Ahora se ha encontrado que la masa corporal magra (LBW) o el índice de masa corporal (BMI) se puede aumentar en mamíferos, al proporcionar una composición nutricional o farmacéutica que comprende una combinación específica de componentes activos. Además, se ha descubierto que LBW o BMI se pueden aumentar para fines no médicos.

Además, la invención se refiere a un uso no médico de una composición nutricional como se define en las reivindicaciones para mejorar la capacidad de realizar una actividad de la vida cotidiana de un mamífero, para mantener la capacidad de realizar una actividad de la vida cotidiana (ADL) de un mamífero, o para reducir un deterioro de la capacidad de realizar una actividad de la vida cotidiana de un mamífero.

5 Cuando se hace referencia de ahora en adelante a una 'vitamina B', en general se entiende una vitamina B seleccionada del grupo de folatos, piridoxinas y cobalaminas, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera. Cuando se hace referencia de ahora en adelante a un 'antioxidante', en general se entiende un antioxidante seleccionado del grupo de vitamina C (ascorbatos), vitamina E (tocoferoles) y selenio (que incluyen los compuestos de selenio) (v), a menos que se indique específicamente de cualquier otra
10 manera.

15 Cuando se refiere a un ácido (por ejemplo, ácido ascórbico o ácido fólico), su anión conjugado, por ejemplo, ascorbato, respectivamente folato, debe incluirse, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera. Igualmente, cuando se refiere a una base (por ejemplo, folato, ascorbato), su ácido conjugado (por ejemplo, ácido fólico, respectivamente ácido ascórbico) debe incluirse a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera.

20 El término "ingrediente activo" o "componente activo" se usa en la presente descripción en particular para (i) equivalentes de nucleósido, (ii) ácidos grasos n-3 poliinsaturados seleccionados del grupo de DHA, DPA y EPA, (iii) vitaminas B, (iv) fosfolípidos, (v) antioxidantes y (vi) colinas, que son efectivos en uno o más de los usos reivindicados. Pueden estar presentes en una combinación o composición (para su uso) de acuerdo con la invención en cualquier forma fisiológicamente aceptable.

25 Si un compuesto específico cae en más de uno de estos grupos (i)-(vi) de ingredientes activos, típicamente proporciona un ingrediente activo de ambos grupos. La dosis o concentración real proporcionada para cada grupo puede determinarse en función de cómo se usa/metaboliza el compuesto después de la administración. Por ejemplo, la fosfatidilcolina (PC) es tanto un fosfolípido como una colina. Como un fosfolípido, puede ser activo en la distribución/emulsión de lípidos, y luego puede metabolizarse para liberar la colina, que es un componente esencial para los mamíferos, tal como los humanos. Por lo tanto, una composición que comprende PC comprende tanto un ingrediente activo del grupo de fosfolípidos como del grupo de colinas. Otro ejemplo de un compuesto que proporciona más de un tipo de ingredientes activos es la Citicolina (citidina difosfato-colina), que proporciona colina y una fuente de nucleósido.

30 En una realización ventajosa, la composición nutricional usada o para uso de acuerdo con la invención da como resultado una mejora adicional en la cantidad de actividades de la vida cotidiana que se pueden realizar y un aumento de la masa muscular, la fuerza muscular o la función muscular, cuando también se incluye una cantidad de proteína específica en la composición de acuerdo con la invención. En particular, la composición de acuerdo con la invención puede usarse para mejorar la resistencia, para aumentar el grado y la frecuencia de sentirse más enérgico, para disminuir la duración, la gravedad o la frecuencia de sentirse cansado o agotado o sentirse fatigado, o para aumentar el entusiasmo por demostrar iniciativas y volverse más activo. Además, la
35 composición de acuerdo con la invención puede mejorar la marcha.

40 También se ha encontrado que los mamíferos se benefician físicamente del tratamiento con una combinación específica de ingredientes activos, de manera que uno o más de peso corporal, índice de masa corporal o peso corporal magro se mantienen mejor o incluso aumentan sin la necesidad de aumentar la ingestión calórica diaria de dichos mamíferos.

Los componentes como se describieron anteriormente se pueden combinar con una composición de proteína específica para obtener un efecto más fuerte sobre LBM o BMI.

45 El término "o" como se usa en la presente descripción significa "y", a menos que se especifique de cualquier otra manera o el contexto indique de cualquier otra manera. Por lo tanto, "opción A o B" significa cualquiera de las opciones A, B y A y B.

El término "un" o "uno, una", como se usa en la presente descripción significa "al menos uno" a menos que se especifique de cualquier otra manera.

50 Cuando se hace referencia a un sustantivo' (por ejemplo un compuesto, un aditivo etc.) en singular, se pretende incluir el plural, a menos que se especifique de otra manera.

Cuando se hace referencia en la presente descripción a un ácido, por ejemplo, un ácido graso o ácido fólico, este término pretende incluir las bases conjugadas de dicho ácido (por ejemplo, folato), sales de los ácidos y derivados del ácido de los cuales el cuerpo es capaz de convertirlos en el ácido (por ejemplo, ésteres de ácidos grasos, tal como los triglicéridos), a menos que se especifique de cualquier otra manera.

55 Cuando se hace referencia en la presente descripción a las dosificaciones, estas están en particular destinadas a humanos adultos. La persona con experiencia podrá determinar una dosis adecuada para otros mamíferos

basándose en el conocimiento general común, la información divulgada en el presente documento y, opcionalmente, una cantidad limitada de pruebas de rutina.

Cuando se hace referencia a un mamífero, preferentemente el mamífero es un mamífero humano, más preferentemente un mamífero humano de edad avanzada.

5 Descripción detallada de la invención

Definición de fragilidad

Para los fines de este documento, los inventores aplican la siguiente definición de fragilidad, que incluye los enfoques prácticos de muchos científicos (como Fried, Ory y Chin A Paw). Se considera que una persona es frágil cuando la condición del individuo en un período de tiempo reciente cumple con al menos 3 de la siguiente lista de (6) clases de síntomas (criterios de fragilidad):

1. Debilidad muscular,
2. Sensaciones excesivas de agotamiento o fatiga,
3. Actividad física anormalmente baja,
4. Marcha lenta o inestable,
5. Pérdida de peso, y
6. Disfunción neurológica

El grado de mal funcionamiento de cada una de las clases de síntomas mencionadas se puede medir mediante la aplicación de métodos reconocidos que se conocen en la técnica anterior. Para el fin de esta invención, se prefiere la aplicación de los siguientes métodos:

Criterio 1 (debilidad muscular) - Para determinar la debilidad muscular, uno de la siguiente lista: a) para los músculos del brazo: fuerza de agarre de la mano o fuerza del cuádriceps, b) para la pierna puede aplicarse el método como se describió por Børnsheim y otros (2008) Clin Nutr. 27, 189-195 ; o como se describió en Pijnappels y otros (2008) Eur J Appl Physiol. 102(5): 585-592. Pertenecer al 20 % más bajo del grupo de personas agrupadas por edad y género resultó en el cumplimiento de este criterio de fragilidad.

Criterio 2 (sensación de agotamiento o fatiga) - Para determinar el grado de agotamiento o fatiga, se puede evaluar uno o más de a) la fatiga mental, b) la percepción de ejercer un protocolo de ejercicio estandarizado, capacidad muscular o potencia muscular, o c) la capacidad pulmonar. Preferentemente, el método a) se realiza aplicando un cuestionario como se conoce en la técnica anterior, por ejemplo, la escala CES-D como se describió por Roberts (1980) Psychiatr Res, 2, 125-134, puntuando las declaraciones como "No puedo ponerme en marcha" o "Siento que todo lo que hago es un esfuerzo". Esta medida se relaciona fuertemente con el grado de resistencia del individuo. El método b) es una medida del agotamiento físico y se puede hacer, por ejemplo, aplicando la escala de Borg para medir el esfuerzo percibido (Borg (1998) Human kinetics, Champaign, Ill ; Nybo (2003) Med Sci Sports Exerc, 35, 589-594) El método c) es una medida de la capacidad de un ser humano para proporcionar suficiente oxígeno (aire) al cuerpo. El método preferido para aplicarlo es medir el volumen expiratorio forzado (FEV1) en un segundo, que debe estar por debajo del 30 % del valor normal, para individuos de edad y género similares, para cumplir con el criterio.

La medición del grado de agotamiento físico o fatiga, como se recomienda en el método b), se puede realizar de varias maneras, que todas representan formas que reflejan la capacidad del sistema neuromuscular para ejercer el trabajo y estar activo. Por ejemplo, la cantidad de actividades físicas puede medirse, mediante la conexión de dispositivos a la persona a evaluar, y midiendo la cantidad de actividad física que se aplica voluntariamente normalmente durante el tiempo de vigilia. Esta cantidad también puede relacionarse con la cantidad de sueño o descanso que se necesita para recuperarse de ella, y se puede poner en una puntuación. En segundo lugar, la capacidad del músculo para mantener una cierta fuerza durante cierto tiempo es una medida útil. Preferentemente, esta fuerza que debe mantenerse es del 15 al 80 % de la fuerza máxima que puede proporcionar el músculo, para reflejar mejor las actividades que se aplican en la vida normal. En tercer lugar, se puede determinar la velocidad con la que se desarrolla el agotamiento físico. Por ejemplo, se puede determinar la cantidad de energía que un músculo puede ejercer en un cierto período de tiempo; por ejemplo, midiendo la fuerza multiplicada por la distancia (en un movimiento) que ejerció la fuerza, por ejemplo, balanceando una pierna a cierta velocidad. El equipo para medir estos parámetros avanzados está disponible comercialmente. La velocidad con la que un músculo puede cansarse, o en otras palabras, el tiempo que se puede mantener una cierta fuerza, es una medida valiosa de la capacidad de un organismo para aplicar las actividades diarias. Cuando los valores medidos para estos parámetros en la persona evaluada pertenecen al 20 % más bajo de tales valores para un grupo de personas de edad y género similares, se considera que la persona cumple con este criterio de fragilidad.

Es importante reconocer que una mayor fuerza muscular no conduce necesariamente en todas las circunstancias a una mayor capacidad o potencia muscular o a una mejor resistencia. La fuerza mayor que proporciona el músculo puede haber agotado más los suministros de energía endógenos, lo que deteriora el tiempo o la distancia que el músculo puede ejercer la fuerza y, por lo tanto, no aumenta la capacidad o potencia muscular. Una fuerza mayor también puede aumentar las señales de retroalimentación negativa de las articulaciones periféricas, los músculos y los tendones. La capacidad muscular o la potencia muscular también reflejan mejor el esfuerzo muscular que debe hacerse para aplicar una actividad de la vida cotidiana (Theou y otros (2008) *Appl Physiol*, Katsiaris, y otros, 2005). Por lo tanto, la capacidad muscular o la potencia muscular, y no la fuerza muscular, proporciona información útil sobre el estado de agotamiento y fatiga, y especialmente el agotamiento físico y la fatiga de un sujeto. La fuerza que puede aplicar un músculo esquelético también influye en la velocidad máxima con la que se puede realizar cierto movimiento. Una alta velocidad de movimiento no produce automáticamente una gran resistencia o una buena recuperación después del ejercicio, que son necesarios para realizar una gran cantidad de actividades o mostrar una gran movilidad durante el tiempo de vigilia durante el día.

Criterio 3 (actividad física) - Para determinar la magnitud de la actividad física de un humano, se pueden aplicar uno o más métodos de la siguiente lista: a) determinación de la cantidad de actividades básicas como se aplican durante la vida cotidiana (como se describió anteriormente), y b) determinación de la cantidad de actividades instrumentales, como se aplican durante la vida cotidiana. Especialmente la medición de las actividades instrumentales es una medida valiosa. Un método confiable para hacer esto es la evaluación de la "Escala de Actividad Física para los Ancianos" (PASE), como se describió por Washburn y otros (1999) *J Clin Epidemiol* 52, 643-651; "The physical activity scale for the elderly; evidence for validity". Para los hombres, una puntuación menor a 30 y perteneciente a la parte más baja del 20 % cumple este criterio de fragilidad. Para las mujeres, el valor umbral fue < 27.5 (Graham y otros (2009) *Gerontol*, 55, 644-651)

Criterio 4 (marcha) - Para determinar la marcha de un humano, se pueden aplicar pruebas, como las descritas en la "Modified Physical Performance Test" (PTT), como se describió por Binder y otros (1999) *J Gerontol*, 54, M428-432, como el preferido a) medida de "equilibrio", como por ejemplo, al determinar la forma en que una persona frágil es capaz de tomar un centavo del piso, o b) el tiempo y la forma de caminar de 5 a 15 metros, o c) el tiempo y la forma de levantarse de una silla. Por ejemplo, para el método b) el criterio de fragilidad se cumplió cuando la persona pertenece al 20 % de las personas con respecto al tiempo necesario. Los valores umbrales por género como se menciona en Graham y otros (2009) *Gerontol*, 55, 644-651 se puede aplicar adecuadamente.

Criterio 5 (Pérdida de peso) - Para determinar la presencia de pérdida de peso no deseada, es importante evitar la confusión con la pérdida de peso aguda causada por una enfermedad o trauma (grave) o un síndrome subyacente previo a la muerte. En una realización de la invención, la fragilidad como resultado de la caquexia se excluye del grupo de personas en donde la composición de acuerdo con la invención es efectiva. En una realización de la invención, se prefiere esta exclusión de personas que se han vuelto frágiles debido a la caquexia. De esta forma, los individuos frágiles que cumplen con la definición dada anteriormente difieren de los individuos que han desarrollado una fragilidad que resulta de estas afecciones diagnosticadas, relacionadas con fases agudas durante las enfermedades y brevemente antes de la muerte.

Con respecto a la determinación del valor del BMI, que debería preocupar por volverse "frágil", es importante tener en cuenta el hecho de que los valores óptimos del BMI cambian con la edad. Mientras que en la edad joven y media, un valor de BMI entre 20 y 25 kg por metro cuadrado se considera más saludable, a mayor edad, por ejemplo, mayores de 65 años de edad y especialmente mayores de 75 años de edad, se considera un BMI por debajo de 23.5 indeseable (Chin A Paw et al. (2003) *J Nutr Health Aging* 7(1), 55-60, o Chin (1999) *J Clin Epidemiol* 52 (11), 1015-1021). La lista preferida de herramientas de diagnóstico para establecer un peso corporal, masa corporal magra o masa muscular demasiado bajos apunta a ser adecuada para la población de edad avanzada.

Para el propósito de la invención, los inventores sienten que es deseable observar cuidadosamente la condición metabólica del individuo que sufre de un BMI, peso corporal o capacidad muscular bajo. Cuando tal peso corporal bajo es el resultado de un proceso agudo, la condición metabólica del individuo difiere en puntos esenciales de la de una persona que experimenta un problema metabólico más generalizado. Otros también han hecho esta diferencia, por ejemplo para pacientes con Alzheimer (Guerin y otros (2005) *Am J Clin Nutr*, 82 (2), 435-441) Parte de los pacientes con Alzheimer parece experimentar una pérdida de peso repentina y grave como un resultado de eventos intercurrentes, como la institucionalización, un cambio importante en el estilo de vida, un trauma o la presencia de una enfermedad importante, mientras que una parte diferente sufre de una pérdida de peso más crónica. Por lo tanto, se prefiere que el valor del BMI, como se propone como un límite para cumplir con un criterio de fragilidad, se evalúe en ausencia de una afección de fase aguda, es decir, la ausencia de una enfermedad diagnosticada seleccionada de un cáncer, SIDA, una COPD, una infección, previo a la muerte, previo a la muerte asociada con anorexia, cirugía, accidente y trauma mayor similar, o en una realización alternativa las fases agudas durante estas enfermedades o afecciones. La presencia de la fase aguda durante estas enfermedades puede determinarse al medir un biomarcador como se conoce en la técnica anterior, por ejemplo, al medir las concentraciones plasmáticas de proteínas de la fase aguda, como la

5 transtiretina, la glucoproteína ácida alfa1, la proteína C reactiva, o al medir las concentraciones de citocinas que son representativas de infecciones agudas o enfermedades severamente progresadas, como IL-1, IL-6 o TNF- α . Es importante tener en cuenta que una enfermedad, como el cáncer, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, el SIDA y otras enfermedades o previo a la muerte, en alguna etapa puede causar una
 10 condición de fragilidad aguda y grave. Los inventores encuentran que la condición metabólica de tal individuo es completamente diferente de la de un individuo que sufre de una fragilidad que se origina en una incapacidad metabólica generalizada para hacer frente al estrés diario del mundo exterior. Por lo tanto, en el contexto de esta invención, la fragilidad, que se trata y se resuelve mediante la administración de la composición nutricional de acuerdo con la invención, no es este tipo de pérdida de peso aguda avanzada o fragilidad relacionada con
 15 enfermedades o traumas. En cambio, es la fragilidad como se define a continuación y causada por un deterioro general y complejo del cuerpo para adaptarse al estrés externo, tal como se puede haber adquirido durante la vida, por ejemplo, aplicando un estilo de vida malo, que incluye malos hábitos alimenticios, exposición a sustancias tóxicas o como un resultado del tiempo, como ocurre durante el envejecimiento, en particular por el envejecimiento después de los 65 años de edad y más en particular la fragilidad causada por un deterioro crónico de las respuestas adaptativas.

Además, puede usarse un método para determinar la pérdida de peso involuntaria para evaluar si se aplica el criterio 5, al aplicar el criterio de pérdida de peso no deseada de 4.5 kg en el año anterior, o 5-10 % del peso corporal dentro de 6 - 12 meses o menos. La pérdida de peso involuntaria de un sujeto es la pérdida de peso que ocurre a pesar del objetivo del sujeto de mantener o aumentar su peso corporal (por el comportamiento propio del sujeto o después del consejo del cuidador o profesional de la salud). Tal pérdida de peso puede determinarse de manera rutinaria al comparar el peso actual con el peso en un período de 1-2 años antes y preguntándole al sujeto si pretendía mantener o aumentar su peso corporal.

Además, puede usarse un método aplicando el criterio de pérdida de peso no deseada o inexplicable de 6 kg durante los 2 años anteriores. Tal pérdida de peso puede determinarse de forma rutinaria al comparar el peso actual con el peso en un período de 2 años antes y preguntándole al sujeto si pretendía mantener o aumentar su peso corporal y si conoce otras razones que podrían explicar una pérdida de peso. Se puede diagnosticar una afección previa a la muerte por un médico. La medición de la transtiretina y la glucoproteína ácida α 1 en el plasma sanguíneo de ambos géneros y la determinación de la albúmina sanguínea baja y la proteína C reactiva alta en la sangre de los hombres, como se aplica por Carriere (Grupo POLA) y otros (1998) Arch Ophthalmology, 116, 1031) se recomienda para establecer el riesgo previo a la muerte.

Criterio 6 (Disfunción neurológica): para determinar el grado de disfunción neurológica se prefiere la aplicación de la siguiente lista: a) establecimiento de un temblor o una disfunción locomotora diferente a partir de las pruebas de equilibrio y rendimiento aplicadas en la medición del rendimiento de la marcha; b) medición de la función cognitiva (deterioro); c) determinación de la fluidez verbal; d) medición de la velocidad de conductancia de señales eléctricas sobre nervios; e) análisis del funcionamiento sensorial, para establecer un problema relacionado con la audición, la visión, el gusto, el olfato y el tacto); f) medición de una afección emocional o psicológica, como establecer la presencia de depresión mayor, un trastorno de afecto o un trastorno de ansiedad; g) determinación de incontinencia o la ocurrencia diaria de pérdida urinaria involuntaria significativa, y h) la presencia de un trastorno importante del sueño, como insomnio crónico o apnea del sueño. Los métodos para evaluar la disfunción neurológica se han descrito en la técnica anterior e incluyen los métodos DSM IV y las mediciones como se describe en los dominios correspondientes en los métodos comunes de evaluación de la fragilidad, como el indicador de fragilidad de Groningen (Schuurmans y otros (2004) J Gerontol, Biol Sci, Med Sci, 59, M962-5), la evaluación geriátrica integral (FI-SGA: Goggins y otros (2005) 60, 1046; Jones y otros (2004) J Am Geriatr Soc, 52, 1929-33) o la impresión clínica global del cambio en la fragilidad física (CGIC-PF: Studenski y otros (2004) JAM Geriatr Soc, 52, 1560-6) La pérdida involuntaria de orina se considera significativa cuando excede los 10 ml por día.

Se considera que un sujeto cumple con este criterio de disfunción neurológica de fragilidad cuando se cumple b) (deterioro cognitivo) o cuando se cumple una combinación de al menos dos de los otros criterios. El deterioro cognitivo puede evaluarse mediante métodos conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, al aplicar medidas de los dominios relacionados con la medición de la memoria verbal, la memoria visoespacial y las habilidades ejecutivas de la atención. Los métodos preferidos incluyen la aplicación de la evaluación ADAS-cog, la evaluación MMSE, la evaluación cognitiva de Montreal o los métodos CERAD.

Los análisis de la función sensorial pueden aplicarse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica anterior para determinar los valores umbrales para sabores, olores y sonidos, o para determinar la capacidad de diferenciar entre diferentes olores y sabores.

Se considera que una persona es levemente frágil cuando cumple con tres de los seis criterios, y moderadamente frágil cuando cumple con cuatro criterios o cuando la puntuación de los tres síntomas es tan mala que perjudica gravemente la condición de la persona, de acuerdo con lo diagnosticado por el clínico o médico.

Se considera que una persona no es frágil si no se cumple ninguna o solo una de las seis condiciones de fragilidad.

5 Se considera que una persona se encuentra en una condición previa a la frágil o en una condición frágil prodrómica, cuando su condición cumple con solo dos de los seis criterios de fragilidad. Cuando la composición de acuerdo con la invención trata la fragilidad, se define para actuar de manera preventiva en el desarrollo de la fragilidad. Por lo tanto, la prefragilidad y fragilidad prodrómica se definen como sinónimos.

Una persona se define como un anciano frágil cuando cumple con los criterios de fragilidad mencionados anteriormente y además tiene más de 65 años, preferentemente 75 años de edad.

10 Un individuo se define como un anciano prefrágil cuando la condición de la persona cumple con los criterios de fragilidad y la persona tiene más de 65 años, preferentemente 75 años de edad.

Dentro del contexto de esta invención, el término "fragilidad" se usa para comprender las condiciones indicadas anteriormente como prefrágil, frágil prodrómico, ligeramente frágil o moderadamente frágil.

15 Aunque algunos científicos reconocen diversas formas de fragilidad, incluidas la fragilidad médica, funcional, social, psicológica y física (Faber y otros (2006) Arch Phys Med Rehabil. 87, 885-96), la composición de acuerdo con la invención tiene como objetivo tener su eficacia solo en aquellos sujetos que cumplen exactamente con los criterios establecidos anteriormente.

20 La población de edad avanzada o ancianos es un grupo que se define de diferentes maneras en la técnica anterior. Con el fin de definir la invención, los inventores han aplicado la siguiente definición. La población de edad avanzada o ancianos se define como todas las personas mayores de 65 años de edad. Los "más ancianos" son aquellas personas mayores de 75 años. La combinación reivindicada para su uso de acuerdo con la invención es especialmente adecuada para el tratamiento de un mamífero. En una realización preferida, dicha combinación se va a utilizar para el tratamiento de un ser humano, en particular de una persona de edad avanzada. En el contexto de esta solicitud, una persona anciana es una persona de la edad de 50 o más, particularmente, de la edad de 55 o más, más particularmente, de la edad de 60 o más, más particularmente de la edad de 65 o más. Esta definición bastante amplia tiene en cuenta el hecho de que la edad promedio varía entre diferentes poblaciones, en diferentes continentes, etc. Los países del mundo más desarrollados han aceptado la edad cronológica de 65 años como una definición de 'ancianos' o persona mayor (asociado a la edad en la que uno puede empezar a recibir beneficios de la pensión), pero al igual que muchos de los conceptos occidentales, este no se adecua bien a por ejemplo la situación en África. Actualmente, no existe ningún criterio numérico estándar de las Naciones Unidas (ONU), pero la ONU acordó que el corte es más de 60 años para referirse a la población de edad avanzada en el mundo occidental. Las definiciones africanas más tradicionales de una persona de edad avanzada o 'anciano' se correlacionan con las edades cronológicas de 50 a 65 años, dependiendo de la configuración, la región y el país.

35 Con el "manejo nutricional de los individuos frágiles, las personas prefrágiles y las personas que tienen un LBM o BMI demasiado bajo" de acuerdo con la invención, se entiende la administración de componentes nutricionales a individuos frágiles, individuos prefrágiles o personas que tienen un BMI o LBM demasiado bajo, en tal de manera que no solo se influyen las concentraciones endógenas de componentes nutricionales, sino que también se obtiene el efecto beneficioso para la salud en personas que sufren de fragilidad, síntomas de fragilidad, personas prefrágiles o individuos que sufren de un LBM o BMI demasiado bajo como se reivindica en esta solicitud. Esto significa que la composición de acuerdo con la invención puede inducir una concentración en la sangre de ese nutriente, que está fuera del intervalo normal como se observa típicamente en el mismo tejido de individuos sanos, por ejemplo de individuos sanos que consumen alimentos regulares o una dieta normal. En el contexto de esta invención, una forma alternativa de decir lo mismo es que la composición de acuerdo con la invención también tiene como objetivo nutrir terapéuticamente a personas frágiles o prefrágiles o personas que tienen un LBM o BMI demasiado bajo.

50 Es importante notar que muchos ancianos se han malnutrido y han desarrollado deficiencias en uno o más nutrientes como proteínas, energía o microingredientes o combinaciones de los mismos, como PEM (malnutrición proteico-energética). Tal "malnutrición" se evalúa actualmente mediante el uso de herramientas como "MUST" o "MNA", pero los inventores prevén que se desarrollarán herramientas alternativas, como una que se centre específicamente en el estado nutricional y otra herramienta que se centre específicamente en la detección general y rápida de la condición de un individuo para evaluar si existe una afección en la que la nutrición adicional u otra terapia pueden ser útiles. Por lo tanto, en una realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención se usa en combinación con una evaluación de la malnutrición de un mamífero, preferentemente mediante el uso de MUST o MNA. En esta realización, la invención comprende al menos las siguientes etapas:

1- Evaluación del estado nutricional de un mamífero, y

2- Intervención con la composición nutricional de acuerdo con la invención.

Preferentemente, la evaluación del estado nutricional se aplica al menos dos veces en combinación y en relación con la intervención nutricional. Con mayor preferencia, la evaluación se realiza al menos una vez antes y al menos una vez después de la intervención para medir cualquier cambio en el estado nutricional. La evaluación nutricional inicial puede revelar deficiencias que pueden resolverse adaptando la composición de intervención de acuerdo con la invención. Para permitir tal manejo nutricional de acuerdo con la invención, se han definido herramientas separadas que son una herramienta de evaluación nutricional específica y un módulo de componentes alimenticios que permite la adaptación conveniente y el fortalecimiento de la composición de intervención nutricional de acuerdo con la invención.

Una herramienta preferida para evaluar el estado nutricional comprende varias partes, incluido un cuestionario, que hace las preguntas correctas para evaluar el estado nutricional, una base de datos que se completa respondiendo las preguntas y un algoritmo que compara las respuestas con valores normales predefinidos. Opcionalmente se extraen conclusiones para llegar a un consejo. Estas funcionalidades se pueden incorporar a un dispositivo electrónico como una computadora o una minicomputadora, cargando y ejecutando un programa de software apropiado. Las preguntas que se deben hacer al menos cubren los biomarcadores para la determinación del estado de los nutrientes mediante el uso de métodos aplicados en los laboratorios de química clínica del estado de la técnica anterior.

Además del "manejo nutricional", los inventores también identifican el "manejo terapéutico" de la fragilidad y la prefragilidad. En esta definición de "manejo terapéutico", el manejo del individuo a ser tratado comprende al menos las siguientes etapas:

- a) diagnóstico de la fragilidad, mediante el uso de una evaluación de los seis criterios definidos anteriormente para evaluar la presencia de fragilidad,
- b) una intervención mediante el uso de la composición de acuerdo con la invención, y
- c) medición del progreso realizado evaluando al menos nuevamente las mismas clases de síntomas como se hizo en la etapa a).

Preferentemente, la evaluación de los síntomas se realiza mediante el uso de la herramienta, en particular un formulario o documento o un dispositivo electrónico cargado con el software apropiado, como se describe a continuación.

Opcionalmente, en el manejo de la fragilidad y la prefragilidad, la intervención con la composición nutricional de acuerdo con la invención se puede combinar con uno o más de 1) un programa de ejercicios, 2) un programa para mejorar las interacciones sociales, 3) un programa para exponerse más a la luz solar y al aire fresco, 4) una adaptación de la dieta o de las prácticas generales de ingestión de alimentos del sujeto, y 5) una intervención con un fármaco o medicina. Se prefiere que el tratamiento terapéutico comprenda al menos un programa para exponerse a la luz solar y al aire fresco o un programa de ejercicios como cuarta y quinta etapa en el manejo terapéutico de la afección del sujeto.

En principio, el mamífero a tratar puede sufrir cualquiera de los síntomas de fragilidad como se definió anteriormente. En particular, el mamífero es un humano que sufre al menos un problema neurológico o cerebral y uno seleccionado del grupo de pérdida de peso y una actividad física anormalmente baja. Preferentemente, el sujeto es no frágil o frágil. Preferentemente, el sujeto tiene un peso corporal indeseablemente bajo (criterio 5). Preferentemente, el sujeto no padece demencia, en particular no demencia senil. Para el propósito de la invención, las personas que padecen de "demencia senil" se definen como que padecen una o más demencias. La demencia senil o demencia se considera que comprende la enfermedad de Alzheimer (AD).

El sujeto puede ser un paciente con demencia prodrómica. Un "paciente con demencia prodrómica" es una persona que no padece una demencia senil como se definió anteriormente, pero tiene una mayor probabilidad de desarrollar demencia senil. Igualmente, un "paciente prodrómico de Alzheimer" es una persona que no padece AD, pero tiene una mayor probabilidad de desarrollar AD. En principio, puede usarse cualquier herramienta de diagnóstico para determinar el paciente con demencia prodrómica. A continuación se describen varias herramientas de diagnóstico que puede usarse para clasificar a un individuo como paciente con demencia prodrómica e incluyen un diagnóstico preciso de lesiones cerebrales y problemas bioquímicos y un cuidadoso establecimiento de criterios. Por lo tanto, la invención está dirigida independientemente a pacientes con demencia prodrómica o pacientes prodrómicos de Alzheimer.

En particular, las personas que obtienen una puntuación positiva en al menos uno, preferentemente al menos dos, con mayor preferencia al menos tres de los siguientes criterios, se consideran pacientes con demencia prodrómica como se define en el presente documento:

- un nivel de más de 350 ng de tau total por litro de líquido cefalorraquídeo (CSF);
- una relación en peso de abeta-42/fosfo-tau-181 de menos de 6.5 en el CSF;
- presencia de atrofia del lóbulo temporal medio (MTL), existiendo pérdida de volumen de hipocampo, corteza entorrinal o amígdala evidenciada en Imágenes de Resonancia Magnética (MRI) con tanto

calificaciones cualitativas mediante el uso de puntuación visual (referenciada para la población bien caracterizada con normas de edad) como volumetría cuantitativa de regiones de interés (referenciada para la población bien caracterizada con normas de edad)

- 5 – presencia de atrofia del lóbulo fronto-temporal (FTL) evidenciada en las MRI con calificaciones cualitativas o volumetría cuantitativa;
- un nivel de más de 25 pg de F2-iso-prostano (F2-IsoP, isoprostano 8,12-iso-iPF2alfa-VI) por ml de CSF.

Se pueden encontrar más explicaciones sobre la importancia de las concentraciones de T-tau, P-tau181, Abeta42 y F2-Isoprostano en el CSF para el desarrollo futuro de la enfermedad de Alzheimer en Hansson y otros (2006) Lancet Neurol 5:228-234 ; y en Pratico y otros (2002) Arch Neurol 59:972-976.

- 10 En el contexto de este documento, las personas que se encuentran en un estado prodrómico de la enfermedad de Alzheimer (AD) se definen en una etapa predemencia de AD. Los valores de los biomarcadores indican una condición del cuerpo, en particular el sistema nervioso central, en donde el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer aumenta significativamente, sin importar si la forma final de la enfermedad de Alzheimer será la enfermedad de Alzheimer típica, la enfermedad de Alzheimer atípica o la enfermedad de Alzheimer mixta. Este
- 15 estado de predemencia del cuerpo puede ser sin síntomas clínicos significativos, el llamado estado preclínico de la enfermedad de Alzheimer, en donde una persona es asintomática en riesgo de la enfermedad de Alzheimer o está experimentando la enfermedad de Alzheimer presintomática. También es importante tener en cuenta que una persona puede experimentar un deterioro cognitivo leve sin tener un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, como se determina al medir los parámetros mencionados anteriormente (Dubois
- 20 y otros (2010) Lancet Neurol, 9, 1118-1127)

- La composición de acuerdo con la invención tiene sus efectos sobre el peso corporal y/o ADL, sin importar si la persona es un paciente real con enfermedad de Alzheimer, es un paciente prodrómico de la enfermedad de Alzheimer, es un anciano normal que experimenta un deterioro de la memoria asociado a la edad o una
- 25 disminución cognitiva leve sin tener un mayor riesgo de desarrollar AD, o está en el estado preclínico de tener un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer o una demencia diferente, como una demencia vascular.

En una realización específica, un paciente prodrómico de Alzheimer puede identificarse como tal porque cumple al menos los dos primeros criterios (tau total y relación abeta-42/P-tau-181). Con mayor preferencia, también se aplica uno de los otros tres criterios (atrofia MTL, atrofia FTL, F2-IsoP).

- 30 Además de o en lugar de uno o más de los criterios anteriores, se puede usar ventajosamente lo siguiente:
- metabolismo de glucosa reducido en áreas parietales temporales bilaterales del cerebro, como es detectable por Tomografía por Emisión de Positrones (PET);
 - metabolismo de glucosa reducido en la corteza cingulada posterior, como es detectable por PET;
 - flujo sanguíneo deteriorado en el cerebro como es medible mediante la aplicación de Tomografía
 - 35 Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT), por ejemplo aplicando el radioisótopo 99mTc-HMPAO);
 - metabolismo de glucosa deteriorado en el cerebro como es medible mediante la aplicación de SPECT;
 - anomalías en la histología de los lóbulos temporales medio o inferior, como se puede determinar por MRI o en la velocidad de utilización de glucosa;
 - 40 – anomalías en la histología o la utilización de glucosa en la corteza parietal temporal o la corteza cingulada posterior.

- Las anomalías en la condición del cerebro o partes del mismo pueden establecerse tomando como referencia la propia condición de la persona en circunstancias saludables o, cuando no está disponible, tomando la condición promedio de un grupo representativo (por ejemplo, para la edad) como una referencia.
- 45 Esto último ocurrirá con mayor frecuencia. En comparación de la condición de un individuo con la situación de referencia y la situación promedio cuando la condición patológica se habría desarrollado en toda su extensión, el clínico es capaz de reconocer una fase prodrómica. En particular, una situación intermedia en donde el individuo demuestra una desviación de x % del valor de un individuo sano en la dirección de las condiciones patológicas se considera para el propósito de esta invención como un paciente prodrómico. El valor de x para
- 50 la determinación del flujo sanguíneo y el metabolismo de la glucosa es del 20 % cuando se determina bajo condiciones estandarizadas en términos de alimentación y ejercicio.

Usos no médicos dirigidos al peso corporal o ADL

- Un uso no médico según la invención está dirigido a mejorar la capacidad para realizar una actividad de la vida diaria de un mamífero, a mantener la capacidad para realizar una actividad de la vida diaria de un mamífero o
- 55 a reducir un deterioro en la capacidad para realizar una actividad de la vida diaria de un mamífero. Esto puede lograrse al administrar los componentes usados de acuerdo con la invención, en donde los componentes se administran al mamífero en una dieta sin aumentar esencialmente la ingestión calórica diaria del mamífero.

Un uso no médico para aumentar o mantener el peso corporal, es generalmente un aumento o mantenimiento saludable del peso corporal, es decir, un aumento que no causa problemas de salud, tales como problemas cardiovasculares.

5 El sujeto en un uso no médico puede ser, en particular, un anciano humano, más en particular un anciano no institucionalizado o que vive independientemente. Preferentemente, el mamífero no es frágil y/o no tiene demencia

10 En particular, un uso puede comprender el tratamiento de un humano no frágil que cumpla con un criterio seleccionado de una masa corporal indeseablemente baja, que tenga un nivel de actividad diaria indeseablemente bajo y que tiene una disfunción neurológica o tratamiento de un humano prefrágil que cumpla con uno o dos de estos criterios.

15 La persona experta comprenderá qué es un nivel indeseablemente bajo de actividad diaria, en el contexto de la presente descripción, ver en particular el criterio 3. Un bajo grado de actividad física no deseado es típicamente el intervalo de más abajo del 20 % de la puntuación. En la práctica, esto significa una puntuación PASE de 55 o menos, en particular para los hombres, un intervalo de 30-55, preferentemente 30-45; y para mujeres de 27.5-55, preferentemente 27.5-45.

La persona experta comprenderá qué es un nivel indeseablemente bajo de masa corporal, en el contexto de la presente descripción, ver en particular el criterio 5 (pérdida de peso).

Por ejemplo, para una persona anciana, un índice de masa corporal de menos de 23.5 es generalmente indeseablemente bajo.

20 La persona anciana a ser tratada puede en particular tener un índice de masa corporal en el intervalo de 15-25.0, más en particular en el intervalo de 23.0-25.0. La composición puede usarse en particular para tratar a un humano anciano para aumentar el BMI a un valor objetivo en el intervalo de 23.5 a 28 con la condición de que el valor objetivo sea más alto que el BMI al comenzar con el uso.

25 Se considera en particular que un uso de acuerdo con la invención es particularmente adecuado para sujetos que han padecido una pérdida de peso involuntaria en el año o dos años anteriores al comienzo del consumo de una composición de acuerdo con la invención. La pérdida de peso involuntaria de un sujeto es la pérdida de peso que ocurre a pesar del objetivo del sujeto de mantener o aumentar su peso corporal (por el comportamiento propio del sujeto o después del consejo del cuidador o profesional de la salud). Tal pérdida de peso puede determinarse de manera rutinaria al comparar el peso actual con el peso en un período de 1-2 años antes y preguntándole al sujeto si pretendía mantener o aumentar su peso corporal. En el caso de humanos adultos, en particular ancianos, el sujeto puede ser en particular un humano, quien, al comenzar con el uso, ha tenido una pérdida de peso (involuntaria) de 2-4.5 kg en el año anterior al inicio o 4-6 kg en los dos años anteriores al inicio.

35 La persona experta comprenderá qué es una disfunción neurológica en el contexto de la presente descripción, véase en particular el criterio 6 (disfunción neurológica). La disfunción puede diagnosticarse en particular mediante el uso de una evaluación MMSE. En particular, el humano frágil que tiene una disfunción puede tener una puntuación de evaluación MMSE por debajo de 30, más en particular en el intervalo de 20-26. MMSE puede determinarse como se describió por Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-98.

40 En particular, un uso no médico para aumentar o mantener el peso corporal comprende uno o más de: (i) aumentar o mantener el peso corporal magro y (ii) aumentar o mantener la masa muscular. En caso de que el sujeto sea humano, el uso comprende preferentemente aumentar o mantener el índice de masa corporal. El uso no médico en relación con las ADL puede estar dirigido, en particular, al tratamiento de un deterioro de las ADL como resultado del envejecimiento normal. En particular, un objetivo de dicho uso es contribuir a una normalización de las actividades que se ajuste a la magnitud de las actividades de los controles de la misma edad. Por lo general, un uso no médico en relación con las ADL implica el tratamiento de un sujeto que tiene una puntuación de ADL reducida, pero no patológica. En particular, el sujeto de un uso no médico para mejorar la capacidad de realizar una actividad de la vida cotidiana de un mamífero, para mantener la capacidad de realizar una actividad de la vida cotidiana de un mamífero, o para reducir un deterioro en la capacidad de realizar una actividad de la vida cotidiana de un mamífero de acuerdo con la invención puede tener una puntuación de más de 2 en la escala de Katz, o una puntuación PASE de al menos 27.5, en particular en el intervalo de 29-45. En particular, para las mujeres la puntuación PASE puede estar en el intervalo de 27.5-35; en particular, para los hombres, la puntuación PASE puede estar en el intervalo de 30-35.

55 El Índice de Katz de Independencia en las ADL, comúnmente denominado como ADL Katz, es el instrumento más apropiado para evaluar el estado funcional como una medida de la capacidad del cliente para realizar actividades de la vida cotidiana de manera independiente. Los clínicos usan típicamente la herramienta para detectar problemas en la realización de actividades de la vida cotidiana y para planificar la atención en consecuencia. El Índice clasifica la adecuación del rendimiento en las seis funciones de bañarse, vestirse, ir al

baño, transferir, continencia y alimentación. Los clientes se puntúan sí/no independientemente en cada una de las seis funciones. Una puntuación de 6 indica función completa, 4 indica deterioro moderado y 2 o menos indica deterioro funcional grave, ver 'M. Wallace y otros 'Try This: Best Practices in Nursing Care to Older Adults, Número 2, revisado 2007, del Hartford Institute for Geriatric Nursing, Universidad de Nueva York, College of Nursing' (http://consultgerirn.org/uploads/File/trythis/try_this_2.pdf).

La capacidad de realizar una actividad de la vida cotidiana puede seleccionarse en particular del grupo de capacidades para realizar tareas domésticas ligeras (sacudir, lavar platos), tareas domésticas pesadas (lavar ventanas, lavar pisos), número de tramos de escaleras, compras, número de veces que uno se levanta de su silla, horas sentado en una silla durante el día, jardinería al aire libre, actividades deportivas, actividades laborales remuneradas.

En el uso no médico de acuerdo con la invención, los componentes se administran al humano como parte de una composición nutricional, preferentemente proporcionando una nutrición completa.

Composición de acuerdo con la invención

Una composición de acuerdo con la invención es una composición nutricional como se define en las reivindicaciones. Cuando se hace referencia a la composición nutricional, se entiende que tal composición tiene un efecto o beneficio nutricional y médico, es decir, la composición comprende macronutrientes que proporcionan una fuente sustancial de energía, además de los componentes activos, en particular materia proteica, grasa, distintos del componente (ii) y carbohidratos digeribles. Preferentemente comprende componentes de grado alimenticio, que lo hacen adecuado para la ingestión oral o la administración enteral segura. Los componentes también pueden disolverse en una matriz que lo hace adecuado para la administración parenteral. Una composición farmacéutica, por otro lado, se entiende que tal composición solo tiene un efecto o beneficio médico, es decir, la composición no comprende esencialmente ingredientes que proporcionen una fuente sustancial de energía, aparte de los componentes activos.

La composición de acuerdo con la invención puede tener cualquier forma o condición física. Preferentemente, es una composición estéril o una composición que comprende una población de microorganismos definida, como un producto lácteo, por ejemplo, que se fermenta bajo condiciones controladas o un producto seco al que se han añadido probióticos. Un ejemplo de tal producto fermentado es un yogur. La composición de acuerdo con la invención puede ser sólida, semisólida o una bebida. Tales formas se han descrito ampliamente en la técnica anterior. Preferentemente es una bebida, aunque para los mamíferos que experimentan disfagia, se prefiere un producto de alta viscosidad o una forma semisólida.

La composición de acuerdo con la invención también puede ser un kit de partes que comprende los componentes de acuerdo con la invención, envasados para la administración simultánea o secuencial a una persona que lo necesite. Por lo tanto, cada componente puede envasarse por separado, o algunos pueden envasarse juntos, por ejemplo, en una bolsa, botella, etc.

La composición de acuerdo con la invención es preferentemente una composición que cumple con los criterios establecidos por las regulaciones vigentes para los alimentos para fines médicos especiales o de un alimento médico. Estas regulaciones son distribuidas por la Administración de Drogas y Alimentos o como directivas de la Unión Europea o por autoridades reconocidas en otras jurisdicciones. En particular, la composición de acuerdo con la invención proporciona los nutrientes y las cantidades requeridas por el mamífero debido al estado de enfermedad específico del mamífero. Estas cantidades de los componentes activos no se pueden consumir mediante adaptación de la dieta normal.

En una realización, la composición de acuerdo con la invención está destinada a mejorar terapéuticamente uno o más de peso corporal, índice de masa corporal, peso corporal magro, masa muscular, fuerza muscular o función muscular. Esta mejora puede ocurrir en ancianos, en particular ancianos frágiles. La composición de acuerdo con la invención puede usarse adecuadamente en el manejo nutricional de individuos que padecen síntomas de fragilidad o el manejo terapéutico de la fragilidad (o prefragilidad), al proporcionar una cierta cantidad de los componentes activos por día, y preferentemente por período de aproximadamente 4 horas.

Una cantidad diaria como se describe en la presente descripción significa en particular una cantidad en una unidad de dosificación diaria proporcionada por la combinación de la invención. Tal unidad de dosificación diaria puede ser una dosis única, pero también puede dividirse en dos o tres, o incluso más porciones diarias. Si la combinación, de acuerdo con una realización preferida, está destinada a la administración como una unidad única, las cantidades diarias como se describe en la presente descripción son preferentemente las cantidades presentes en la unidad de combinación (preferentemente envasada).

Se ha encontrado que la administración de al menos dos componentes seleccionados del grupo de (i) un equivalente de nucleósido, (ii) un ácido graso poliinsaturado ω -3 seleccionado del grupo de DHA, DPA y EPA, (iii) una vitamina B seleccionada del grupo de vitamina B6, B11 y B12, (iv) un fosfolípido, (v) un antioxidante seleccionado preferentemente del grupo de vitamina C y vitamina E y (vi) una colina, con la condición de que al menos el componente (i) o (iii) esté presente, es adecuado para su uso en la prevención o tratamiento de la

fragilidad en un mamífero, en un aspecto junto con o como parte de una dieta que proporciona fuentes de energía (carbohidratos, proteínas, grasas), en comparación con la misma dieta isocalórica sin dicha combinación. Por lo tanto, se concluye que tal composición es efectiva, sin necesidad de un aumento en la ingestión calórica. En consecuencia, el efecto de dicha combinación sobre el aumento de uno o más de peso corporal, índice de masa corporal o peso corporal magro no se atribuye a un aumento en la ingestión calórica.

(i) Equivalente de nucleósido

La composición de acuerdo con la invención comprende uridina y/o monofosfato de uridina. Como se usa en la presente descripción, los nucleósidos incluyen nucleósidos como tales, desoxinucleósidos como tales y equivalentes de nucleósidos como tales o desoxinucleósidos como tales. Por lo tanto, cuando se refiere a un nucleósido, este término pretende incluir el desoxinucleósido correspondiente.

Los equivalentes en particular son compuestos que comprenden una nucleobase, tal como mononucleótidos (mono-, di- o trifosfatos de nucleósidos), oligonucleótidos, polinucleótidos, nucleobases y derivados aceptables fisiológicamente de estos que pueden convertirse en el nucleósido como tal o un nucleótido como tal in vivo. Los ejemplos de tales derivados incluyen varios ésteres. El documento núm. WO 2002/088159 (Trommsdorff GmbH) se refiere a ésteres de uridina. Tales equivalentes son capaces de aumentar los niveles endógenos de las formas activas de nucleósidos en los tejidos corporales como la sangre, el hígado y el cerebro. También se pueden incluir adecuadamente compuestos sintéticos como fuente de nucleósidos, por ejemplo, derivados acilados de los nucleósidos, por ejemplo, triacetil-uridina.

La composición de acuerdo con la invención comprende uridina o monofosfato de uridina. La composición puede comprender además un nucleósido de pirimidina o equivalente del mismo, tal como citidina o equivalente del mismo. La composición puede comprender un equivalente de uridina seleccionado del grupo que consiste en uridina (es decir, ribosil uracilo), desoxiuridina (desoxirribosil uracilo), fosfatos de uridina (UMP, dUMP, UDP, UTP), uracilo de base nuclear y derivados de uridina acilados. Preferentemente, la composición según la invención comprende monofosfato de uridina (UMP). La composición puede comprender además difosfato de uridina (UDP) y trifosfato de uridina (UTP). Lo más preferentemente, la composición según la invención comprende UMP, ya que el cuerpo absorbe el UMP de manera más eficiente después de la administración oral. Por lo tanto, la inclusión de UMP en la composición según la invención permite una alta eficacia a la dosis más baja, la administración de un volumen bajo al sujeto o ambas. Los derivados de uridina como el UDP, que se forma fácilmente a partir del UMP dietético, también parecen ser importantes, en particular para el transporte de glicoproteínas y glicolípidos dentro de la célula y su disponibilidad en el citosol y la membrana plasmática.

Preferentemente, al menos el 20 % en peso de la uridina en la composición de acuerdo con la invención se proporciona por UMP, con la máxima preferencia al menos el 50 % en peso, con la máxima preferencia al menos el 90 % en peso.

Preferentemente, el uso presente comprende la administración diaria de uridina o UMP en una dosificación diaria de 0.08 a 3 g por día, preferentemente 0.1 a 2 g por día, con mayor preferencia 0.12 a 1 g por día.

Preferentemente, el uso presente comprende la administración diaria de UMP en una dosificación diaria de 1.3 a 37.5 mg de UMP por kilogramo de peso corporal del sujeto a tratar. Las dosificaciones requeridas de los equivalentes de uridina en base al peso pueden calcularse a partir de la dosificación diaria de UMP tomando cantidades equimolares mediante el uso del peso molecular del equivalente y de UMP, siendo este último 324 Dalton. La dosificación diaria de equivalentes es preferentemente de 3 a 115 μmol por kg de peso corporal por día, preferentemente de 5 a 35 μmol por kg de peso corporal por día, o de 0.25 a 9 mmol, preferentemente de 0.3 a 6, con la máxima preferencia de 0.45 a 2.8 mmol por día.

Preferentemente, el uso actual comprende la administración diaria de una combinación que comprende uridina o un equivalente de la misma en una cantidad de 0.06 a 2.4 g UMP por 100 ml de composición líquida, preferentemente 0.08 a 1.6 g UMP por 100 ml de composición líquida, con mayor preferencia 0.12 a 0.8 g por 100 ml de composición líquida. Alternativamente, la dosis óptima para uridina monofosfato por 100 g de materia seca es de 0.18 a 7.2 g, preferentemente de 0.24 a 5.4 y con mayor preferencia de 0.36 a 2.4 g.

Como citidina adecuada, la citidina equivalente se puede usar, por ejemplo, como base libre o como sal, como un éster, como un derivado de fosfato, como CMP, CDP o CTP, como citosina y como derivado de colina, por ejemplo, como citicolina. Sin embargo, cuando se incluyen simultáneamente un equivalente de uridina y un equivalente de citidina en la composición de acuerdo con la invención, se prefiere que la relación en peso de la suma de uridina y sus equivalentes a la suma de citidina y sus equivalentes sea mayor que 1.0, con mayor preferencia al menos 2.0, con la máxima preferencia más de 5.0. Aunque la citidina es un precursor de la uridina, es más eficiente y efectivo incluir la uridina en la composición de acuerdo con la invención, porque atraviesa más fácilmente la barrera hematoencefálica.

En algunas realizaciones de la invención, las fuentes útiles de nucleósidos incluyen extractos de material vegetal, animal, bacteriano, de algas o de levadura, por ejemplo, en una composición de acuerdo con la invención para individuos que no padecen una enfermedad renal. Los ejemplos de tales extractos incluyen

extractos acuosos tratados con calor de levadura de panadería o levadura de cerveza. En una realización preferida adicional, la composición de acuerdo con la invención preferentemente no contiene altas cantidades de otros nucleótidos. Por lo tanto, preferentemente la relación en peso suma de uridina y equivalentes de la misma a adenosina o sus equivalentes en la composición de acuerdo con la invención es inferior a 0.1, con mayor preferencia inferior a 0.01, con la máxima preferencia 0. Preferentemente, la relación en peso de la suma de la cantidad de uridina y sus equivalentes a la cantidad de guanosina o sus equivalentes en la composición de acuerdo con la invención es inferior a 0.1, con mayor preferencia inferior a 0.01, con la máxima preferencia 0. Preferentemente, la relación en peso de la suma de uridina y los equivalentes de la misma a inosina en la composición de acuerdo con la invención está por debajo de 0.1, con mayor preferencia por debajo de 0.01, con la máxima preferencia 0.

(ii) ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (ω -3 PUFA)

La composición de acuerdo con la invención comprende un ácido graso poliinsaturado de cadena larga ω -3 (LCPUFA) seleccionado del grupo de ácido docosahexaenoico (22:6 ω -3; DHA), y ácido eicosapentaenoico (20:5 ω -3; EPA). Las fuentes útiles incluyen aceite de pescado, aceite de algas, lípidos de huevos y organismos genéticamente modificados.

Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención comprende al menos DHA, preferentemente DHA y EPA. Los inventores reconocieron que solo una parte del DHA incorporado en el cerebro se origina a partir de DHA ingerido por vía oral. Una parte importante del DHA incorporado en el cerebro se deriva de la conversión de DPA a DHA en el cerebro. En un aspecto adicional, la composición de acuerdo con la invención contiene preferentemente una cantidad significativa de EPA. El EPA se convierte en DPA (ω -3), lo que aumenta la conversión subsecuente de DPA (ω -3) a DHA en el cerebro. Por lo tanto, la composición de acuerdo con la invención también contiene preferentemente una cantidad significativa de EPA, para estimular aún más la formación de DHA in vivo.

Los ω -3 PUFA, en particular los LCPUFA, más en particular DHA, DPA y EPA, pueden proporcionarse en cualquier forma, tal como, pero no limitados a, triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos libres o sus sales o ésteres, fosfolípidos, lisofosfolípidos, éteres de glicerol, lipoproteínas, ceramidas, glicolípidos o sus combinaciones. Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención comprende al menos DHA en forma de triglicérido.

Preferentemente, el método presente comprende la administración diaria de 200 a 5000 mg, con mayor preferencia 400 a 3000 mg, con la máxima preferencia 800 a 2500 mg de la suma de DHA y EPA. La proporción de (DHA+EPA) con respecto a la cantidad total de ácidos grasos en la combinación es preferentemente del 5 al 50% en peso, con mayor preferencia del 10 al 45% en peso, con la máxima preferencia del 15 al 40% en peso. Preferentemente, el método presente comprende la administración diaria de 100 a 4000 mg, con mayor preferencia 120 a 1800 mg de DHA.

Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención comprende 1 a 40 % en peso de DHA basado en la cantidad total de ácidos grasos, preferentemente 3 a 36 % en peso de DHA basado en la cantidad total de ácidos grasos, con mayor preferencia 10 a 30 % en peso de DHA basado en la cantidad total de ácidos grasos en la composición de acuerdo con la invención. La composición de acuerdo con la invención comprende preferentemente 0.5 a 20 % en peso de EPA basado en la cantidad total de ácidos grasos, preferentemente 2 a 10 % en peso de EPA basado en la cantidad total de ácidos grasos, con mayor preferencia 5 al 10% en peso basado en EPA en ácidos grasos totales. La relación en peso de DHA a la suma de EPA y DPA es preferentemente mayor que 1.0, con mayor preferencia 1.2 a 10, con mayor preferencia 2 a 8. Las proporciones y cantidades mencionadas anteriormente tienen en cuenta y optimizan varios aspectos, incluido el sabor (los niveles demasiado altos de LC-PUFA reducen el sabor, lo que resulta en un cumplimiento reducido), el equilibrio entre el DHA y los precursores del mismo para garantizar una eficacia óptima en relación con la dosificación máxima y posibilidad de formulaciones del producto tal como forma líquida, barra o cápsula.

En una realización, la composición de acuerdo con la invención contiene una baja cantidad de ácido araquidónico (AA; 20:4 ω -6). Se cree que el ácido araquidónico contrarresta los efectos de la composición de acuerdo con la invención. Los sujetos presentes normalmente ingieren suficiente AA, o precursores del mismo, y una dosificación diaria en exceso puede estimular respuestas inflamatorias, al inhibir las actividades diarias. Preferentemente, la relación en peso DHA/AA en la composición de acuerdo con la invención es al menos 5, preferentemente al menos 10, con mayor preferencia al menos 15, hasta por ejemplo 100. Preferentemente, la relación en peso EPA/AA es al menos 2. El presente método comprende preferentemente la administración de una composición que comprende menos del 5% en peso de AA basado en la cantidad total de ácidos grasos, con mayor preferencia por debajo del 2.5 % en peso. La relación en peso ω -6/ ω -3 de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga con al menos 20 átomos de carbono en la composición de acuerdo con la invención está ventajosamente por debajo de 0.5, preferentemente por debajo de 0.2. Si los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga con 18 átomos de carbono también se incluyen en la relación, la relación en peso preferida de ω -6/ ω -3 es de 0.05 a 1, con mayor preferencia de 0.1 a 0.6, con la máxima preferencia de 0.15 a 0.4.

(iii) Vitamina B

La composición de acuerdo con la invención comprende al menos una vitamina B seleccionada del grupo de vitamina B6, vitamina B9 y vitamina B12. La vitamina B6 incluye piridoxina, piridoxal, piridoxamina y sales de piridoxina, por ejemplo, la sal hidrocloreto o fosfato. La vitamina B9 también se conoce como ácido fólico o folato. La vitamina B12 también se conoce como cobalaminas.

En particular, se han logrado buenos resultados con una combinación que comprende vitamina B6, vitamina B12 y vitamina B9. Ventajosamente, se incluyen la vitamina B12 y la vitamina B9 porque los bajos niveles plasmáticos de B12 o vitamina B9 son un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Se debe señalar que una o más vitaminas de la familia de la vitamina B pueden estar presentes en una composición (para uso) de acuerdo con la invención, que no forman parte de los componentes activos mencionados en '(iii) vitamina B' para usar de acuerdo con la invención. Tales otras vitaminas B incluyen en particular vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina o niacinamida), vitamina B5 (ácido pantoténico), y vitamina B7 (biotina).

La vitamina B se administrará en una dosis efectiva, que depende del tipo de vitamina B usada. Como una regla general, se puede elegir una dosis mínima o máxima adecuada basada en las recomendaciones dietéticas conocidas, por ejemplo, como se recomienda por el Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU. o por el Comité Científico de Alimentos (un comité científico de la UE), la información descrita en esta descripción y, opcionalmente, una cantidad limitada de pruebas de rutina. Una dosis mínima puede basarse en el requerimiento promedio estimado (EAR), aunque una dosis más baja ya puede ser efectiva. Una dosis máxima generalmente no excede los niveles de ingestión superior tolerable (UL), como se recomienda por la IOM.

Si está presente en la composición nutricional de acuerdo con la invención, la vitamina B6 generalmente está presente en una cantidad para proporcionar una dosificación diaria en el intervalo de 0.5 a 100 mg, en particular en el intervalo de 0.75 a 25 mg, más en particular en el intervalo de 0.9 a 5 mg. Si está presente en la composición nutricional de acuerdo con la invención, la vitamina B12 generalmente está presente en una cantidad para proporcionar una dosificación diaria en el intervalo de 0.5 a 1000 µg, en particular en el intervalo de 1 a 100 µg, más en particular en el intervalo de 1.5 a 10. Si está presente en la composición nutricional o de acuerdo con la invención, la vitamina B9 generalmente está presente en una cantidad para proporcionar una dosificación diaria en el intervalo de 50 a 5000 µg, en particular en el intervalo de 150 a 1000 µg, más en particular en el intervalo de 200 a 1000 µg.

En una realización preferida de la invención, los componentes activos se incluyen en una bebida, preferentemente que tiene un volumen de aproximadamente 125 ml, o en una realización preferida alternativa en un producto que tiene un contenido de masa seca de aproximadamente 30 g, por envase cada uno de ellos para el consumo una vez al día. Esto significa que las cantidades por dosis diaria como se mencionó anteriormente pueden recalcularse a una concentración por mililitro, al dividir el valor mencionado anteriormente por 125, o a una concentración por g de masa seca del producto al dividir por 30.

Esta forma de cálculo también se aplica a los otros componentes activos (i) a (vi) en la composición de acuerdo con la invención cuando se describe una dosis deseada por dosis diaria.

(iv) Fosfolípidos

La composición de acuerdo con la invención comprende un fosfolípido como se define en las reivindicaciones. Como se usa en la presente descripción, el término fosfolípido incluye lisofosfolípidos, fosfolípidos desacilados y glicerosfosfolípidos. Se prefiere incluir un fosfolípido que sea capaz de aumentar la formación de quilomicrones en ancianos después de la administración de lípidos triglicéridos y pueda proporcionar ácidos grasos útiles. En particular, el fosfolípido se selecciona del grupo de fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS), ácido fosfatídico (fosfatidato), fosfoinosítidos (tales como fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol fosfato, fosfatidilinositol bifosfato, fosfatidilinositol trifosfato) y esfingomiélna, como se define en las reivindicaciones. En particular, la combinación de acuerdo con la invención comprende al menos dos fosfolípidos diferentes seleccionados del grupo que consiste en fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina con la condición de que la composición comprende fosfatidilcolina. Preferentemente, la combinación de acuerdo con la invención comprende fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina. Se han logrado buenos resultados con una combinación de fosfatidilcolina (PC) y fosfatidilserina (PS), preferentemente en una relación en peso de 3:1.

Por ejemplo, la lecitina puede usarse como fuente para los fosfolípidos. Opcionalmente, los fosfolípidos se fortifican con uno o más fosfolípidos, tal como una ceramida, un esfingolípido o un fosfolípido específico, tal como una fosfatidilcolina.

El fosfolípido se administrará en una dosis efectiva. Por lo general, la dosificación diaria total de fosfolípidos está en el intervalo de 50 a 5000 mg, en particular en el intervalo de 100 a 2000 mg, más en particular en el intervalo de 150 a 1200 mg.

5 La inclusión de fosfolípidos mejora además beneficiosamente la función de la membrana, lo que permite de esta manera un mejor funcionamiento de las diferentes partes del cerebro que pueden verse afectadas en sujetos prodrómicos. Además, los fosfolípidos mejoran la estabilidad y la vida útil de la composición de acuerdo con la invención. Los fosfolípidos permiten además la fabricación de composiciones apetecibles. Además, los fosfolípidos son una fuente de colina y evitan la disminución de los niveles plasmáticos de colina después del ejercicio. La colina es necesaria para la formación de acetilcolina, un neurotransmisor involucrado en el aprendizaje y la memoria y en la activación de los músculos. Estas ventajas ya se logran a niveles relativamente bajos de fosfolípidos.

(v) Antioxidante

15 La composición de acuerdo con la invención comprende un antioxidante seleccionado del grupo de vitamina C, vitamina E y selenio. La vitamina C puede estar presente como ácido libre (ácido ascórbico) o como una sal, por ejemplo, ascorbato de sodio o ascorbato de potasio. Las fuentes adecuadas de vitamina E incluyen (alfa)tocoferol y tocotrienol. Las fuentes adecuadas de selenio incluyen selenato y selenito.

20 El antioxidante se administrará en una dosis efectiva. Como una regla general, se puede elegir una dosis mínima o máxima adecuada basada en las recomendaciones dietéticas conocidas, por ejemplo, como se recomienda por el Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU. o por el Comité Científico de Alimentos (un comité científico de la UE), la información descrita en esta descripción y, opcionalmente, una cantidad limitada de pruebas de rutina. Una dosis mínima puede basarse en el requerimiento promedio estimado (EAR), aunque una dosis más baja ya puede ser efectiva. Una dosis máxima generalmente no excede los niveles de ingestión superior tolerable (UL), como se recomienda por la IOM. Si está presente en la combinación, la vitamina C generalmente está presente en una cantidad para proporcionar una dosificación diaria en el intervalo de 20 a 1200 mg, en particular en el intervalo de 30 a 400 mg, más en particular en el intervalo de 35 a 120 mg. Si está presente en la composición nutricional de acuerdo con la invención, la vitamina E generalmente está presente en una cantidad para proporcionar una dosificación diaria en el intervalo de 8 a 200 mg, en particular en el intervalo de 20 a 140 mg, más en particular en el intervalo de 35 a 100 mg.

30 Si está presente en la composición nutricional de acuerdo con la invención, el selenio generalmente está presente en una cantidad para proporcionar una dosificación diaria en el intervalo de 40 a 400 µg, en particular en el intervalo de 50 a 200 µg, más en particular en el intervalo de 55 a 80 µg.

Opcionalmente, pueden estar presentes uno o más antioxidantes que no sean (v) el antioxidante seleccionado del grupo de vitamina C, vitamina E y selenio.

35 (vi) Colina

40 La composición nutricional de acuerdo con la invención comprende una colina. La colina se refiere a las diversas sales de amonio cuaternarias que contienen el catión N,N,N-trimetiletanolamonio. Más específicamente, la colina se selecciona del grupo del catión colina, sales o ésteres de colina, tales como cloruro de colina, bitartrato de colina, estearato de colina, o similares, o compuestos que se disocian en colina, tales como alfoscerato de colina, esfingomiélinea, citidinadifosfocolina o citocolina o CDP-colina, acilglicerofosfocolinas, por ejemplo, lecitina, lisolecitina, glicerofosfatidilcolina, y cualquier mezcla de los mismos. Se prefiere incluir una sal de colina o alfoscerato de colina en la composición de acuerdo con la invención.

45 En particular, la colina se debe administrar en una cantidad para proporcionar una dosis diaria de 100 a 4000 mg, más en particular de 200 a 2000 mg.

Además, la composición nutricional de acuerdo con la invención puede comprender uno o más micronutrientes adicionales, por ejemplo uno o más micronutrientes seleccionados del grupo de vitaminas, minerales y oligoelementos, taurina e inositol.

Contenido proteico y energético

50 La composición, preferentemente la composición nutricional de acuerdo con la invención, permite la mejora del BMI, o LBM, o fragilidad, sin exigir el consumo de grandes cantidades de proteína o energía adicional. En realidad, la cantidad de energía en la composición de acuerdo con la invención puede permanecer limitada a un valor de menos de 400 kcal (1680 kJ), preferentemente menos de 280 kcal (1178 kJ) o con mayor preferencia menos de 210 kcal (882 kJ), todos expresados por dosis diaria para un humano adulto. La cantidad de energía no es necesaria para crear el efecto (como se puede concluir del experimento, que tiene un control isocalórico), sino que simplemente es el resultado de incorporar los componentes activos en un producto

alimenticio de tamaño pequeño, que se usa por tanto como un vehículo. En un aspecto, los componentes (i) a (v) se incluyen en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que tiene un contenido energético por unidad de porción de menos de 130 kcal (546 kJ) o preferentemente menos de 80 kcal (336 kJ).

5 En una realización, la cantidad de componentes activos (definidos como componentes (i) a (v)), que se necesita para lograr el efecto sobre el BMI, etc., proporciona más del 50 %, preferentemente más del 58 %, con la máxima preferencia 62 a 88 % de la cantidad total de calorías de la composición como se reivindica. Para el cálculo de la energía, los inventores usan 9 kcal (37.8 kJ) por g de lípidos o fosfolípidos, cero kilojoule por g de nucleósidos, vitaminas y un equivalente de colina, 4 kcal (16.8 kJ) por g de proteína y carbohidrato digerible y 2 kcal (8.4 kJ) por g de fibra.

10 La cantidad de proteína en la composición de acuerdo con la invención, puede permanecer relativamente baja, lo que puede tener ventajas importantes para la mayor parte de los individuos que padecen de pérdida de peso o síntomas de fragilidad. En particular, se prefiere que la composición de acuerdo con la invención no afecte los patrones normales de alimentación, permita la fabricación de un producto apetecible y no induzca acidez estomacal o incomodidad gastrointestinal después del consumo del mismo. La composición de acuerdo con la
15 invención parece efectiva, también cuando la concentración de proteína en la composición de acuerdo con la invención permanece por debajo de 11 g por 100 ml y preferentemente por debajo de 9, con mayor preferencia de 3 a 8.4 g, y con la máxima preferencia 5.2 a 8.2 g por 100 ml de la composición de acuerdo con la invención.

20 Para los concentrados, productos semisecos y secos, es más conveniente expresar la concentración de proteínas en base a gramo de materia seca. La cantidad de proteína es en estos casos usualmente menor de 400 mg, preferentemente menor de 360 mg, con mayor preferencia 100-340, con la máxima preferencia 150 a 330 mg por g de materia seca. Las proteínas simples pueden usarse en estas cantidades como proteína de la leche. Estas características técnicas de la composición de acuerdo con la invención dan como resultado un buen cumplimiento del protocolo de alimentación con tal composición de acuerdo con la invención y en muy poca adaptación de la dieta normal después de la composición de acuerdo con la invención a la invención se
25 han consumido de acuerdo con su uso recomendado.

30 Para evitar un efecto de saciedad no deseado, especialmente en ancianos, la cantidad de caseinatos preferentemente es 4.5 % en peso o % en volumen o menos para la fórmula líquida, y con mayor preferencia 0.5 a 4.0 % en peso o % en volumen o con la máxima preferencia 0.8 a 3.3 % en peso o % en volumen. Por lo tanto, pero también por razones de eficacia, se prefiere incluir un no caseinato en la composición de acuerdo con la invención, que se elabora a continuación.

35 El efecto de los componentes activos (combinaciones específicas de nucleósidos, LC-PUFA, fosfolípidos, vitaminas y un equivalente de colina) permite la eficacia mediante la administración de una composición nutricional de acuerdo con la invención con la cantidad mínima de volumen de alimentos, por ejemplo, menos de 150 ml por unidad de porción, lo que también es importante porque los ancianos, y especialmente los ancianos frágiles, experimentan saciedad mucho más temprano cuando consumen alimentos. En una realización de la invención, los activos se proporcionan al consumidor, en una unidad de porción lista para usar que proporciona 15 a 160 g de la composición efectiva de acuerdo con la invención.

40 Se ha sugerido anteriormente que la proteína adicional de calidad específica podría mejorar la LBM o aumentar el peso corporal en los ancianos. El enfoque en los artículos más relevantes en este campo está en la cantidad de proteína (que preferentemente debería ser más de unas pocas docenas de g de proteína adicional por dosis diaria), la inclusión de L-leucina o la inclusión de una gran porción de aminoácidos esenciales en la cantidad de proteína, por ejemplo, más de 15 g de aminoácidos cristalinos puros. Cumplir con tal dieta puede ser muy exigente para muchos ancianos frágiles, también porque el sabor de los aminoácidos libres a menudo se considera ofensivo o porque el consumo de cantidades tan grandes de proteínas tiene un impacto significativo
45 en el consumo de una dieta regular.

Por lo tanto, la divulgación proporciona una solución para el problema de que se debe administrar una cantidad no deseada de proteína adicional para fines anabólicos, es decir, la mejora en el BMI de los ancianos y esto aumenta la mejora de la función cerebral como se observa en los ancianos frágiles al consumir la combinación como se define en las reivindicaciones.

50 La cantidad de proteína comprende preferentemente una proteína que no es caseinato para apoyar un efecto de la composición de acuerdo con la invención sobre el BMI en ancianos frágiles. En particular, proteína de suero de la leche específica relativamente baja en fósforo, proteínas de pescado, en particular proteína de bacalao, o una proteína derivada de huevos y proteínas derivadas de vegetales, como papa, soja, guisantes, frijoles, lupino, quinoa y amaranto, parecen adecuadas. Las proteínas pueden estar intactas, tratadas térmicamente o no desnaturalizadas, o parcialmente hidrolizadas. La hidrólisis de la proteína intacta tiene como
55 objetivo mejorar su solubilidad, pero el grado de hidrólisis debe mantenerse al mínimo, preferentemente a un grado de hidrólisis entre 2 y 12, para mantener buenas propiedades organolépticas de la composición lista para usar de acuerdo con la invención. En una realización preferida, la cantidad de proteína no láctea es más del 21

% en peso, con mayor preferencia más del 25 % en peso, con la máxima preferencia más del 42 % en peso, en particular más del 51 % en peso de la cantidad de proteína.

5 Las proteínas de suero de la leche adecuadas incluyen aquellas que tienen un contenido de fósforo menor a 400 mg/l cuando se disuelven 100 g de la proteína en un litro de agua. Preferentemente, este contenido de fósforo es 70 a 340 mg/l. La cantidad de proteína puede calcularse a partir de la etiqueta del producto o, cuando esto es imposible o no se justifica midiendo el nitrógeno de Kjeldahl por un método aceptado como se prefiere en la técnica anterior para la matriz específica, y multiplicándolo por 6.25 para mezclas de proteínas y péptidos.

10 Si se incluyen proteínas lácteas, se prefiere incluir una proteína de suero de la leche. Tal proteína se enriquece preferentemente en albúmina sérica o alfa lactoalbúmina. Tal cantidad de proteína láctea también comprende preferentemente una lactoferrina. La concentración de alfa lactoalbúmina como fracción de todas las proteínas de suero de la leche es preferentemente más del 25 % en peso, la de la albúmina sérica del 5 al 12 % en peso. La concentración de lactoferrina está preferentemente en el intervalo de 0.25 a 3 % en peso, preferentemente de 0.29 a 1.4 % en peso, con mayor preferencia de 0.34 a 1.2 % en peso de la cantidad de proteína.

15 En los casos donde los ácidos grasos comprenden tantos ácidos grasos omega 3 que la relación de las cantidades en peso de omega 3 a omega 6 excede de 5, la cantidad de proteína de suero de la leche es preferentemente menos del 50 % en peso de la cantidad de proteína, para mantener el carácter saciante de la composición de acuerdo con la invención lo más bajo posible, mientras se mantiene la eficacia de la composición de acuerdo con la invención.

20 También es útil incluir aminoácidos no esenciales o sus sales o ésteres. Los ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen serina y ácido aspártico. Estos aminoácidos pueden administrarse como isómero L o como una mezcla racémica de isómeros L y D del aminoácido particular. La cantidad de aspartato más asparagina en la composición de acuerdo con la invención es preferentemente más de 8.4, con mayor preferencia de 9.0 a 16, con la máxima preferencia de 9.5 a 15 g por 100 g de aminoácidos en la composición de acuerdo con la invención. La cantidad de serina en la composición lista para usar de acuerdo con la invención es preferentemente más de 4.1 g por 100 g de aminoácidos. Se cree que la presencia de estos dos aminoácidos en la fórmula es al menos parcialmente responsable del carácter anabólico de la fórmula y de la eficacia observada en el tratamiento de los síntomas de la fragilidad. El aumento de las concentraciones a las cantidades indicadas en la realización preferida aumenta su efecto. En cuanto a esto, el efecto sobre los síntomas neurológicos en los ancianos con bajo BMI incluye el efecto sobre el estado de ánimo deprimido, la resistencia y las actividades de la vida cotidiana. Los inventores creen que un efecto sobre las vías metabólicas es responsable de esto, en particular un efecto sobre el metabolismo de la glucosa y la expresión génica y no la cantidad de calorías o la cantidad de proteína que proporciona la composición de acuerdo con la invención.

35 Los tipos y cantidades de proteína seleccionados parecen tener una ventaja inesperada en la administración a largo plazo a personas que experimentan fragilidad o bajo peso corporal, especialmente en la población de edad avanzada, que logra mejores resultados al aumentar el BMI, la masa corporal magra o el peso corporal y la función muscular, la fuerza muscular y masa muscular, que la mayoría de las fórmulas a base de proteínas lácteas altas en proteínas, fortificadas con aminoácidos esenciales y demostraron menos efectos adversos en personas sensibles.

40 Es importante que en una realización preferida, la cantidad de proteína contribuya a un mejor funcionamiento del metabolismo para apoyar el mantenimiento del BMI y la masa corporal magra, y otros síntomas de fragilidad, como el agotamiento y la fatiga y la función neurológica. Por lo tanto, la proteína comprende preferentemente una proteína de suero de la leche y con mayor preferencia una proteína de suero de la leche y una proteína vegetal.

45 En una realización preferida, el valor osmótico de la composición de acuerdo con la invención es lo más bajo posible, para facilitar el vaciado del estómago. En una realización preferida, la composición de acuerdo con la invención demuestra una osmolalidad por debajo de 450 mEq/l.

50 Además, la fuerza del tampón de la composición de acuerdo con la invención es preferentemente baja, para lograr una digestión y transferencia intestinal rápidas de la composición de acuerdo con la invención después del consumo. Esto se hace mediante el uso de las cantidades y tipos de proteínas como se indicó anteriormente y evitando el uso de altas cargas de sal, en particular de citratos y fosfatos. La cantidad de fósforo en la composición de acuerdo con la invención es preferentemente menos de 150 mg, con mayor preferencia de 20 a 110 mg, con la máxima preferencia de 50 a 72 mg por 100 ml. En una realización, los nucleótidos en la composición de acuerdo con la invención, como un fosfato de uridina o fosfato de citidina, se reemplazan por su base. En una realización preferida, la composición de acuerdo con la invención comprende una nucleobase y un nucleósido o nucleótido. En una realización preferida, la relación de la cantidad en peso de nucleobase a la suma de los nucleósidos y nucleótidos correspondientes es más de 0.06, preferentemente de 0.2 a 0.9.

La cantidad de ácidos orgánicos, como los citratos, es preferentemente menor que 2, con mayor preferencia menor que 1.2 % en peso, con la máxima preferencia de 0.1 a 0.9 % en peso de la cantidad de carbohidratos

digeribles. Estas características son en particular relevantes cuando los ancianos padecen de aclorhidria diagnosticada. Este es un problema importante en ancianos y en particular en ancianos institucionalizados o los ancianos que tienen un BMI inferior a 23.5 kg/m² o los ancianos frágiles.

- 5 En una realización preferida, la composición de acuerdo con la invención es una fórmula líquida que tiene una viscosidad de menos de 60, con mayor preferencia de 2 a 30 mPa.s, medida a 20 grados °C. Como se usa en la presente descripción, la viscosidad es la viscosidad que puede medirse mediante el uso de un reómetro Anton Paar Physica MCR301 con un cono CP50-1/PC (diámetro 50 mm, diferencia de 1 ° entre el medio y el exterior) a 20 °C a 100s⁻¹.

Forma de dosificación

- 10 Además, pueden estar presentes uno o más ingredientes adicionales que se usan comúnmente en la técnica anterior, dependiendo de la forma - composición nutricional o farmacéutica - en la que se proporciona la combinación.

- 15 Si la forma de dosificación es una composición nutricional, la composición generalmente comprende al menos un macronutriente para proporcionar un valor energético (adicional) a la composición nutricional. El macronutriente puede seleccionarse adecuadamente del grupo de materia proteica (péptidos, aminoácidos), grasa, que no sea el componente (ii) y carbohidratos digeribles.

- 20 La materia proteica, los lípidos y los carbohidratos adecuados, y las concentraciones adecuadas de los macronutrientes pueden basarse en pautas dietéticas conocidas para productos alimenticios, en particular para productos alimenticios para los ancianos. Las formulaciones adecuadas pueden, por ejemplo, basarse en alimentos clínicos conocidos comercialmente disponibles, o alimentos anunciados para alimentar a personas ancianas o para alimentar a personas que padecen demencia.

Con respecto al lípido, preferentemente están presentes uno o más triglicéridos. Estos pueden seleccionarse de aceites y grasas vegetales y aceites y grasas animales.

- 25 Con respecto a los carbohidratos digeribles, estos pueden seleccionarse en particular de pentosas digeribles, hexosas digeribles oligosacáridos digeribles, por ejemplo, disacáridos digeribles y trisacáridos digeribles. y polisacáridos digeribles (por ejemplo, almidón). Más específicamente, puede elegirse uno o más carbohidratos digeribles seleccionados del grupo de galactosa, manosa, ribosa sacarosa, trehalosa, palatinosa, lactosa, maltodextrina, maltosa, glucosa, fructosa, incluyendo los oligómeros y polímeros de los mismos.

- 30 Opcionalmente, una composición nutricional de acuerdo con la invención comprende uno o más carbohidratos no digeribles (fibras dietéticas) tales como oligosacáridos. Como se usa en la presente descripción, el término oligosacáridos en particular se refiere a sacáridos que comprenden de 3 a 25 unidades de monosacárido por molécula. (El) Los oligosacárido(s) puede(n) en particular seleccionarse del grupo de fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS), transgalactooligosacáridos (TOS), xilooligosacáridos (XOS), oligosacáridos de soja, y similares. Opcionalmente, pueden incorporarse compuestos de mayor peso molecular tales como la inulina, el almidón resistente y similares en la composición de acuerdo con la invención.

Además, la composición nutricional puede comprender un probiótico.

Además, la composición nutricional puede comprender uno o más aditivos usados comúnmente en la tecnología alimentaria, tales como uno o más aditivos seleccionados del grupo de aromatizantes, estabilizantes, conservantes, colorantes, emulsionantes, tampones de pH, etc.

- 40 La composición nutricional para usar de acuerdo con la invención puede ser una composición sólida, una composición semisólida (tal como una pasta o un gel) o una composición líquida, tal como una bebida de un producto alimenticio bebible.

- 45 La composición nutricional de acuerdo con la invención puede destinarse en particular para la administración enteral (por vía oral o por alimentación por sonda). Pueden aplicarse formas alternativas de administración, en particular la administración parenteral. El experto en la técnica será capaz de formular un producto adecuado para la administración parenteral, en particular evitando la inclusión de material proteico no endógeno que pueda inducir una reacción alérgica u otros efectos adversos. La administración puede llevarse a cabo en base a una manera conocida per se para un tipo específico de composición nutricional.

- 50 En particular, la composición nutricional puede seleccionarse del grupo de productos para untar; yogures, natillas, helados, mantequilla y otros productos lácteos; productos sustitutos de lácteos; bebidas, tales como bebidas de frutas; barras de caramelo; galletas, pasteles y otros productos de panadería; y alimentos bebibles.

El valor energético total de la composición puede elegirse dentro de amplios límites y puede variar, por ejemplo, de 0.2 a 4 kcal/g. En particular, el valor energético puede ser al menos 0.4 kcal/g, más en particular al menos 0.8 kcal/g. En particular, el valor energético puede ser 5 kcal/g o menos, más en particular 3 kcal/g o menos.

En caso de que la composición nutricional sea un fluido, usualmente tiene un valor nutricional de al menos 20 kcal/100 ml, preferentemente de al menos 50 kcal/100 ml, en particular de al menos 75 kcal/100 ml o al menos 100 kcal/100 ml. Para una composición fluida, el valor nutricional es usualmente 300 kcal/100 ml o menos, en particular 200 kcal/100 ml o menos, más en particular 150 kcal/100 ml o menos.

- 5 Las formas de dosificación adecuadas, los ingredientes activos, los componentes adicionales que pueden coadministrarse y las formas de administración son como se describe para la composición nutricional o farmacéutica como se describió anteriormente en la presente descripción, las reivindicaciones, o los ejemplos a continuación en la presente descripción.

- 10 La vitamina B, el fosfolípido, el antioxidante y, si está presente, otros ingredientes activos, pueden administrarse bajo la supervisión de un médico especialista o autoadministrarse.

Realización Específica: composición nutricional (*per se*)

- 15 Como se mencionó anteriormente, la invención también se refiere a una composición nutricional tal como se define en las reivindicaciones. Las fuentes preferidas, los compuestos específicos preferidos para cada grupo, las concentraciones, las dosificaciones y otras propiedades del producto pueden ser, en general, como se describió anteriormente en la presente descripción. La composición nutricional de acuerdo con la invención también comprende proteína. Además, los carbohidratos y fibra digeribles generalmente están presentes. Preferentemente, la composición nutricional comprende i-a) el nucleósido uridina y i-b) el nucleótido uridina monofosfato. i-a) Uridina y i-b) uridina monofosfato están presentes preferentemente en una relación peso a peso en el intervalo de 0.2:1 a 0.7:1. La presencia de i-a) uridina y i-b) uridina monofosfato, especialmente en dicha relación, es en particular ventajosa porque proporciona una biodisponibilidad más uniforme después de la administración oral, lo que aumenta el número de respondedores a la composición (usada) de acuerdo con la invención (sujetos que reaccionan positivamente al tratamiento con una composición de acuerdo con la invención), sin ningún efecto adverso inaceptable. Además, el nucleósido uridina puede disminuir la activación de los receptores P2Y en el intestino.

- 25 En una realización preferida, el contenido total de uridina más uridina monofosfato está en el intervalo de 5-30 mg por gramo de peso en seco, con mayor preferencia en el intervalo de 8-20 mg por gramo de peso en seco, en particular en el intervalo de 10-18 mg por gramo de peso en seco.

- 30 El contenido total de uridina más UMP como un porcentaje en peso de los equivalentes de nucleósidos totales es preferentemente más de 28 % en peso, con mayor preferencia 40-100 % en peso, con la máxima preferencia 60-100 % en peso, para obtener un efecto selectivo de la fracción de nucleótidos en el producto de la invención, tal como para evitar desencadenar un efecto no deseado en los enterocitos o el hígado o el sistema nervioso enteral, debido a la activación de receptores, por ejemplo receptores P2X o P2Y, por nucleótidos basados en adenosina o basados en guanosina.

- 35 La relación peso a peso de UMP a GMP (guanosinamonofosfato) preferentemente es más de 10. La relación peso a peso de UMP a UMP (inosina monofosfato) preferentemente es más de 10.

En una realización específica, la composición nutricional de acuerdo con la invención comprende 3-14 mg de EPA por gramo de materia seca, preferentemente 5-10 mg de EPA por gramo de materia seca y 12-56 mg de DHA por gramo de materia seca, preferentemente 2.5-20 mg de DHA por gramo de materia seca. Preferentemente, la suma de DHA y EPA es 5-50 % en peso basado en los ácidos grasos totales.

- 40 Una composición de acuerdo con la invención tiene preferentemente un contenido bajo de ácido araquidónico (AA), si está presente. Se cree que AA tiene un efecto desventajoso sobre el efecto de estos componentes en un uso de acuerdo con la invención. En vista de ello, la relación peso a peso de la suma de DHA+DPA+EPA a AA preferentemente es mayor que 5, en particular 6 o mayor, más en particular 12 o mayor. En una realización particularmente preferida, la relación peso a peso de DHA a AA es mayor de 5. La relación ω -6 PUFA de cadena larga a ω -3 PUFA de cadena larga preferentemente es 0.05 a 1. El término "cadena larga" se usa en la presente descripción para los PUFA que tienen una cadena de carbono de al menos 20 átomos de carbono.

- 50 La relación $\frac{[\text{uridina monofosfato} + \text{uridina}]}{[\text{fosfolípidos}]}$ de una composición nutricional de acuerdo con la invención es 0.15-4, en particular 0.20-2.4, más en particular 0.25-0.71. En particular, se prefiere una relación relativamente baja de $\frac{[\text{uridina monofosfato} + \text{uridina}]}{[\text{fosfolípidos}]}$ en una composición que comprende una proteína. En particular, dicha relación, contribuye a una mejor eficacia con respecto al uso de la invención, en particular con respecto a proporcionar un producto efectivo apetitoso, una disminución de la concentración de uridina y un aumento de la concentración de fosfolípidos, lo que permite un mejor sabor mientras se mantiene la eficacia. Una relación relativamente baja también es ventajosa para mejorar la palatabilidad, especialmente durante la vida útil.

- 55 La composición nutricional de la invención usualmente tiene una densidad de energía de menos de 13 kcal por gramo de materia seca, preferentemente de 3-9.3 kcal por gramo de materia seca, con mayor preferencia de 4.0-7.0 kcal por gramo de materia seca.

ES 3 004 341 T3

- La composición nutricional de acuerdo con la invención comprende fosfatidilcolina (PC). La relación peso a peso de fosfatidilcolina a colina es más de 0.1, preferentemente más de 0.26, en particular 0.30-6, con mayor preferencia 0.36-3. En la presente descripción, la cantidad de colina en gramos debe calcularse como la contribución molar de la colina según lo proporcionan todas las fuentes de colina (cuando se digieren por vía oral y suponen una biodisponibilidad del 100 %, incluida la PC), multiplicada por el peso molecular de la colina (104 g/mol) . En la presente descripción, el peso molecular de PC es 810 gramos/mol. Entonces, por ejemplo, incluir 400 mg de cloruro de colina y 200 mg de fosfatidilcolina y 200 mg de PL que no sean PC daría como resultado una relación en peso de PC a colina de $200 / [(104/139.6) \times 400 + (104/810) \times 200] = 200 / [298 + 25.7] = 0.62$
- 5
- 10 En particular, se prefiere la presencia de PC como fuente de colina, porque se requiere menos PC que el ingrediente de colina equimolar (es decir, el catión N,N,N-trimetiletanolamonio) para obtener las mismas concentraciones de colina en la sangre. Con esto, el contenido de colina (sal) puede reducirse, al tiempo que proporciona una fuente de colina. La ventaja de esto incluye evitar un olor a pescado del producto y/o sujeto tratado con el producto; evitando la irritación de las membranas mucosas en caso de xerostomía.
- 15 El producto nutricional comprende una proteína. El contenido de proteína es preferentemente menos de 400 mg por gramo de materia seca, más, preferentemente 100-340 mg de proteína por gramo de materia seca. Se prefiere un contenido de proteína relativamente bajo para disminuir las consecuencias sobre la ingestión de la dieta. En particular, se desea un contenido de proteína relativamente bajo en vista a que un alto contenido de proteína tiene un efecto saciante, que puede hacer que el sujeto consuma una cantidad insuficiente del producto nutricional. Para mejorar la palatabilidad y/o mejorar la función cerebral. En un producto líquido, el contenido de proteína es preferentemente menor que 11 g/100 ml, con mayor preferencia 5.2-8.2 g/l. En una realización específica, el contenido de proteína es mayor que 7 g/100 ml.
- 20
- 25 En una realización ventajosa, la composición nutricional comprende al menos una proteína de suero de la leche. En un producto líquido, el contenido de proteína láctea (proteína de suero de la leche, caseína, caseinato) preferentemente es menor al 4 % en peso/volumen.
- 30 En una realización ventajosa, la composición nutricional de acuerdo con la invención comprende una proteína seleccionada del grupo de proteínas de pescado (en particular proteína de bacalao), proteína de huevo y proteínas vegetales. Si está presente, el contenido total de proteína no láctea es usualmente mayor que 21 % en peso preferentemente 22-80 % en peso , en particular 25-40 % en peso , basado en el contenido total de proteínas. Las proteínas no lácteas, como las proteínas vegetales, de pescado o de huevo, son una fuente de proteínas ventajosa, entre otras porque son menos saciantes que las proteínas lácteas. Otra razón para incluir tal proteína no láctea es una acción de respuesta endocrina mejorada, que da como resultado una buena respuesta posprandial de glucosa, en comparación con una proteína láctea, en particular en comparación con caseína/caseinato.
- 35 Una proteína vegetal puede seleccionarse en particular del grupo de proteína de patata, proteína de soja, proteína de guisante, proteína de frijoles, proteína de lupino, proteína de quinoa y proteína de amaranto.
- 40 Una composición que comprende proteína de suero de la leche y proteína de amaranto o guisante es particularmente adecuada para aumentar el BMI. La relación en peso de proteína de suero de la leche a la suma de proteína de amaranto y guisante puede ser en particular de 50:50 a 90:10, más en particular de 60:40 a 80:20.
- 45 Una composición que comprende proteína de suero de la leche, proteína de soja y proteína de trigo es particularmente adecuada para aumentar la ADL en sujetos que sufren de agotamiento físico temprano después del ejercicio. Cuando está presente en combinación, el contenido de proteína de suero de la leche preferentemente es 30-70 % en peso de la fracción de proteína, la fracción de proteína de guisante es preferentemente 15-35 % en peso de la fracción de proteína, y la fracción de proteína de soja es preferentemente 15-35 % en peso de la fracción proteica. Una o más proteínas de otras fuentes pueden estar presentes en un producto que comprende proteínas de estas tres fuentes de proteínas, por ejemplo, caseína, usualmente en una concentración total de hasta 40 % en peso. de la fracción proteica.
- 50 La proteína láctea o la proteína no láctea puede no estar hidrolizada o puede estar parcialmente hidrolizada. El grado de hidrólisis puede ser en particular de 2-12.
- 55 En una realización específica, una composición (para usar) de acuerdo con la invención comprende al menos una fuente de amino que proporciona L-serina y/o ácido L-aspártico. La fuente de aminoácidos puede seleccionarse de aminoácidos libres, que incluyen sales de los mismos, péptidos (oligopéptidos, polipéptidos, proteínas), que comprenden una unidad de L-serina y/o unidades de ácido L-aspártico. Si está presente, el contenido de L-serina es preferentemente superior a 4.1 g por 100 gramos de aminoácidos, incluidos los aminoácidos en péptidos y otros compuestos que proporcionan un aminoácido cuando se digieren. Si está presente, el contenido de ácido L-aspártico preferentemente es de 8.4-15 g por 100 gramos de aminoácidos que incluyen aminoácidos en péptidos y otros compuestos que proporcionan un aminoácido cuando se digieren.

Preferentemente, la composición nutricional comprende de 0.15-0.5 g de carbohidratos digeribles por gramo de peso en seco, en particular de 0.20-0.40 g de carbohidratos digeribles por gramo de peso en seco. Preferentemente, la fracción de carbohidratos digeribles proporciona glucosa, fructosa y galactosa (presente como monosacárido o en forma de oligo/polisacárido).

- 5 Preferentemente, están presentes de 0.01-0.1 g de fibra por g de peso en seco en una composición de acuerdo con la invención. En particular, el contenido de fibra puede estar en el intervalo de 0.02-0.08 g por g de peso en seco.

El contenido de lípidos en una composición nutricional de acuerdo con la invención es preferentemente de 0.15-0.3 g de lípidos por gramo de peso en seco.

- 10 Además, la composición puede comprender vitaminas y/o minerales adicionales.

En particular, se han logrado buenos resultados con una composición líquida de acuerdo con la invención.

La composición líquida generalmente tiene un contenido de materia seca de 15-30 g por 100 ml. El contenido de materia seca preferentemente es de 24 g por 100 ml o menos, para ayudar a la homeostasis del agua, en particular de 16-24 g por 100 ml, más en particular de 17-22 g por 100 ml.

- 15 La composición líquida tiene preferentemente una osmolaridad de menos de 450 mEq / l, en particular de 120 a 450 mEq / l.

La viscosidad de una composición nutricional líquida de acuerdo con la invención es usualmente menor que 200 mPa.s

- 20 La composición líquida en particular puede envasarse como un envase de dosis unitaria, que en particular puede tener un contenido de composición líquida en el intervalo de 50-250 ml, más en particular en el intervalo de 100-150 ml.

En una realización específica, la composición es un polvo, en particular un polvo que es reconstituible con agua para proporcionar un producto líquido de acuerdo con la invención

- 25 La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos y la parte experimental, sin vincularse o restringirse a los mismos.

Parte experimental

Para los Ejemplos 1-4, se usaron ratones que tenían 3 meses de edad al inicio del experimento. En el período de prueba, el Comité de Ética consideró que todos los ratones estaban sanos.

Ejemplo 1 (apoyo la invención, no reivindicado)

- 30 Los ratones APP/PS1, recibieron una dieta enriquecida con DHA y UMP (ingestión por día: DHA=22.8 mg; UMP=23.1 mg) o con una dieta de control durante 3 meses. Las dos dietas fueron isocalóricas y solo difieren con respecto al contenido de DHA y UMP. La cantidad de grasa, carbohidratos y proteínas fue la misma entre las dietas. Durante los 3 meses de intervención dietética, se monitoreó el peso corporal, al igual que la ingestión de alimentos.

- 35 Resultados. Los ratones alimentados con la dieta enriquecida mostraron, en promedio, un aumento del 17.5 % en el peso corporal después de 3 meses en comparación con el 14 % para los ratones control. La ingestión de alimentos fue ligeramente menor en el grupo que recibió la dieta enriquecida (en promedio 2.88 gramos por día) en comparación con los ratones control (en promedio 3.08 gramos por día).

- 40 Conclusión. Los ratones mostraron un aumento en el peso corporal cuando se alimentaron con la composición de acuerdo con el ejemplo 1 (el ácido graso poliinsaturado ω -3 DHA y el nucleósido UMP), no atribuido a un aumento calórico en el peso corporal.

Ejemplo 2 (apoyo la invención, no reivindicado)

- 45 Los ratones APP/PS1, recibieron una dieta enriquecida con vitaminas B (B6, B12 y ácido fólico; ingestión por día: B6=0.1 mg; B12=0.11 μ g; ácido fólico=18.1 μ g), fosfolípidos (lecitina; ingestión por día: 12.4 mg) y antioxidantes (vitamina C, vitamina E, selenio; ingestión por día: vitamina C=4.8 mg; vitamina E=4.5 mg; selenio=3.2 μ g) o con una dieta de control durante 3 meses. Las dos dietas fueron isocalóricas y solo diferían con respecto al contenido de vitaminas B, fosfolípidos y antioxidantes. La cantidad de grasa, carbohidratos y proteína fue la misma entre las dietas. Durante los 3 meses de intervención dietética, se monitoreó el peso corporal, al igual que la ingestión de alimentos.

Resultados. Los ratones alimentados con la dieta enriquecida con vitaminas B+fosfolípidos+antioxidantes mostraron un aumento del 18 % en el peso corporal después de 3 meses en comparación con el 14 % para los ratones control. La ingestión de alimentos fue ligeramente menor en el grupo de vitaminas B+fosfolípidos+antioxidantes (en promedio 2.86 gramos por día) en comparación con los ratones control (en promedio 3.08 gramos por día).

Conclusión. Los ratones mostraron un aumento en el peso corporal cuando se alimentaron con la composición de acuerdo con el ejemplo 2 (vitaminas B, un fosfolípido y antioxidantes), no atribuido a un aumento calórico en el peso corporal.

Ejemplo 3 (apoyo la invención, no reivindicado)

Los ratones APP/PS1, recibieron una dieta enriquecida con DHA+UMP (ingestión por día: DHA=22.8 mg; UMP=23.1 mg) (como en el Ejemplo 1), vitaminas B (B6, B12 y ácido fólico; ingestión por día: B6=0.1 mg; B12=0.11 µg; ácido fólico=18.1 µg) y fosfolípidos (lecitina; ingestión por día: 12.4 mg) o con una dieta de control durante 3 meses. Las dos dietas fueron isocalóricas y solo diferían con respecto al contenido de DHA, UMP, vitaminas B y fosfolípidos. La cantidad de grasa, carbohidratos y proteína fue la misma entre las dietas. Durante los 3 meses de intervención dietética, se monitoreó el peso corporal al igual que la ingestión de alimentos.

Resultados. Los ratones alimentados con la dieta enriquecida mostraron un aumento del 20 % en el peso corporal después de 3 meses en comparación con el 14 % para los ratones control. La ingestión de alimentos fue la misma en el grupo ω-3 PUFA+nucleósido+vitaminas B+fosfolípidos (en promedio 3.02 gramos por día) en comparación con los ratones control (en promedio 3.08 gramos por día).

Conclusión. Los ratones mostraron un aumento en el peso corporal cuando se alimentaron con la composición de acuerdo con el ejemplo 3 (ácidos grasos poliinsaturados ω-3, un nucleósido, vitaminas B y fosfolípidos), no atribuido a un aumento calórico en el peso corporal.

Ejemplo 4 (apoya la invención, no se menciona la relación fosfatidilcolina/colina)

Los ratones APP/PS1 recibieron una composición nutricional que comprende uridina-5'-monofosfato (ingestión por día: UMP = 23.1 mg); ácidos grasos omega-3 (incluido DHA) (ingestión por día: DHA = 22.8 mg); colina (ingestión por día: 12 mg); fosfolípidos (ingestión por día: 12.4 mg); vitaminas B (ingestión por día: B6 = 0.1 mg; B12 = 0.11 µg; ácido fólico = 18.1 µg) y antioxidantes (ingestión por día: vitamina C = 4.8 mg; vitamina E = 4.5 mg; selenio = 3.2 µg) o con una dieta de control por 3 meses. Las dos dietas fueron isocalóricas. La cantidad de grasa, carbohidratos y proteína fue la misma entre las dietas. Durante los 3 meses de intervención dietética, se monitoreó el peso corporal al igual que la ingestión de alimentos.

Resultados. Los ratones alimentados con la composición nutricional mostraron un aumento del 25 % en el peso corporal después de 3 meses en comparación con el 14 % para los ratones control. La ingestión de alimentos fue la misma en el grupo alimentado con la composición nutricional (en promedio 3.10 gramos por día) en comparación con los ratones control (en promedio 3.08 gramos por día).

Conclusión. Los ratones mostraron un aumento en el peso corporal cuando se alimentaron con la composición que apoya la invención (nucleósido: UMP; ácidos grasos poliinsaturados ω-3 (incluido DHA); colina; fosfolípidos; vitaminas B y antioxidantes), no atribuido a un aumento calórico en peso corporal

Ejemplo 5 (apoya la invención, no se menciona la relación fosfatidilcolina/colina)

Tabla 1: Bebida isocalórica adecuada para aumentar el BMI

Componente	Invención
Cantidad	125 ml
Macronutrientes	
Energía, kcal	125
Proteína (caseinato/WPI), g	3.8
Carbohidrato, g	16.5
Grasa, g	4.9
Componentes de acuerdo con la invención	
ácido eicosapentaenoico, mg	300
ácido docosahexaenoico, mg	1200

ES 3 004 341 T3

Fosfolípidos, mg	106	
Colina, mg	400	
UMP (monofosfato de uridina), mg	625	
Vitamina E (equivalentes de alfatocoferol), mg	40	
Vitamina C, mg	80	
Selenio, µg	60	
Vitamina B12, µg	3	
Vitamina B6, mg	1	
Ácido fólico, µg	400	
Minerales		
Sodio, mg	125	
Potasio, mg	187.5	
Cloruro, mg	156.3	
Calcio, mg	100	
Fósforo, mg	87.5	
Magnesio, mg	25.0	
Otros oligoelementos		
Hierro, mg	2	
Zinc, mg	1.5	
Yodo, µg	16.3	
Manganeso, mg	0.41	
Cobre, µg	225	
Molibdeno, µg	12.5	
Cromo, µg	8.4	
Otras vitaminas		
Vitamina A, µg	200	
Tiamina (B1), mg	0.19	
Riboflavina (B2), mg	0.20	
Niacina (B3), equivalente de niacina mg	2.25	
Ácido pantoténico (B5), mg	0.66	
Vitamina D, µg	0.88	
Biotina, µg	5.0	
Vitamina K, µg	6.6	

Tabla 2: Resultados del aumento del BMI (Ejemplo 5)

	BMI al inicio	BMI después de 3 meses	BMI después de 6 meses
Intervención	26.198	26.469	26.58*
Control	26.175	26.353	26.348
*p = 0.088			

Ejemplo 6: Composiciones de ejemplo (apoyo a la invención. No se menciona la relación fosfatidilcolina/colina).

Las siguientes composiciones de apoyo a la invención pueden usarse para la mejora saludable del peso corporal en una persona anciana, en particular una persona no frágil o prefrágil que experimenta uno o dos síntomas de fragilidad, preferentemente en los ancianos con un BMI menor que 23.5 kg/m²:

5

Tabla 3: Composición A (por 100 g de composición lista para usar)

Nucleósido de pirimidina	0.3 g de una mezcla de uridina y uridina monofosfato
Vitamina B	1 mg de B6, 2 µg de B12 y 300 µg de ácido fólico o folato
Y opcionalmente uno o más de:	
Un fosfolípido	0.2 g de lecitina
Una colina	1 g de colina como cloruro de colina
Lípidos	2 g de aceite marino o de algas, que comprende de 30-60 g de DHA, DPA o EPA por 100 g de ácidos grasos

Tabla 4: Composición B (alimento para sorbos, cantidad por 100 ml) - apoyo de la invención, no se menciona la relación fosfatidilcolina/colina

Ingrediente	Cantidad
Energía	≥150 kcal (≥ 630 kJ)
Proteína	≥ 3.5 g
Carbohidratos digeribles	16 g
Grasa	5.2 g
DHA	300 mg
EPA	75 mg
Fosfolípidos	50 mg
UMP	160 mg
Colina	100 mg
Vitamina B6	0.3 mg
Vitamina B12	0.8 µg
Ácido fólico	100 µg
Vitamina C	20 mg
Vitamina E	10 mg
Selenio	15 µg
Vitamina D	1.2 µg
Calcio	200 mg

10

Tabla 5: Composición de C a F - apoyo de la invención, no se menciona la relación fosfatidilcolina/colina

Componentes	Composición C	Composición D	Composición E	Composición F
Macronutrientes				
Energía (kcal)	140	100	150	140
Proteína (g)	8 (proteína de la leche + mezcla de prot de soja/α-lac)	3 (proteína de la leche)	10 (proteína de la leche ultra filtrada + leucina libre)	8 (proteína de guisante, caseína, α-lac)

ES 3 004 341 T3

Lípidos (EPA, DHA, fosfolípidos) (g)	5.8	3.9	5.1	5.1
Carbohidratos Digeribles (g)	14	13.20	160.2	14
Fibra (g)	0.2			0
EPA (mg)	120	240	240	200
DHA (mg)	480	960	960	800
Fosfolípidos (mg)	210	128	128	160
	200-300	320	320	260
Colina (mg)	250	500	500	400
UMP (mg)	16	32	32	25
Vitamina E (α-TE mg)	32	64	64	50
	67	48	48	50
Vitamina C (mg)	2.4	2.4	2.4	2
Selenio (µg)	0.8	0.8	0.8	1
Vitamina B12 (µg)	320	320	320	280
Vitamina B6 (mg)				
Folatos (µg)				
Sodio (mg)	100	100	100	100
Potasio (mg)	100-200	150	100-200	100-200
Cloruro (mg)	100-150	125	100-150	100-150
Calcio (mg)	100-300	80	100-300	100-300
Fósforo (mg)	100-300	70	100-300	100-300
Magnesio (mg)	32	23.2	23.2	23.2
Hierro (mg)	1.6	1.6	1.6	1.4
Zinc (mg)	2.4	1.2	1.2	2
Yodo (µg)	26	13	13	20
Manganeso (mg)	0.88	0.33	0.33	0.4
Cobre (µg)	180	180	180	150
Molibdeno (µg)	26	10	10	20
	6.7	6.7	6.7	8
Cromo (µg)				
Vitamina A (µg)	160	160	160	140
Tiamina (mg)	0.21	0.15	0.15	0.16
Riboflavina (mg)	0.23	0.16	0.16	0.18
Niacina (mg)	2.5	1.8	1.8	2
Ácido pantoténico (mg)	1.4	0.53	0.53	0.6
	4-7	0.7	0.7	2
Vitamina D (µg)	10.5	4.0	4	6
Biotina (µg)	14	5.3	5.3	6
Vitamina K (µg)				

Tabla 6: Composición G: Producto que comprende por 1000 litros (aproximadamente) - en apoyo de la invención, no se menciona la relación fosfatidilcolina/colina

Ingrediente	Cantidad (kg)
Proteína láctea ultrafiltrada	700
Aceite de atún superrefinado	18
Polvo de lecitina	0.9
Azúcar	42
Maltodextrina	118
Colza -Girasol-Mezcla Oleica Alta	32
Cloruro de colina	2
UMP	3.7
Hidróxido de potasio	0.27
Ácido Cítrico Monohidratado	1.3
Hidróxido de magnesio	0.6
Citrato de tri-potasio 1aq	0.9
Premezcla de Minerales	0.2
Premezcla de Vitaminas	1.0
Saborizante de Vainilla	1.2
Agua	añadido a 1000 l

5 **Ejemplo 7:** Herramienta para evaluar el grado de la fragilidad de un sujeto.

Consiste en responder un conjunto fijo de preguntas, cada una relacionada con uno o más de los aspectos de la fragilidad, y puntuar las respuestas en comparación con los valores normales.

Para responder correctamente las preguntas, se recomiendan medidas específicas, como se describe en el texto.

10 Un experto puede formular las preguntas y responderlas oralmente; alternativamente, también pueden ponerse en un papel o formulario y las respuestas escritas; sin embargo, preferentemente las preguntas pueden plantearse en una pantalla o monitor de un dispositivo electrónico, como una computadora pequeña, tableta o estación periférica de un sistema informático central.

15 El dispositivo electrónico puede almacenar los valores normales y puede estar equipado con un software que permita el cálculo automático de las puntuaciones por parámetro y del índice de la fragilidad.

20 El algoritmo para calcular la puntuación final puede estar sujeto a la experiencia médica individual. Sin embargo, se prefiere operar con un algoritmo común para permitir la comparación del diagnóstico. En el texto del documento, se describe cómo puede ocurrir esto. Se prefiere puntuar el valor de cada parámetro individual en comparación con los controles de la misma edad; cuando el sujeto obtiene una puntuación positiva en dos de los parámetros que se proporcionan a continuación, el sujeto se define como prefrágil y puede ser ayudado con la composición de acuerdo con la invención. Cuando el sujeto obtiene una puntuación positiva en al menos tres parámetros, se diagnostica que el individuo es frágil y receptivo a la mejora mediante el uso de la composición de acuerdo con la invención.

Tabla 7: Ejemplo de un cuestionario para puntuar la fragilidad.

Parámetro	Mediciones	Valor normal/ Puntuación
Debilidad muscular	Músculo:	
	método:	

ES 3 004 341 T3

	Valor	
Sensaciones excesivas de agotamiento o fatiga	Fatiga mental	
	Fatiga percibida después del ejercicio:	
	Actividades de la vida cotidiana (ADL)/ sueño necesario	
	Capacidad muscular o potencia	
	Velocidad del desarrollo de la fatiga	
Capacidad pulmonar		
Actividad física anormalmente baja	Actividades normales voluntarias	
	Capacidades para aplicar actividades instrumentales	
Marcha lenta o inestable	Una o más o combinaciones de equilibrio, esfuerzo (tiempo de caminata) y coordinación	
Pérdida de peso	Pérdida de peso involuntaria promedio (BMI, LBM)	
	Ausencia de pérdida de peso aguda o una respuesta de fase aguda	
Disfunción neurológica	Deterioro cognitivo	
	Trastorno de la memoria	
	Deterioro sensorial	
	Deterioro motor	
	Dolor crónico	
	Depresión	
	Trastorno del sueño	
	Trastorno de ansiedad	
PUNTUACIÓN TOTAL	Prefrágil: 2	
	Ligeramente frágil: 3	
	Moderadamente frágil: 4	
	Gravemente frágil: 5-6	

Ejemplo 8: Ejemplos adicionales de la formulación (apoyo de la invención, no se menciona la relación fosfatidilcolina/colina)

Tabla 8: Formulaciones líquidas listas para alimentar

Componente	Composición H ¹	Composición I ²	Composición J ³
Volumen por envase	125 ml	125 ml	125 m;
Densidad de energía (kcal/ml)	1.0	1.6	1.6

ES 3 004 341 T3

Proteína (g/100 ml) Ingredientes/componentes	7.5 (i) Proteína de suero de la leche y (ii) proteína de amaranto o guisante (70:30)	10 Proteína de suero de la leche	8 Proteína de suero de la leche, proteína de soja, proteína de guisante y caseína (35:20:20:25)
Lípidos (g/100 ml) Ingredientes/componentes	5.1 Fosfolípidos = 220 mg de aceite de pescado/ semilla de colza / lecitina 10:7:1 en peso, para proporcionar 600 mg de DHA y 150 mg de EPA	8 400 mg de PL de aceite marino/ aceite de maíz/ aceite de palma/ lecitina para obtener 600 mg y 150 mg de EPA	8 Lecitina 420 mg de aceite marino/ soja/ canola/ lecitina para obtener 600 mg de DHA y 150 mg de EPA
Carbohidratos Digeribles (g/100 ml)	6 después de la hidrólisis de los ingredientes en peso: 10 % de galactosa, 60 % de glucosa, 10 % de fructosa y 10 % de otros monosacáridos	9.5	11.5
Fibra (g/100 ml)	1.5 Hidrolizado de inulina + galacto-OS y mano OS (60: 20: 20 por peso)	1.5 Hidrolizado de inulina + galacto-OS y mano OS (60: 20: 20 por peso)	1.5 Hidrolizado de inulina + galacto-OS y mano OS (60: 20: 20 por peso)
Colina (mg/100 ml)	200 Alfoscerato de colina	200 Alfoscerato de colina	200 Alfoscerato de colina
Fuente de uridina (mg/100 ml)	310 Uridina + UMP 4:6 por peso	320 Uridina + UMP 2: 8 por peso	310 Uridina + UMP 3: 7 por peso
Vitaminas (cantidades por 100 ml)	Folatos: 200 ug B12: 6 ug B6: 1 mg Vitamina E: 20 mg Vitamina C: 40 mg Premezcla de vitaminas que proporciona todas las vitaminas excepto las anteriores en 0.2xRDA de FDA 1988	Folatos: 200 ug B12: 6 ug B6: 1 mg Vitamina E: 20 mg Vitamina C: 40 mg Premezcla de vitaminas que proporciona todas las vitaminas excepto las anteriores en 0.2xRDA de FDA 1988	Folatos: 200 ug B12: 6 ug B6: 1 mg Vitamina E: 20 mg Vitamina C: 40 mg Premezcla de vitaminas que proporciona todas las vitaminas excepto las anteriores en 0.2xRDA de FDA 1988

Minerales (cantidades/ml)	Se: 30 ug	Se: 30 ug	Se: 30 ug
	Fe: 2 mg	Fe: 2 mg	Fe: 2 mg
	Zn: 1.5 mg	Zn: 1.5 mg	Zn: 1.5 mg
	Mg: 25 mg	Mg: 25 mg	Mg: 25 mg
	Ca: 120 mg	Ca: 120 mg	Ca: 120 mg
	Na: 120 mg	Na: 120 mg	Na: 120 mg
	K: 180 mg	K: 180 mg	K: 180 mg
	Cl: 150 mg	Cl: 150 mg	Cl: 150 mg
	P: 90 mg	P: 90 mg	P: 90 mg
	I: 16 ug	I: 16 ug	I: 16 ug
	Mn: 0.5 mg	Mn: 0.5 mg	Mn: 0.5 mg
	Cu: 0.23 mg	Cu: 0.23 mg	Cu: 0.23 mg
	Mo: 13 ug	Mo: 13 ug	Mo: 13 ug
	Cr: 8 ug	Cr: 8 ug	Cr: 8 ug

¹Producto en particular adecuado para aumentar el índice de masa corporal
²Producto en particular adecuado para aumentar la masa corporal magra (LBM) en ancianos no frágiles
³ Producto en particular adecuado para aumentar la ADL en personas que sufren de agotamiento físico temprano después del ejercicio

Ejemplo 9: mejorar el BMI (apoyo de la invención, no reivindicado)

Los ratones, de 3 meses de edad, recibieron una dieta (AIN-93) enriquecida con una combinación de DHA+UMP (ingestión por día: DHA = 22.8 mg; UMP = 23.1 mg), vitaminas B (B6, B12 y ácido fólico; ingestión por día: B6 = 0.1 mg; B12 = 0.11 ug; ácido fólico = 18.1 ug), y fosfolípidos (lecitina; ingestión por día: 12.4 mg) o con una dieta de control (AIN-93) durante 3 meses. Las dos dietas fueron isocalóricas y solo diferían con respecto al contenido de DHA, UMP, vitaminas B y fosfolípidos. La cantidad de grasa, carbohidratos y proteína fue la misma entre las dietas. Durante los 3 meses de intervención dietética, se monitoreó el peso corporal, así como la ingestión de alimentos.

10 **Resultados**

Los ratones alimentados con la dieta enriquecida mostraron un aumento del 17.8 % en el peso corporal después de 3 meses en comparación con el 11.5 % para los ratones control. La ingestión de alimentos fue la misma en el grupo w3PUFA+nucleótido+vitaminas B+fosfolípidos (en promedio 3.02 gramos por día) en comparación con los ratones control (en promedio 3.08 gramos por día).

15 **Conclusión**

w3PUFA+nucleótido+vitaminas B+fosfolípidos aumenta el peso corporal sin un aumento en la ingestión calórica.

Ejemplo 10: mejorar el BMI (apoyo de la invención, no se menciona la relación fosfatidilcolina/colina)

Los ratones, de 3 meses de edad, recibieron una dieta (AIN-93) enriquecida con una combinación de uridina-5'-monofosfato (ingestión por día: UMP = 23.1 mg); ácidos grasos omega-3 (incluido DHA) (ingestión por día: DHA = 22.8 mg); colina (ingestión por día: 12 mg); fosfolípidos (lecitina; ingestión por día: 12.4 mg); Vitaminas B (B6, B12 y ácido fólico; ingestión por día: B6 = 0.1 mg; B12 = 0.11 ug; ácido fólico = 18.1 ug) y antioxidantes (ingestión por día: vitamina C = 4.8 mg; vitamina E = 4.5 mg; selenio = 3.2 ug) o con una dieta de control (AIN-93) durante 3 meses. Las dos dietas fueron isocalóricas. La cantidad de grasa, carbohidratos y proteína fue la misma entre las dietas. Durante los 3 meses de intervención dietética, se monitoreó el peso corporal, así como la ingestión de alimentos.

Resultados

Los ratones alimentados con la dieta enriquecida mostraron un aumento del 22 % en el peso corporal después de 3 meses en comparación con el 11.5 % para los ratones control. La ingestión de alimentos fue la misma en el grupo de dieta enriquecida (en promedio 3.10 gramos por día) en comparación con los ratones control (en promedio 3.08 gramos por día).

Conclusión

La combinación de uridina-5'-monofosfato; ácidos grasos omega-3 (incluido DHA); colina; fosfolípidos; vitaminas B y antioxidantes aumentan el peso corporal sin aumentar la ingestión calórica.

Ejemplo 11 (apoyo de la invención, no reivindicado)

5 El comprimido que comprende 500 mg de uridina monofosfato, uridina o citicolina (citidina difosfato-colina), combinada con 300 microgramos de folato sódico monoglutamato y 5 microgramos de vitamina B12 y coadyuvantes de comprimidos convencionales, como aglutinantes, auxiliares de rellenos inertes, colorantes, etc., para proporcionar un comprimido de aproximadamente 1 g.

El comprimido es especialmente adecuado para aumentar el BMI en una persona anciana. La persona experta podrá proporcionar una forma de dosificación diferente que proporcione los mismos ingredientes activos o similares en la misma u otra dosificación adecuada, en base a la información descrita en la presente descripción y al conocimiento general común.

10 **Ejemplo 12** (apoya de la invención, no se reivindica)

El comprimido que comprende 400 mg de un equivalente de nucleósido, como uridina, 6 mg de vitamina B6, 200 microgramos de folato, 5 microgramos de vitamina B12 y 400 mg de un equivalente de colina incluido en los auxiliares de comprimidos convencionales para proporcionar un comprimido de aproximadamente 1 g.

15 El comprimido es especialmente adecuado para aumentar el BMI en una persona anciana. La persona experta podrá proporcionar una forma de dosificación diferente que proporcione los mismos ingredientes activos o similares en la misma u otra dosificación adecuada, en base a la información descrita en la presente descripción y al conocimiento general común.

Ejemplo 13 (apoya la invención, no se reivindica)

20 La cápsula que pesa aproximadamente 1.9 g, que comprende 700 mg de aceite marino, 300 mg de lecitina de soja, 100 mg de uridina, 100 mg de UMP, 100 microgramos de folato, 5 mg de vitamina B6, 20 microgramos de vitamina B12, 10 mg de vitamina E (como alfatocoferol) y 20 mg de vitamina C, el resto es material encapsulante, por ejemplo, gelatina,

25 La cápsula es en particular adecuada para aumentar el BMI en una persona anciana. La persona experta podrá proporcionar una forma de dosificación diferente que proporcione los mismos ingredientes activos o similares en la misma u otra dosificación adecuada, en base a la información descrita en la presente descripción y al conocimiento general común.

REIVINDICACIONES

1. Composición nutricional, que comprende
 - i-) uridina y/o monofosfato de uridina
 - ii) DHA y/o EPA
 - 5 iii) una vitamina B seleccionada del grupo de la vitamina B6, vitamina B9 y vitamina B12
 - iv) un fosfolípido
 - v) un antioxidante seleccionado del grupo de la vitamina C, vitamina E y selenio
 - vi) una colina
 - vii) una proteína,
- 10 en la que la composición comprende fosfatidilcolina, y la relación peso a peso de fosfatidilcolina a colina es superior a 0.1, en la que la cantidad de colina en gramos se calcula como la contribución molar de colina proporcionada por todas las fuentes de colina multiplicada por el peso molecular de la colina y en la que la relación [monofosfato de uridina + uridina]/[fosfolípidos] es de 0.15-4.
- 15 2. Composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación peso a peso de uridina a monofosfato de uridina está en el intervalo de 0.2:1 a 0.7:1, en particular en el intervalo de 0.25:1 a 0.67:1.
3. Composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el contenido total de uridina más monofosfato de uridina está en el intervalo de 5-30 mg por gramo de peso seco, preferentemente en el intervalo de 8-20 mg por gramo de peso seco, en particular en el intervalo de 10-18 mg por gramo de peso seco.
- 20 4. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende tanto DHA como EPA.
5. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 5-10 mg de EPA por gramo de peso seco y 2.5-20 mg de DHA por gramo de peso seco.
6. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el contenido de proteínas es inferior a 400 mg por gramo de materia seca, preferentemente de 100-340 mg de proteínas por gramo de materia seca.
- 25 7. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una densidad energética inferior a 13 kcal por gramo de materia seca, preferentemente de 3-9.3 kcal por gramo de materia seca, más preferentemente de 4.0-7.0 kcal por gramo de materia seca.
8. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación en peso de fosfatidilcolina a colina es de 0.26-6, preferentemente de 0.36-3.
- 30 9. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende (iii) vitamina B6, vitamina B12 y vitamina B9, (v) vitamina C, vitamina E y selenio y (vi) al menos una colina seleccionada del grupo de cloruro de colina y alfosclerato de colina.
10. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación [monofosfato de uridina + uridina]/[fosfolípidos] es de 0.20-2.4, en particular de 0.25-0.71.
- 35 11. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición nutricional comprende al menos una proteína de suero de leche o en la que la composición nutricional comprende una proteína seleccionada del grupo de proteínas de pescado (en particular proteína de bacalao), proteína de huevo y proteínas vegetales, siendo la proteína vegetal seleccionada preferentemente del grupo de proteína de patata, proteína de soja, proteína de guisante, proteína de judía, proteína de altramuz, proteína de quinoa y proteína de amaranto.
- 40 12. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más proteínas, en la que el contenido total de proteína no láctea es superior al 21 % en peso, preferentemente del 22 al 80 % en peso, en particular del 25 al 40 % en peso y/o comprendiendo la composición nutricional 0.15-0.5 g de carbohidratos digeribles por gramo de peso seco, en particular 0.20-0.40 g de carbohidratos
- 45

ES 3 004 341 T3

digeribles por gramo de peso seco y/o comprendiendo la composición nutricional 0.15-0.3 g de lípidos por gramo de peso seco.

- 5 13. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es un líquido, preferentemente una composición nutricional líquida, que tiene un contenido de materia seca de 15-30 g por 100 ml, en particular de 16-24 g por 100 ml, más en particular de 17-22 g por 100 ml.
14. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la composición es un polvo.
- 10 15. Uso de una composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en un método no médico para mejorar la capacidad de realizar una actividad de la vida diaria de un mamífero, tal como se determina mediante el Índice de Independencia de Katz en las Actividades de la Vida Diaria, para mantener la capacidad de realizar una actividad de la vida diaria de un mamífero, tal como se determina mediante el Índice de Independencia de Katz en las actividades de la vida diaria, o para reducir un deterioro en la capacidad de realizar una actividad de la vida diaria de un mamífero, tal como se determina mediante el
- 15 Índice de Independencia de Katz en las Actividades de la Vida Diaria.
- 20 16. Composición nutricional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método médico para mejorar la capacidad de un mamífero para realizar una actividad de la vida diaria, tal como se determina mediante el índice de independencia de Katz en las actividades de la vida diaria, para mantener la capacidad de un mamífero para realizar una actividad de la vida diaria, tal como se determina mediante el índice de independencia de Katz en las Actividades de la Vida Diaria, o para reducir un deterioro en la capacidad de un mamífero para realizar una actividad de la vida diaria, tal como se determina mediante el Índice de Independencia de Katz en las Actividades de la Vida Diaria, en la que el mamífero es frágil, y/o en la que el mamífero es un paciente con demencia prodrómica o un paciente con Alzheimer prodrómico.