



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/14 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/685 (2006.01)

A61K 31/688 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 33/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A23L 29/00 (2016.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/14 (2006.01); A61K 31/715 (2006.01); A61K 31/202 (2006.01); A61K 31/44 (2006.01); A61K 31/714 (2006.01); A61K 31/4985 (2006.01); A61K 31/685 (2006.01); A61K 31/688 (2006.01); A61K 31/375 (2006.01); A61K 31/355 (2006.01); A61K 33/04 (2006.01); A23L 33/12 (2006.01); A23L 33/13 (2006.01); A23L 33/14 (2006.01); A23L 33/15 (2006.01); A23L 33/40 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2013135311, 28.12.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
28.12.2011Дата регистрации:  
07.03.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
28.12.2010 NL PCT/NL2010/050892;  
11.08.2011 NL PCT/NL2011/050555;  
11.08.2011 NL PCT/NL2011/050556

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2015 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 07.03.2018 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 29.07.2013(86) Заявка РСТ:  
NL 2011/050908 (28.12.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/091571 (05.07.2012)Адрес для переписки:  
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

ХАГЕМАН Роберт Йохан Йосеф (NL),  
ДЕ ВИЛДЕ Маттхёс Корнелис (NL),  
ГРУНЕНДЕЙК Мартине (NL),  
КАМФЕЙС Патрик Йосеф Герардус  
Хендрикус (NL)

(73) Патентообладатель(и):

Н.В. НУТРИСИЯ (NL)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 2009/002146 A1

(N.V.NUTRICIA) 31.12.2008. WOULTERS-  
WESSELING W. et al. Study of the effect of  
a liquid nutrition supplement on the nutritional  
status of psycho-geriatric nursing home  
patients. Eur.J.Clin.Nutr. 2002 Mar; 56(3): 245-  
51 [он-лайн] [найдено 20.11.2015] (Найдено  
из Интернет: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11960300](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11960300)). ХИМИЧЕСКАЯ (см. прод.)

## (54) КОМБИНАЦИЯ КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕМОЩНОСТИ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине и  
лечебному питанию. Предложено применение  
композиции, содержащей (i) нуклеозидный  
аналог, выбранный из группы уридина,  
дезоксинуридина, фосфатов уридина (UMP, dUMP,  
UDP, UTP), урацила и ацилированных

производных уридина, (ii) ω-3 полиненасыщенную  
жирную кислоту, выбранную из группы DHA,  
DPA и EPA, (iii) витамин B, выбранный из группы  
витамина B6, витамина B12 и витамина B9, (iv)  
фосфатидилхолин, (v) антиоксидант, выбранный  
из группы витамина C, витамина E и селена, и (vi)

холин, при условии, что массовое отношение фосфатидилхолина к холину составляет более 0,1, для профилактики или лечения немощности у пациента с одновременным увеличением или поддержанием индекса массы тела у пациента без необходимости увеличения потребления калорий, при этом данная композиция предназначена для введения человеку, страдающему расстройством, выбранным из группы: деменции и болезни Альцгеймера, при этом такой человек имеет индекс массы тела (ВМІ) ниже 26, и где немощность определяется по соответствию по меньшей мере двум критериям, выбранным из

группы: мышечной слабости, чувства чрезмерного переутомления или усталости, ненормально низкой физической активности, медленной или неустойчивой походки, потери массы и неврологической дисфункции; применение указанной композиции для вышеперечисленных назначений (3 варианта); питательная композиция для применения по вышеуказанному назначению. Технический результат: увеличение ВМІ и реализация заявленных назначений. 5 н. и 20 з.п. ф-лы, 2 ил., 10 табл., 12 пр.

(56) (продолжение):

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ. М., Советская энциклопедия. 1990, т.2, с.598, статья Липиды - с.599, 1-я колонка. АЛДРИЧ. СПРАВОЧНИК ХИМИЧЕСКИХ РЕАКТИВОВ И ЛАБОРАТОРНОГО ОБОРУДОВАНИЯ. 2003-2004, с.476, реферат 23,994-1. WO 2010/002257 A1, 07.01.2010. ТОЛКОВЫЙ СЛОВАРЬ РУССКОГО ЯЗЫКА. Под ред. Д.Н.Ушакова, М., Вече, Мир книги, 2001, т.2, ст.89, статья Немощный. УИЛКИНСОН Д. и др. Профилактика прогрессирования клинических симптомов у пациентов с болезнью Альцгеймера средней и тяжёлой степени тяжести, получающих мемантин. Реферат 07 августа 2007 [он-лайн] [найден 24.11.2015] (найден из Интернет: [www.merz.ru/news/profilaktika-progressirovaniva-klinicheskikh-simpt](http://www.merz.ru/news/profilaktika-progressirovaniva-klinicheskikh-simpt)). WO 03/017945 A2, 06.03.2003. US 2004/0043013 A1, 04.03.2004.

RU 2 6 4 6 8 3 0 C 2

RU 2 6 4 6 8 3 0 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 31/14* (2006.01)*A61K 31/715* (2006.01)*A61K 31/202* (2006.01)*A61K 31/44* (2006.01)*A61K 31/714* (2006.01)*A61K 31/4985* (2006.01)*A61K 31/685* (2006.01)*A61K 31/688* (2006.01)*A61K 31/375* (2006.01)*A61K 31/355* (2006.01)*A61K 33/04* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)*A23L 29/00* (2016.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/14* (2006.01); *A61K 31/715* (2006.01); *A61K 31/202* (2006.01); *A61K 31/44* (2006.01); *A61K 31/714* (2006.01); *A61K 31/4985* (2006.01); *A61K 31/685* (2006.01); *A61K 31/688* (2006.01); *A61K 31/375* (2006.01); *A61K 31/355* (2006.01); *A61K 33/04* (2006.01); *A23L 33/12* (2006.01); *A23L 33/13* (2006.01); *A23L 33/14* (2006.01); *A23L 33/15* (2006.01); *A23L 33/40* (2006.01)

(21)(22) Application: 2013135311, 28.12.2011

(24) Effective date for property rights:  
28.12.2011

Registration date:  
07.03.2018

Priority:

(30) Convention priority:  
28.12.2010 NL PCT/NL2010/050892;  
11.08.2011 NL PCT/NL2011/050555;  
11.08.2011 NL PCT/NL2011/050556

(43) Application published: 10.02.2015 Bull. № 4

(45) Date of publication: 07.03.2018 Bull. № 7

(85) Commencement of national phase: 29.07.2013

(86) PCT application:  
NL 2011/050908 (28.12.2011)

(87) PCT publication:  
WO 2012/091571 (05.07.2012)

Mail address:  
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):

**KHAGEMAN Robert Jokhan Josef** (NL),  
**DE VILDE Matkhes Kornelis** (NL),  
**GRUNENDEJK Martine** (NL),  
**KAMFEJS Patrik Josef Gerardus Khendrikus** (NL)

(73) Proprietor(s):

**N.V. NUTRISIYA** (NL)**(54) COMBINATION OF COMPONENTS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF INDISPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: use of the composition, which comprises the following items, is proposed (i) the nucleoside analog, which is selected from the group of uridine, deoxyuridine, uridine phosphates (UMP, dUMP, UDP, UTP), uracil and acylated derivatives of uridine, (ii)  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid, which is selected from the group DHA, DPA and EPA, (iii)

vitamin B, which is selected from the group of vitamin B6, vitamin B12 and vitamin B9, (iv) phosphatidylcholine, (v) the antioxidant, which is selected from the group of vitamin C, vitamin E and selenium, and (vi) choline, provided that the weight ratio of phosphatidylcholine to choline is more than 0.1, for the prevention or treatment of indisposition of the patient with simultaneous increase or maintenance

of the body mass index of the patient without the necessity to increase the calorie intake, where the composition is intended for administration to the person, who suffers from the disorder, which is selected from the group: dementia and Alzheimer's disease, where such a person has the body mass index (BMI) of less than 26, and where the indisposition is determined according to the compliance with at least two criteria, which are selected from the group: muscle weakness,

feelings of excessive defatigation or fatigue, abnormally low physical activity, slow or unstable gait, weight loss and neurological dysfunction; the application of the mentioned composition for the above mentioned purposes (3 options); the nutritional composition for its use as described above.

EFFECT: technical result is the increased BMI and the implementation of the stated purposes.

25 cl, 2 dwg, 10 tbl, 12 ex

R U 2 6 4 6 8 3 0 C 2

R U 2 6 4 6 8 3 0 C 2

## Область техники

Изобретение относится к комбинации определенных компонентов, предназначенной для профилактики или лечения немощности у млекопитающего, в частности, для увеличения одного или нескольких из массы тела, индекса массы тела, безжировой массы тела, мышечной массы, мышечной силы или мышечной функции, особенно у пожилого человека, более конкретно, у человека, предрасположенного или страдающего ослаблением познавательной функции или деменцией, в частности сенильной деменцией, более конкретно, болезнью Альцгеймера.

Изобретение также относится к таким определенным клинически значимым полезным эффектам, которые могут быть достигнуты у людей, как улучшение выносливости, увеличение степени активности в течение дня и связанные с этим изменения в образе жизни. Изобретение также относится к композиции, содержащей указанную определенную комбинацию компонентов либо как питательную, либо как фармацевтическую композицию, которая является подходящей для достижения указанных эффектов у находящегося в состоянии немощности млекопитающего, особенно у пожилого человека, более конкретно, у человека, предрасположенного или страдающего деменцией, в частности сенильной деменцией, более конкретно, болезнью Альцгеймера.

## Уровень техники

Масса тела людей определяется массой различных частей тела, таких как кости, мышцы, органы, сосуды, жировая ткань и так далее. В течение жизни вклад каждой части тела в общую массу тела изменяется. После окончания периода созревания организма человека в типичном случае масса мышц со временем постепенно и устойчиво уменьшается. Это уменьшение приводит к уменьшению безжировой массы тела (LBM, которая является массой тела за вычетом массы жировой ткани), даже несмотря на то, что общая масса тела (или вес тела) может увеличиваться из-за, например, увеличения массы жировой ткани и изменения массы других частей тела. Ferruci и др. сообщали о прогрессировании утраты мышечной силы по мере старения (Ferruci и др. (1996) J Gerontol Med Sci, 51AM123-M130). Считается, что сила мышцы зависит от ее массы.

Масса же зависит от количества мышечных волокон, которое только от возраста 55 лет до около 80 лет уменьшается до около 50%, их длины, которая зависит от их трофического состояния, и площади поперечного сечения, которая зависит от тренированности (Faulkner и др. (2007) Proc Au P S, 38; 69-75). Оказалось, что мышечная сила (сила кисти или квадрицепса) у нормальных людей после 30 лет снижается на около 0,5% в год. Как правило, эта скорость снижения силы мышц с возрастом увеличивается. После возраста 65 лет это снижение мышечной силы достигает величины 1,5% в год для мышц руки и около 3,5% для мышц ноги (Skelton и др. (1994) Age and Aging («Возраст и старение»), 23, 371-377). Подобные связанные с возрастом изменения в конституции тела и силе мышц были также описаны Evans, Cyr-Campbell (1997), J American Dietetic Association, 97 (6), 632, и Campion (1998) N Engl J med, 338 (15), 1064-66.

Важно отметить, что помимо этих связанных возрастом хронических уменьшений мышечной массы и безжировой массы тела, также могут происходить временные и по большей части обратимые изменения, которые в большинстве случаев зависят от прилагаемых усилий по поддержанию физической формы. Например, Muller наблюдал, что при длительном постельном режиме мышечная сила снижалась со скоростью около 1% в сутки (Muller (1970) Arch Phys Med Rehabil, 51, 449-462).

Эти потери в массе тела, безжировой массе тела, массе мышц и силе мышц в процессе старения считаются нормальными и физиологическими, хотя и нежелательными. Однако

у части человеческой популяции эти потери происходят с большей скоростью или же протекают на более длительном промежутке времени до достижения критического уровня. Эти аномально большие потери массы в большинстве случаев связаны с некоторыми проблемами со здоровьем, которые происходят одновременно.

5 Предполагается, что общая комплексная и неспецифическая дисфункция организма человека приводит к низкой способности человеческого организма адаптироваться к преобладающим обстоятельствам, действию которых подвергается данный индивидуум. Это общее состояние признается врачами в качестве независимой проблемы со здоровьем, для которой был предложен термин «немоцность/дряхлость». В прошлом  
10 для постановки диагноза немоцности (легкой или умеренной степени) или предшествующего немоцности состояния использовались различные инструментальные средства.

Немоцность является большой проблемой для испытывающего ее человека, для его окружения и для общества. Она оказывает большое влияние на жизнь пациента и  
15 приводит к огромным расходам на медицинское обслуживание. В этой связи данная проблема признается на известном уровне техники в качестве гериатрического синдрома, который является отличным от нарушений функций и сопутствующих заболеваний. Кроме того, относительно невысокая безжировая масса тела и масса тела у пожилых и особенно людей, испытывающих неврологические проблемы, является широко  
20 распространенной и значительной проблемой, которая до сих пор не была решена на известном уровне техники.

Рацион питания, образ жизни и метаболические показатели индивидуума, включая расход энергии, изменяются с увеличением возраста, что может привести к тому, что называли «физиологической анорексией старшего возраста». Пищевые привычки,  
25 потребление нутриентов, образ жизни и процесс старения взаимосвязаны. Например, с уменьшением активности в ходе привычного образа жизни и связанным с возрастом снижением интенсивности основного обмена, нейроэндокринной функции, иммунной функции и восприятия вкуса и запаха, пожилые люди имеют тенденцию употреблять меньше пищи и, следовательно, меньше питательных веществ, что может привести к  
30 питательному статусу, который не соответствует специфическим возрастным требованиям ослабленных людей. Эта сложная комбинация событий, которая является конкретной для стареющих людей, может вести к дальнейшему уменьшению массы тела, безжировой массы тела или индекса массы тела (BMI). Следствием этого может стать упомянутая выше немоцность.

35 Поэтому целью одного воплощения данного изобретения является обеспечение соответствия специфическим пищевым потребностям, связанным со старением при достижении возраста более 65 лет, предпочтительно возраста более 75 лет, и введение активных компонентов в предназначенное для этой специальной медицинской цели питание таким образом, чтобы включать их в количествах, способных компенсировать  
40 дефициты, которые со временем развивались бы в случае использования обычных моделей питания, уже применяющихся на известном уровне техники. Таким образом, питательная композиция согласно изобретению предпочтительно удовлетворяет действующим в настоящее время в Европейском союзе требованиям, предъявляемым к продуктам питания для специальных медицинских целей. Кроме того, данное  
45 изобретение ориентировано на увеличение безжировой массы тела или на значительное снижение скорости потери безжировой массы тела, мышечной массы или массы тела.

Непреднамеренные потери массы в ходе старения при достижении возраста более 65 лет тесно связаны со сниженной иммунокомпетентностью, плохим настроением,

низкой жизненной энергией и увеличенной частотой случаев осложнений у одного и того же пациента. Поэтому непреднамеренные потери массы в типичном случае вызывают серьезное беспокойство у практикующих врачей-клиницистов и были включены в список симптомов для диагностированной немощности, предложенный

5 Fried и другими специалистами (Fried и др. (2001) J Gerontol, 56, M146-156).  
Потери массы могут присутствовать уже на ранних стадиях деменции и возрастают по мере увеличения тяжести и прогрессирования AD.

Было выполнено множество исследований по сравнению ежегодных изменений массы у пациентов с болезнью Альцгеймера и у здоровых субъектов, представлявших

10 группу контроля. Эти исследования показали, что потери массы часто встречаются на первых стадиях заболевания, хотя пациенты при этом обычно имеют адекватное потребление энергии. Кроме того, нет никаких неоспоримых доказательств того, что расход энергии относительно размеров тела у пациентов с болезнью Альцгеймера оказывается аномально повышенным.

15 Как правило, прогноз развития большего количества заболеваний, или развития более тяжелых стадий заболевания, или претерпевания более быстрого прогрессирования заболеваний увеличивается с понижением BMI, в частности, когда этот показатель начинает становиться менее  $23,5 \text{ кг/м}^2$ . Это особенно верно для пациентов, страдающих от неврологических проблем, таких как повреждение функции мозга или функции

20 периферических нервов. Примером такой неврологической дисфункции может быть ослабленная познавательная функция в форме когнитивного нарушения или деменции.

Хотя на известном уровне техники имеется устоявшееся мнение относительно прогрессирования потерь безжировой массы тела при протекании болезни Альцгеймера или деменции и увеличенного риска сопутствующей патологии при снижении безжировой

25 массы тела, оно не согласовано относительно риска большего развития или более быстрого снижения когнитивных способностей при увеличении BMI. Например, в обзоре Gorospe и Dave (2007) Age and Aging («Возраст и старение»), 36, 23-29), дается заключение, что увеличение BMI независимо ассоциируется с увеличенным риском деменции. В одном воплощении данного изобретения было найдено, что особая

30 комбинация компонентов согласно изобретению не только увеличивает BMI у находящегося в состоянии немощности, страдающего деменцией пожилого с последующим повышением повседневной активности (ADL), но также приводит к улучшению познавательной функции. Это позволяет достичь эффекта действия композиции согласно изобретению на скорость и степень снижения немощности,

35 превосходящего действие композиций известного уровня техники, поскольку одновременно улучшаются по меньшей мере 2 симптома, вносящих вклад в диагностирование немощности. Это применимо также к действию композиции согласно изобретению на другие определяющие немощность критерии, в том числе влияние на переутомление или усталость, поясняемое далее. В одном воплощении изобретения

40 эффективность композиции согласно изобретению может быть показана так, как это представлено на Фигуре 1.

У находящегося в состоянии немощности пожилого человека комбинация низкой жизненной энергии, слабой стимуляции к выполнению повседневной деятельности для

45 сохранения самостоятельности и невысокие возможности скелетной мускулатуры по обеспечению повседневной активности могут привести к низкой степени активности в повседневной жизни, включая способность покупать, готовить или потреблять пищу в адекватном количестве и качестве.

Функция, масса и сила скелетной мускулатуры также зависят от ее использования.

Fiatarone и др. (1994) N Engl J Med, 330 (25), 1769-750 нашли, что высокоинтенсивный тренинг действительно снижает мышечную слабость у немощных пожилых людей, но введение витаминизированного энергетического напитка (360 ккал) на основе соевого белка такого результата не дало. Однако высокоинтенсивные программы и режимы физических упражнений становятся более трудными в применении, когда пациенты становятся старше или испытывают более тяжелую степень познавательной дисфункции, или когда пациенты страдают от недостатка жизненной энергии или депрессии и становятся слабо мотивированными. Применение таких режимов требует специального оборудования и квалифицированного персонала, чтобы сделать их более успешными. Несмотря на доступность этих программ, проблема немощности и слишком низкого индекса массы тела сохраняется у пожилого населения и уменьшает количество действий, выполняемых в течение дневного времени, особенно у людей с ограниченными возможностями или институционализированных пожилых людей и людей с умеренной до тяжелой деменцией. Это иллюстрирует желательность наличия композиции, предпочтительно питательной или фармацевтической композиции, которая поддерживала бы лечение немощности и предшествующего немощности состояния и могла бы иметь положительный эффект на активность, осуществляемую в повседневной жизни, и на степень самостоятельности в жизни немощных людей.

Хотя немощность связана с увеличенным риском, например, инсульта, болезни Альцгеймера и других деменций, делирия, болезни Паркинсона, перелома шейки бедра, недержания, пневмонии и обезвоживания, предсмертной и терминальной стадий некоторых заболеваний, немощность следует рассматривать в качестве независимого состояния организма. На существующем уровне техники известно, что «питательный статус» в терминах концентраций питательных веществ в крови (плазме) у немощных пожилых людей не соответствует величинам, которые в типичном случае определяются в крови здоровых пожилых или здоровых взрослых людей средних лет. Также известно, что плохой питательный статус в терминах концентраций в крови определенных питательных веществ связан со специфическими заболеваниями, хотя в большинстве случаев причинно-следственные связи трудно распознаются, если вообще существуют. Тем не менее, в прошлом предпринимались попытки нормализации концентрации питательных веществ в крови немощных людей и особенно немощных пожилых людей с последующим улучшением ВМІ и количества повседневной активности, но это оказалось очень трудным. Например, Fiatarone и др. сообщили в 1994 г. о неудаче в достижении этого посредством применения белковой энергетической добавки с 30% рекомендованного введения витаминов на порцию.

Børsheim и др. сообщали об улучшении безжировой массы тела, мышечной массы и мышечной силы, но это исследование не было плацебо-контролируемым и проводилось на 12 пожилых субъектах с нарушением толерантности к глюкозе, имеющих относительно высокую массу тела в 74 кг. Положительные эффекты наблюдались, когда в течение 16 недель дважды в день вводилось по 11 г свободных аминокислот (8 незаменимых аминокислот и аргинин, около 1/3 которых было представлено лейцином); они являются настолько неприятными на вкус, что в типичном случае compliance к терапевтическому регламенту, применяющему эффективное количество аминокислот, оказывалась низкой и, таким образом, эффективность для клинической практики достигнута не была (Børsheim и др. (2008) Clin Nutr. 27, 189-195).

В малом исследовании (5 здоровых активных не являющихся немощным пожилых) Volpi E и др. нашли, что пероральный прием 40 г кристаллических аминокислот совместно с глюкозой малыми порциями каждые 10 минут в течение 3 часов приводил

к небольшому снижению скорости катаболизма мышц ноги (Volpi и др. (2007) J Clin Endocrinol Metab 85 (12), 4481-90). De Jong и сотрудники сравнивали эффект введения пищевых продуктов, обогащенных витаминами и минеральными веществами (фрукты и молочные продукты), и небогатой пищи и не нашли никаких различий в  
 5 безжировой массе тела немощных пожилых людей (de Jong и др. (2000) Am J Public health, 90(6), 947-954). Способствование и стимуляция поедания более крупных объемов более полезных для здоровья или обычных пищевых продуктов также оказываются неэффективными в отношении увеличения массы тела, ВМІ или признаков немощности.

Поэтому имеется необходимость в эффективном улучшении питательного статуса  
 10 у немощных пациентов, у пожилых, имеющих низкий ВМІ, и у немощных пожилых, в частности, но таким способом, который улучшал бы состояние здоровья, что можно было бы определить по увеличению безжировой массы тела, здоровой массы тела, работоспособности мышц и снижению показателя по шкале немощности.

Предпочтительно эти эффекты достигаются у немощных или находящихся в  
 15 предшествующем немощности состоянии людей, у немощных или находящихся в предшествующем немощности состоянии пожилых людей, или пожилых, имеющих показатель ВМІ ниже 26, более конкретно, ниже 23,5 кг/м<sup>2</sup>. Более предпочтительно эти улучшения в состоянии здоровья приводят к более высокой активности в течение  
 20 дневного времени, особенно во время бодрствования, и к улучшению жизнедеятельности и качества жизни в целом.

Это определенное улучшение питательного статуса немощного или находящегося в предшествующем немощности состоянии человека или пожилого человека, имеющего относительно низкую массу тела, определяется как диетотерапия немощного или  
 25 находящегося в предшествующем немощности состоянии потребителя.

Соответствующим определенным болезненным состояниям требованиям, в частности, требованиям, соответствующим немощности, отвечает применение композиции согласно изобретению. В одном воплощении изобретения питательная композиция согласно изобретению обеспечивает диетолечение немощности и предшествующего немощности  
 30 состояния. Это достигается в целом без использования питательных веществ, попытки применения которых были предприняты на известном уровне техники, но закончились неудачей или имели серьезные недостатки.

В диетолечении немощных людей и особенно немощных пожилых людей также важно признавать наличие проблемы ксеростомии, или сухости слизистой оболочки  
 35 рта, вообще или во время еды, и проблему гипохлоргидрии, то есть снижения секреции соляной кислоты желудком, вообще, или после приема пищи, или после обоняния или ознакомления с пищей. В одном воплощении данного изобретения задачей является обеспечение питательной или фармацевтической композиции, которая хорошо переносится при потреблении и хорошо воспринимается даже людьми, страдающими от ксеростомии или гипохлоргидрии.

На существующем уровне техники известно, что добавки белка и энергии пожилым, подверженным риску недостаточности или нарушения питания, приводят к небольшим, но последовательным увеличениям массы тела (Milne и др. (2009) обзор Cochrane). Здоровые люди, такие как атлеты, могут увеличивать свои показатели ВМІ при  
 40 потреблении очень высоких количеств определенных белков, пептидов или аминокислот, в частности, когда это объединяется с программой выполнения физических упражнений. Известный подход для добавления дополнительного белка и энергии требует потребления пищи сверх ежедневного рациона и присущей организму функции, позволяющий иметь дело с большим количеством пищевого белка (то есть азота). Как

пояснялось выше, пожилые и особенно пожилые с ослабленной познавательной функцией и дряхлые пожилые обычно испытывают трудности с потреблением больших количеств или объемов пищи, могут страдать от нарушений функций тела и органов, или от раннего насыщения и низкого аппетита, иметь практические проблемы с  
 5 приготовлением и потреблением пищевых продуктов, и не обладают большим желанием или оказываются не в состоянии выполнять программы физических упражнений (Holmes (2008) Nursing standard, 22 (26), 47-57).

Соответственно, имеется необходимость в альтернативном способе диетолечения пожилых людей, которые нуждаются в увеличении массы тела, индекса массы тела,  
 10 безжировой массы тела, мышечной массы или мышечной силы для надлежащего функционирования, особенно немощных пожилых, в частности, немощных пожилых, страдающих снижением познавательных способностей или слабоумием. Таким образом, это составляет способ лечения немощности, при котором масса тела увеличивается до такой степени, что этот критерий немощности больше не выполняется.

Предпочтительно композиция согласно изобретению достигает всех описанных выше полезных эффектов приблизительно одновременно. Это наблюдается у пожилых в целом (возраст более 65 лет), но также и в подгруппе наиболее старшего возраста (люди в возрасте старше 75 лет). В одном предпочтительном воплощении питательная или фармацевтическая композиция согласно изобретению предназначена для лечения  
 20 по меньшей мере двух признаков немощности, т.е. для увеличения низкой массы тела или BMI и для повышения повседневной активности (ADL), особенно у людей в возрасте старше 50 лет, более конкретно, в возрасте старше 65 лет (пожилых) и, в частности, в возрасте 75 лет (наиболее пожилых). Композиция согласно изобретению может также использоваться для противодействия другим симптомам немощности, таким как  
 25 переутомление или усталость, благодаря ее влиянию на мышечную силу и работоспособность или жизненную энергию, и воздействию на неврологическую функцию, в частности, познавательную способность, как описано выше. Таким образом, представляется композиция, которая не только преодолевает эти симптомы, но также обеспечивает превосходящую эффективность против немощности по сравнению с  
 30 композициями известного уровня техники и при этом не дает неблагоприятных побочных эффектов.

#### Уровень техники

В WO 2009/002146 (NV Nutricia) раскрывается композиция, которая содержит ДНА или ЕРА в комбинации с уридином или его эквивалентом и необязательно ряд других  
 35 компонентов, для поддержания повседневной активности. Данная композиция может прописываться пожилым; в результате введения этих компонентов проявляются улучшения двигательной функции. Кроме того, в композицию изобретения может включаться белок для повышения силы мышц при введении ослабленным пожилым. Для достижения этого белок вносится, в частности, в количестве от 1 до 5 г на 100 мл  
 40 жидкой композиции, при этом белок содержит более 80 мас.% белков молочного происхождения.

WO 2010/002257 (NV Nutricia) раскрывает применение питательной композиции, содержащей более 18 процентов белкового источника энергии (предпочтительно 22-32%), сывороточный белок, по меньшей мере 12 г лейцина на 100 г белкового вещества  
 45 и липидную фракцию, которая содержит по меньшей мере одно из ЕРА, (n-3) DP A, ДНА и (n-3) ЕТА, для улучшения мышечной функции у млекопитающих. Улучшение мышечной функции подразумевалось в отношении максимальной силы, максимальной скорости сокращения и максимальной скорости расслабления, все с поправкой на массу

мышцы. Это улучшение было заявлено как проявляющееся, когда данное молокопитающее является страдающим определенными заболеваниями, в частности, раком или в ходе «старения», и было заявлено как приводящее к повышению повседневной активности, физической работоспособности и качества жизни.

- 5 Ослабленные люди как таковые упомянуты не были, равно как и пожилые с низким BMI или немощные пожилые. Раскрываемая там композиция предпочтительно содержит упомянутые компоненты и, кроме того, специфические неусвояемые олигосахариды, глутамин, цистеин, олигосахариды, карнитин и таурин. Хотя были упомянуты соевый белок и белок пшеницы, предпочтительным было включение вместо этих растительных
- 10 белков казеина. Нуклеотиды и источники уридина упомянуты не были.

- WO 2005/060952 (NV Nutricia) относится к композиция, содержащей в суточной дозировке от 14 до 1000 мг пантотеновой кислоты (витамин B5) для того, чтобы стимулировать аппетит, вследствие чего увеличивалась масса тела и мышечная масса в определенных группах больных людей. Это было удивительно, так как ранее
- 15 сообщалось о пантотеновой кислоте как о супрессивном средстве против голода. Данная композиция может, кроме того, содержать фолиевую кислоту, витамин C (как антиоксидант) и витамины B6 и B12 в качестве части обычного витаминного премикса.

- WO 2007/073178 (NV Nutricia) раскрывает жидкий напиток для пациентов с болезнью Альцгеймера (Пример 3), содержащий нуклеозидный эквивалент (UMP), рыбий жир,
- 20 содержащий DHA и EPA, витамин B6, фолиевую кислоту и витамин B12, фосфолипиды, витамин C (как антиоксидант) и холин. Заявляемый эффект раскрыт не был.

- WO 2004/026294 (Nestec S.A.) раскрывает питательную композицию, которая содержит лейцин и по меньшей мере одно из изолейцина, лизина, метионина, фенилаланина, треонина, триптофана, валина или гистидина в свободном состоянии или в форме соли,
- 25 в которой свободный лейцин присутствует в количестве 10-35 мас.% от общего содержания аминокислот. Такая композиция была заявлена в качестве подходящей для применения в целях контроля потерь массы, вызываемых опухолями, для стимулирования белкового синтеза, восстановления мышечной ткани у человека после атрофии или для диетолечения нарушений питания.

- 30 Сущность изобретения

- В настоящее время было установлено, что безжировая масса тела (LBW) или индекс массы тела (BMI) могут быть повышены у немощных молокопитающих или же на немощность может оказываться эффективное терапевтическое или профилактическое
- 35 воздействие посредством предоставления питательной или фармацевтической композиции, содержащей определенную комбинацию активных компонентов. Соответственно, настоящее изобретение относится к композиции для профилактики или лечения немощности (патологической) у молокопитающего, содержащей по меньшей мере два, предпочтительно три и более предпочтительно четыре компонента (в качестве
- 40 активных ингредиентов), выбранных из группы (i) нуклеозидного аналога, (ii)  $\omega$ -3 полиненасыщенной жирной кислоты, выбранной из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витамина B, (iv) фосфолипида, (v) антиоксиданта и (vi) холина, при условии присутствия по меньшей мере компонентов (i) или (iii), в частности, для увеличения одного или нескольких из массы тела, индекса массы тела и безжировой массы тела, особенно у человека, особенно у пожилого человека.

- 45 Предпочтительно витамин B выбирается из группы, состоящей из витамина B6, витамина B9 и витамина B12. Кроме того, антиоксидант предпочтительно выбирается из группы витамина C, витамина E и селена (включая соединения селена).

Кроме того, было обнаружено, что могут быть увеличены показатели LBW или BMI.

Соответственно, данное изобретение относится, в частности, к композиции, содержащей по меньшей мере два, предпочтительно три и более предпочтительно четыре компонента (в качестве активных ингредиентов), выбранных из группы, состоящей из (i) нуклеозидного аналога, (ii)  $\omega$ -3 полиненасыщенной жирной кислоты, выбранной из группы докозагексановой кислоты (DHA), докозапентаеновой кислоты (DPA) и эйкозапентаеновой кислоты (EPA), (iii) витамина В, предпочтительно выбранного из группы витамина В6, витамина В9 и витамина В12, (iv) фосфолипида, (v) антиоксиданта, предпочтительно выбранного из группы витамина С, витамина Е и селена (включая соединения селена), и (vi) холина, с условием присутствия по меньшей мере одного компонента (i) или (iii), для увеличения одного или нескольких из массы тела, индекса массы тела и безжировой массы тела, особенно у человека, особенно у пожилого человека.

Применение согласно изобретению может быть осуществлено введением применяемых согласно изобретению компонентов, при котором компоненты вводятся млекопитающему в диете, по существу не увеличивающей ежедневного потребления калорий являющегося пациентом млекопитающего. Данная комбинация может применяться для увеличения массы тела по медицинским показаниям, в частности, может применяться к субъекту с массой тела ниже нормальной и в результате этого имеющему медицинские проблемы или повышенный риск приобретения проблем со здоровьем. Например, такой субъект может быть страдающим анорексией, или немощным либо находящимся в предшествующем немощности состоянии человеком, имеющим массу тела, которая оказывается нежелательно низкой.

В частности, пожилой человек в возрасте выше 65 лет предпочтительно с возрастом может получать пользу от применения согласно изобретению.

В частности, увеличение или поддержание массы тела содержит одно или несколько из: (i) увеличения или поддержания безжировой массы тела и (ii) увеличения или поддержания мышечной массы. В случае если субъект является человеком, такое применение предпочтительно содержит увеличение или поддержание индекса массы тела.

В одном конкретном воплощении изобретения присутствуют по меньшей мере два компонента, выбранных из группы (i) нуклеозидных аналогов, (ii)  $n$ -3 полиненасыщенных жирных кислот, выбранных из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витаминов В, (iv) фосфолипидов, (v) антиоксидантов и (vi) холинов, при условии присутствия по меньшей мере одного (i) нуклеозида или по меньшей мере одного (iii) витамина В, применяемых для улучшения способности осуществления повседневной активности (ADL) млекопитающего или снижения ухудшения способности осуществления повседневной активности млекопитающего.

ADL-статус субъекта или изменения ADL субъекта могут определяться с помощью представляющих оценку в баллах испытаний, таких как шкала Катца или шкала PASE.

Индекс Катца самостоятельности в повседневной активности, обычно именуемый ADL Катца, является наиболее адекватным инструментальным средством для оценки функционального статуса в качестве меры способности пациента осуществлять повседневную активность самостоятельно. Клинические врачи обычно используют этот инструмент для выявления проблем в осуществлении повседневной активности и для планирования соответствующего ухода. Индекс оценивает адекватность работоспособности в шести функциях (гигиенические процедуры, одевание/раздевание, туалет, передвижение, прием пищи и способность регулировать мочеиспускание и дефекацию). Пациенты оценивались по шкале «да/нет» в отношении самостоятельности

для каждой из шести функций. Оценка 6 отображает полную функцию, 4 указывает на умеренное ухудшение, 2 или менее отображает тяжелое функциональное повреждение, см. М. Wallace и др. "Try This: Best Practices in Nursing Care to Older Adults" («Попробуй: лучшие методы ухода за престарелыми», выпуск 2, редакция 2007, Нью-йоркского Университета, Колледж сиделок. Hartford Institute for Geriatric Nursing, New York University, College of Nursing, ([http://consultgerirn.org/uploads/File/trythis/try\\_this\\_2.pdf](http://consultgerirn.org/uploads/File/trythis/try_this_2.pdf)).

В целом медицинское применение в отношении ADL включает лечение субъекта, имеющего тяжелые функциональные поражения. Обычными причинами тяжелых функциональных поражений являются двигательные дисфункциональные причины, например, вызванные проблемами с суставами (например, вследствие артроза или ревматоидного артрита), тяжелые сосудистые проблемы (например, диабетическая стопа) или тяжелая степень ожирения (индекс Кетле >40). В частности, субъект немедицинского применения для улучшения способности осуществления повседневной активности млекопитающего, для поддержания способности осуществления повседневной активности млекопитающего или для уменьшения снижения способности осуществления повседневной активности млекопитающего согласно изобретению может иметь по шкале Катца оценку 2 или менее или по шкале PASE менее 30, в частности, по меньшей мере 27,5 (для женщин) или менее 30 (для мужчин).

Кроме того, настоящее изобретение относится к питательной композиции, содержащей (i) по меньшей мере два компонента, выбранных из группы уридина и монофосфата уридина, (ii) DHA и EPA, (iii) витамин B, (iv) фосфолипид, v) антиоксидант и (vi) холин.

Термин «активный ингредиент» или «активный компонент» используется здесь, в частности, для (i) нуклеозидных аналогов, (ii) n-3 полиненасыщенных жирных кислот, выбранных из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витаминов B, (iv) фосфолипидов, (v) антиоксидантов и (vi) холинов, которые являются эффективными в одном или нескольких заявляемых применениях.

Если какое-то определенное соединение попадает более чем в одну из этих групп (i) -(vii) активных ингредиентов, оно в типичном случае обеспечивает активный ингредиент обеих групп. Фактическая дозировка или концентрация, предусматриваемая для каждой группы, может быть определена исходя из того, как данное соединение утилизируется/метаболизируется после приема. Например, фосфатидилхолин (PC) является и фосфолипидом, и холином. Как фосфолипид, он может быть активным в распределении/эмульгировании липидов, а после этого он может подвергаться превращениям при обмене веществ с высвобождением холина, который является необходимым компонентом для млекопитающих, таких как люди. Таким образом, композиция, содержащая PC, содержит активный ингредиент как группы фосфолипидов, так и группы холинов. Другой пример соединения, обеспечивающего более одного типа активных ингредиентов, представляет цитиколин (цитидиндифосфатхолин), который обеспечивает и холин, и нуклеозидный аналог.

В одном предпочтительном воплощении питательная или фармацевтическая композиция, предназначенная для применения согласно изобретению (далее также именуемая «композицией согласно изобретению»), не только оказывает действие на LBW или BMI у (немоющего) пожилого или может применяться для лечения немощности, особенно у пожилых млекопитающих, но введение питательной или фармацевтической композиции изобретения, в которой присутствуют источник уридина и полиненасыщенных жирных кислот типа  $\omega$ -3 ( $\omega$ -3 PUFA), приводит к дальнейшему улучшению повседневной активности, которая может выполняться, и к увеличению

мышечной массы, мышечной силы или функции мышц, когда в композицию согласно изобретению также включается определенное количество белка. В частности, композиция согласно изобретению может использоваться для повышения жизненной энергии, увеличения степени и частоты ощущения себя более энергичным, уменьшения продолжительности, тяжести или частоты ощущения утомляемости или опустошенности или чувства усталости, или повышения стремления к демонстрации инициативы и стремления стать более активным. Кроме того, композиция согласно изобретению может улучшать походку.

Также найдено, что млекопитающие получают физическую пользу от лечения определенной комбинацией активных ингредиентов, такую как лучшее поддержание или даже увеличение одного или нескольких из массы тела, индекса массы тела или безжировой массы тела без необходимости в увеличении указанными млекопитающими суточного потребления калорий. Также обнаружено, что особая комбинация компонентов одновременно способна к ослаблению других симптомов немощности, например, к исправлению неврологической дисфункции или к улучшению способности мышц к долговременной работе, ведущей к повышению активности в течение времени бодрствования. Это совершенно необходимо для эффективного лечения немощности. Поэтому данная особая комбинация активных ингредиентов может применяться для лечения немощности или предшествующего немощности состояния, тем самым приводя к достижению более низкого риска развития немощности с течением времени.

Описанные выше компоненты для обеспечения более сильного воздействия на LBM или BMI могут быть объединены с определенной композицией белка.

В одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции для профилактики или лечения немощности (патологической) у млекопитающего, содержащей по меньшей мере (i) аналог уридина, (ii)  $\omega$ -3 полиненасыщенную жирную кислоту, выбранную из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витамин B, (iv) фосфолипид, (v) антиоксидант, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из витамина C, витамина E и селена, и (vi) холин, при этом такое млекопитающее является пациентом, страдающим деменцией, в частности, болезнью Альцгеймера, пациентом, имеющим BMI ниже 26 и более предпочтительно ниже 23,5.

В одном конкретном воплощении настоящее изобретение также относится к композиции для исправления у млекопитающего немощности (патологической), улучшения его качества жизни и/или повышения повседневной активности (ADL), содержащей по меньшей мере (i) аналог уридина, (ii)  $\omega$ -3 полиненасыщенную жирную кислоту, выбранную из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витамин B, (iv) фосфолипид, (v) антиоксидант, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из витамина C, витамина E и селена, и (vi) холин, при этом такое млекопитающее является пациентом, страдающим деменцией, в частности, болезнью Альцгеймера, пациентом, имеющим BMI ниже 26 и более предпочтительно ниже 23,5.

Термин «или» для целей настоящего изобретения, если не указывается иного или контекст не диктует иного, означает также «и». Следовательно, «выбор A или B» означает любой из выборов A, B и A, и B.

Для целей настоящего изобретения слова единственного числа означают «по меньшей мере один», если не указывается иного.

При обращении к существительному (например, соединению, добавке и т.д.) в единственном числе подразумевается включение и множественного числа, если не определяется иного.

Когда здесь далее упоминается «витамин B», в общем случае подразумевается

витамин В, выбранный из группы витамина В6 (пиридоксина), витамина В9 (фолаты) и витамина В12 (кобаламины), если специально не указывается иного. Когда здесь далее упоминается «антиоксидант», в общем случае подразумевается антиоксидант, выбранный из группы витамина С (аскорбата), витамина Е (токоферолы) и селена (включая соединения селена) (v), если специально образом не указывается иного.

При упоминании здесь кислоты, например, жирной кислоты или фолиевой кислоты, этот термин предназначается для включения сопряженной с указанной кислотой основы (например, фолата), солей данных кислот и производных данных кислот, основа которых является способной к ее преобразованию в данную кислоту (например, сложные эфиры жирной кислоты, такие как триглицериды), если не указывается иного.

При обращении здесь к дозировкам они, в частности, предназначаются для взрослых людей. Специалист в данной области сможет определить подходящую дозировку для других млекопитающих, исходя из общеизвестных знаний, раскрываемых здесь сведений и проведения при необходимости ограниченного количества контрольных испытаний.

При ссылке на млекопитающее предпочтительно такое млекопитающее является человеком, более предпочтительно пожилым человеком.

Раскрытие изобретения

Определение немощности

Для целей данного документа авторы настоящего изобретения используют следующее определение немощности, которое включает практические подходы многих ученых (таких как Fried, Ory и Chin A Paw). Человек считается немощным, когда состояние данного человека в данный период времени отвечает по меньшей мере трем из следующего списка (6) классов симптомов (критериев немощности):

1. Мышечная слабость.

2. Ощущение чрезмерного переутомления или усталости.

3. Ненормально низкая физическая активность.

4. Медленная или неустойчивая походка.

5. Потеря массы.

6. Неврологическая дисфункция.

Степень нарушений в каждом из упомянутых классов симптомов может быть оценена с использованием общепризнанных способов, известных на существующем уровне техники. Для целей данного изобретения предпочтительно применение следующих способов:

Критерий 1 (мышечная слабость)

Для определения мышечной слабости может использоваться одно из следующего списка: а) для мышц руки: сила кистевого жима или сила квадрицепса, б) для ноги: способ, описанный Børsheim и др. (2008) Clin Nutr. 27, 189-195; или описанный в Pijnappels и др. (2008) Eur J Appl Physiol. 102(5):585-592. Критерию немощности соответствовали люди, результаты которых при выполнении этих испытаний принадлежали к нижним 20% в группах по возрасту и полу.

Критерий 2 (ощущение чрезмерного переутомления или усталости)

Для того чтобы определить степень переутомления или усталости, могут быть оценены одно или несколько из а) умственного утомления, б) восприятия напряжения при выполнении стандартной программы физических упражнений, из мышечной работоспособности или мышечной силы или с) емкости легких. Предпочтительно способ а) реализуется посредством выполнения анкетного опроса, известного на существующем уровне техники, например, по шкале CES-D, описанной Roberts (1980) Psychiatr Res, 2, 125-134, оценивающей в баллах такие утверждения, как «я не могу ни за что взяться»

или «я чувствую, что все, за что я берусь, дается с усилием». Эта оценка четко соотносится с уровнем жизненной энергии человека. Способ b) представляет оценку степени физического переутомления и может быть осуществлен, например, с использованием шкалы Борна для оценки восприятия усилий (Borg (1998) Champaign, III; Nybo (2003) Med Sci Sports Exerc, 35, 589-594). Способ c) представляет оценку способности человека обеспечивать организм достаточным количеством кислорода (воздуха). Предпочтительным способом для его применения является измерение объема форсированного выдоха (FEV1) за одну секунду, который для соответствия данному критерию должен составлять менее 30% от нормального показателя для людей

подобного возраста и пола.

Измерение степени физического переутомления или усталости, рекомендованное в способе b), может быть выполнено несколькими путями, все из которых отражают способность нервно-мышечной системы прилагать усилия и проявлять активность. Например, количество физической активности может быть измерено присоединением к испытуемому человеку измерительных устройств и оценкой количества физической активности, которая обычным спонтанным образом проявляется в течение времени бодрствования. Это количество может быть также соотнесено с общим количеством времени сна или отдыха, которое необходимо для восстановления от этой активности, и учтено в оценке. Во-вторых, подходящим для применения показателем является способность мышц сохранять некоторое усилие в течение некоторого времени. Предпочтительно это усилие, которое должно сохраняться, для лучшего отображения применяемой в нормальной жизни активности составляет от 15 до 80% максимальной силы, которую могут обеспечить мышцы. В-третьих, может быть определена скорость, с которой развивается физическое утомление. Например, может быть определена общая мощность, которую мышца способна проявить на некотором промежутке времени, например, измерением силы и умножением на расстояние (при движении), на котором эта сила была проявлена, например, при качании ногой с некоторой скоростью. Оборудование для измерения этих углубленных параметров является коммерчески доступным. Скорость, с которой мышца может устать, или, другими словами, время, в течение которого некоторая сила может поддерживаться, является важной мерой способности организма осуществлять повседневную активность. Когда измеренные величины этих параметров у испытуемого человека принадлежат к низшим 20% таких величин для группы людей подобного возраста и пола, такой человек считается отвечающим данному критерию немогущности.

Важно осознавать, что большая сила мышц не при всех обстоятельствах обязательно ведет к более высокой работоспособности мышц, или мощности, или лучшей выносливости. Большая обеспечиваемая мышцей сила может сильнее истощать запасы эндогенной энергии, что ухудшает время или расстояние, на которых мышца может проявлять силу, и поэтому не увеличивает мышечную работоспособность или мощность. Большая сила может также увеличивать сигналы отрицательной обратной связи от периферических соединений, мышц и сухожилий. При этом мышечная работоспособность или мышечная мощность лучше отображают то мышечное усилие, которое должно быть сделано, чтобы осуществить повседневную активность (Theou и др. (2008) Appl Physiol, Katsiaris, и др, 2005). Поэтому мышечная работоспособность или мышечная мощность, а не мышечная сила предоставляют полезную информацию о состоянии переутомления и усталости и особенно физического переутомления и усталости пациента. Усилие, которое может приложить скелетная мышца, также влияет на максимальную скорость, с которой может быть выполнено некоторое движение.

Высокая скорость движения не ведет автоматически к большой выносливости или эффективному восстановлению после упражнений, что требуется для выполнения большого количества активных действий или проявления высокой мобильности во время бодрствования в течение всего дня.

### 5 Критерий 3 (физическая активность)

Для определения интенсивности физической активности человека могут быть применены один или несколько способов из следующего списка: а) определение количества основных видов деятельности, применяемых в повседневной жизни (как описано выше), и б) определение количества инструментальных активностей, применяемых в повседневной жизни. Измерение инструментальных активностей представляет особенно важный показатель. Надежным способом его получения является оценка по «шкале физической активности для людей пожилого возраста» (PASE), описанной Washburn и др. (1999) J Clin Epidemiol 52, 643-651; “The physical activity scale for the elderly; evidence for validity” («Шкала физической активности для людей пожилого возраста; обоснование применимости»). Для мужчин соответствие этому критерию неспособности отвечает количество баллов менее 30 и принадлежность к части показавших низшие 20% результатов. Для женщин пороговое значение составляет <27,5 (Graham и др. (2009) Gerontol, 55, 644-651).

### Критерий 4 (походка)

Для определения походки человека могут быть применены такие тесты, как описанные в “Modified Physical Performance Test” («модифицированное испытание физической работоспособности», РТТ) и раскрытые Binder и др. (1999) J Gerontol, 54, M428-432, среди которых предпочтительными являются а) оценка способности поддерживать равновесие, определяемая, например, по тому, как ослабленный человек способен подобрать монетку с пола или б) по времени и пути прохождения от 5 до 15 метров или с) по время и способу вставать со стула. Например, для способа б) критерий неспособности выполняется, если в отношении необходимого времени данный человек принадлежит к 20% людей, показавших наихудшие результаты. Подходящие пороговые значения для каждого из полов могут быть взяты из указанных Graham и др. (2009) Gerontol, 55, 644-651.

### Критерий 5 (потеря массы)

Для определения наличия нежелательных потерь массы важно избегать смешивания с данными по острой потере массы, вызываемой (тяжелой) болезнью, или травмой, или в основе которых лежит предсмертный синдром. В одном воплощении данного изобретения из группы людей, для которых является эффективной композиция согласно изобретению, исключаются те, у которых неспособность является следствием кахексии. В одном воплощении изобретения такое исключение людей, пришедших в состояние неспособности из-за кахексии, является предпочтительным. Таким образом, находящиеся в состоянии неспособности люди, удовлетворяющие данному выше определению, отличаются от людей, неспособность которых развилась из-за этих диагностированных состояний, связанных с острыми фазами протекания заболеваний, и незадолго перед смертью.

Что касается определения величины ВМІ, которая должна вызывать беспокойство относительно наступления «неспособности», важно сознавать, что оптимальные показатели ВМІ с возрастом изменяются. В то время как в молодом и среднем возрасте наиболее здоровой считается величина ВМІ между 20 и 25 кг на квадратный метр, в старшем возрасте, например, в возрасте более 65 лет и особенно в возрасте более 75 лет ВМІ ниже 26 и, более конкретно, ниже 23,5 считается нежелательной (Chin A Paw

et al. (2003) J Nutr Health Aging 7(1), 55-60, или Chin (1999) J Clin Epidemiol 52 (11), 1015-1021). Предпочтительный список диагностических инструментальных средств, подходящих для определения слишком низкой массы тела, безжировой массы тела или мышечной массы, ориентирован на население старших возрастов.

5 Для целей данного изобретения авторы полагают желательным тщательное рассмотрение состояния обмена веществ человека, который страдает от низких показателей BMI, массы тела или мышечной работоспособности. Когда такая низкая масса тела является результатом острого процесса, метаболическое состояние пациента отличается в ключевых пунктах от состояния человека, испытывающего метаболические  
10 проблемы более общего характера. Это различие отмечалось также и другими, например, для пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера (Guerin и др. (2005) Am J Clin Nutr, 82 (2), 435-441). Часть страдающих болезнью Альцгеймера, по-видимому, переносит внезапные и тяжелые потери массы в результате интеркуррентных событий, таких как институционализация, существенные изменения в образе жизни, травма или  
15 наличие основного заболевания, в то время как другая часть страдает от потерь веса более хронического характера. Поэтому предпочтительно, чтобы величина BMI, предложенная в качестве пороговой величины для соответствия одному критерию немощности, оценивалась при отсутствии заболеваний в острой фазе, то есть отсутствии диагностированного заболевания, выбранного из рака, СПИД, ХОБЛ (хроническая  
20 обструктивная болезнь легких), инфекций, предсмертного состояния, предсмертного состояния, связанного с анорексией, хирургической, случайной и подобной обширной травмы, или, в альтернативном воплощении, острых фаз при протекании этих заболеваний или состояний. Наличие острой фазы в течение этих заболеваний может быть определено с помощью известных на существующем уровне техники биомаркеров,  
25 например, измерением плазменных концентраций белков острой фазы, таких как транстиретин, альфа-1 кислый гликопротеин, С-реактивный белок, или измерением концентрации цитокинов, таких как IL-1, IL-6 или TNF- $\alpha$ , которые являются представительными для острых инфекционных или тяжелых прогрессирующих заболеваний. Авторы данного изобретения нашли, что метаболическое состояние  
30 такого человека полностью отличается от состояния человека, страдающего от немощности, имеющей происхождение в связи с генерализованной неспособностью обмена веществ справляться с каждодневными стрессами внешнего мира. Поэтому в контексте данного изобретения немощность, которая лечится и устраняется введением питательной или фармацевтической композиции согласно изобретению, не является  
35 тем типом усиленной потери массы или немощности, которые ассоциируются с острыми состояниями, заболеваниями или травмой. Напротив, она является определяемой далее немощностью, которая вызывается общим и комплексным ухудшением способности организма адаптироваться к внешним стрессам, которая может быть приобретена в течение жизни, например, ведением нездорового образа жизни, включая вредные  
40 пищевые привычки, подверженностью действию токсических веществ или под действием времени, что происходит в процессе старения, в частности старения после возраста 65 лет и более, в частности, немощностью, вызываемой хроническим ухудшением адаптивных реакций.

Кроме того, способ для определения непреднамеренных потерь массы может  
45 использоваться для оценки применимости критерия 5, использующего показатель в 4,5 кг нежелательных потерь массы в предшествующем году или в 5-10% массы тела в пределах 6-12 месяцев или менее.

Непреднамеренные потери массы субъектом - это потери массы, происходящие

несмотря на стремление субъекта поддерживать или увеличивать его массу тела (самостоятельное или по совету лица, осуществляющего уход, или лечащего врача).

Такие потери массы могут определяться в регулярном порядке сравнением имеющейся на данный момент массы с массой в период 1-2 годами ранее и выяснением у субъекта, стремится ли он/она к поддержанию или увеличению массы тела.

Кроме того, может использоваться способ, применяющий показатель в 6 кг нежелательных или необъяснимых потерь массы в течение предыдущих 2 лет. Такие потери массы могут определяться в регулярном порядке сравнением имеющейся на данный момент массы с массой в период двумя годами ранее и выяснением у субъекта, стремится ли он/она к поддержанию или увеличению массы тела. Предсмертное состояние может диагностироваться врачом. Для определения риска развития предсмертного состояния рекомендуется измерение содержания транстиретина и альфа-1 кислого гликопротеина в плазме крови обоих полов и установление низкого уровня альбумина в крови и высокого содержания С-реактивного белка в крови мужчин, что применялось Carriere (POLA Group) et al. (1998) Arch Ophthalmology, 116, 1031).

Критерий 6 (неврологическая дисфункция)

Для определения степени неврологической дисфункции предпочтительно применение следующих способов: а) обнаружение тремора или двигательной дисфункции, отличной от нарушений равновесия, и проведение функциональных испытаний, применяемых в отношении оценки характеристик походки; б) оценка познавательной функции (ухудшение); в) снижение беглости речи; г) измерение скорости прохождения электрических сигналов по нервам; е) анализ сенсорной функции для определения проблем, связанных со слуховым, зрительным, тактильным восприятием, ощущениями вкуса и запаха); ф) оценка эмоционального или психологического состояния в отношении, например, установления наличия большой депрессии, расстройств эмоциональных реакций или тревожного расстройства; г) определение недержания или ежедневных проявлений значительных непроизвольных потерь мочи и h) наличие тяжелых расстройств сна, таких как хроническая бессонница или сонное апноэ. На известном уровне техники описаны способы оценки неврологической дисфункции, которые включают методы DSM IV и измерения, описанные в соответствующих областях в качестве общих методов исследования немогности, такие как Гронингенский индикатор немогности (Schuurmans и др. (2004) J Gerontol, Biol Sci, Med Sci, 59, M962-5), всестороннее гериатрическое обследование (FI-SGA: Goggins и др. (2005) 60, 1046; Jones и др. (2004) J Am Geriatr Soc, 52, 1929-33) или общее клиническое впечатление от изменений в физической слабости (CGIC-PF: Studenski и др. (2004) J Am Geriatr Soc, 52, 1560-6). Непроизвольная потеря мочи рассматривается как значительная, когда она превышает 10 мл в день.

Считается, что пациент отвечает этому связанному с неврологической дисфункцией критерию немогности, когда удовлетворяется пункт б) (ухудшение познавательной функции) или когда выполняется комбинация из по меньшей мере двух других критериев. Ухудшение познавательной функции может быть оценено известными на существующем уровне техники способами, например, с помощью исследований, относящихся к сфере оценки вербальной памяти, зрительно-пространственной памяти и способности к вниманию и управлению. Предпочтительные способы включают применение шкалы оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-cog assessment), краткой шкалы оценки психического статуса MMSE (MMSE assessment), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций или методов CERAD (Консорциум для разработки регистра болезни Альцгеймера).

Анализы сенсорной функции могут быть проведены посредством использования способов, известных на существующем уровне техники для определения пороговых значений восприятия вкусов, ароматов и звуков или для определения способности делать различия между разными ароматами и вкусами.

5 Человек считается имеющим слабую степень немощности, если он отвечает трем из этих шести критериев, и умеренно немощным, когда им выполняются четыре критерия или когда оценка по этим трем признакам настолько плоха, что диагностируется клиницистом или врачом как свидетельствующая о серьезном ухудшении состояния пациента.

10 Человек считается находящемся в предшествующем немощности состоянии или продромальном в отношении немощности состоянии, когда его или ее состояние соответствует только двум из шести критериев немощности. Когда композиция согласно изобретению обеспечивает лечение предшествующего немощности состояния, это ограничивается профилактическим воздействием на развитие немощности. Так, 15 предшествующее немощности состояние и продромальная немощность определяются как являющиеся синонимичными.

Человек определяется как являющийся немощным пожилым человеком, когда выполняются вышеупомянутые критерии для немощности и, кроме того, он находится в возрасте старше 65, предпочтительно 75 лет.

20 Человек определяется как пожилой человек, находящийся в предшествующем немощности состоянии, когда состояние этого человека отвечает критериям предшествующего немощности состояния и этот человек находится в возрасте старше 65, предпочтительно 75 лет.

В контексте данного изобретения термин «немощность» или «дряхлый» относится 25 к патологическим состояниям и используется для охвата указанных выше состояний, таких как предшествующее немощности состояние, продромальная немощность, слабая степень немощности или умеренная немощность.

Хотя некоторые ученые признают различные формы немощности, включая медицинскую, функциональную, социальную, психологическую и физическую 30 немощность (Faber и др. (2006) Arch Phys Med Rehabil. 87, 885-96), композиция согласно изобретению направлена на проявление эффективности только по отношению к тем пациентам, которые точно отвечают указанным выше критериям.

Пожилые или население старших возрастов являются группой, которая по-разному определяется на известном уровне техники. Применительно к целям данного изобретения 35 авторы изобретения использовали следующее определение. Пожилые или население старших возрастов определяются как все люди в возрасте старше 65 лет. «Люди позднего пожилого возраста» являются людьми старше 75 лет. Заявляемая для применения в соответствии с изобретением комбинация является, в частности, подходящей для лечения млекопитающего. В одном предпочтительном воплощении указанная комбинация 40 предназначена для лечения человека, в частности, пожилого человека. В контексте данной заявки пожилой человек является человеком в возрасте 50 лет или старше, в частности, в возрасте 55 лет или старше, более конкретно в частности в возрасте 60 лет или старше, более конкретно в возрасте 65 лет или старше. Это довольно широкое определение учитывает тот факт, что средний возраст варьирует между различными 45 группами населения, на различных континентах и т.д. Наиболее развитые страны мира приняли хронологический возраст 65 лет в качестве определения «пожилого» или человека старшего возраста (в связи с возрастом, с которого можно начинать получать пенсионное обеспечение), но как и многие ориентированные на Запад понятия, оно не

слишком хорошо адаптируется к ситуации, например, в Африке. В настоящее время не существует стандартного числового критерия Организации объединенных наций (ООН), но ООН соглашается, что в отношении западного мира граничным для отнесения к пожилому населению является возраст 60+ лет. Более традиционные африканские

5 определения старшего или «пожилого» человека в зависимости от окружающей обстановки, региона и страны коррелируют с биологическим возрастом 50-65 лет.

Под «диетотерапией ослабленных людей, находящихся в предшествующем немощности состоянии, и людей, имеющих слишком низкий LBM или BMI» согласно изобретению подразумевается введение питательных компонентов ослабленным людям,

10 находящимся в предшествующем немощности состоянии, или людям, имеющим слишком низкий BMI или LBM, таким способом, который не только не влияет на эндогенные концентрации питательных компонентов, но также оказывает благоприятное воздействие на здоровье людей, страдающих от немощности, симптомов немощности, находящихся в предшествующем немощности состоянии или людей, страдающих от

15 слишком низкого LBM или BMI, как это заявляется в данной заявке. Это означает, что композиция согласно изобретению может создавать в крови концентрацию того питательного вещества, которое находится вне нормального диапазона, в типичном случае наблюдаемого в той же самой ткани у здоровых людей, например, здоровых людей, которые потребляют регулярное питание или нормальную диету. В контексте

20 этого изобретения альтернативный способ сказать то же самое состоит в том, что композиция согласно изобретению также нацелена на терапевтическое питание ослабленных или находящихся в предшествующем немощности состоянии людей или людей, имеющих слишком низкие показатели LBM или BMI.

Важно заметить, что многие пожилых оказываются плохо питающимися и у них

25 развивается дефицит одного или нескольких нутриентов, таких как белок, энергия или микрокомпоненты, или же их комбинации, например, PEM (белково-энергетическая недостаточность). Такая «недостаточность» в настоящее время определяется с помощью инструментальных средств, таких как “MUST” или “MNA”, но авторами данного изобретения предусматривается разработка альтернативных инструментальных средств,

30 таких как одно, специально сфокусированное на питательном статусе, и другой инструмент, сосредоточенный на общем и быстром скрининге состояния человека для оценки наличия условий, при которых может быть полезным применение дополнительного питания или другого лечения. Поэтому в одном воплощении данного изобретения композиция согласно изобретению применяется в комбинации с оценкой

35 питательной недостаточности млекопитающего, предпочтительно с использованием MUST или MNA. В этом воплощении изобретение содержит по меньшей мере следующие этапы:

1. Исследование питательного статуса млекопитающего и

2. Воздействие с применением питательной или фармацевтической композицией

40 согласно изобретению.

Предпочтительно исследование питательного статуса применяется по меньшей мере дважды в комбинации и по отношению к питательному воздействию. Более предпочтительно исследование выполняется по меньшей мере однократно перед и по меньшей мере один раз после воздействия, с тем, чтобы отследить любые изменения в

45 питательном статусе. Начальное исследование питательного статуса может выявить наличие дефицитов, которые могут быть исправлены посредством адаптации воздействующей композиции согласно изобретению. Для обеспечения возможности выполнения такой диетолечения согласно изобретению были определены особые

инструментальные средства, которые представляют собой специальный инструмент для оценки питательного статуса и модуль пищевых компонентов, обеспечивающий удобную адаптацию и обогащение питательной композиции согласно изобретению.

Предпочтительный инструмент для оценки питательного статуса содержит несколько частей, включая анкетный опрос, который задает вопросы для оценки питательного статуса, базу данных, которая заполняется ответами на вопросы, и алгоритм, который сравнивает ответы с заранее определенными нормальными величинами. При необходимости делаются выводы, позволяющие выработать рекомендации. Эти функциональные возможности могут быть введены в электронное устройство, такое как компьютер или миникомпьютер, посредством загрузки и запуска соответствующей программы. Задаваемые вопросы являются по меньшей мере покрывающими биомаркеры для определения питательного статуса с помощью способов, применяемых на существующем уровне техники в лабораториях клинической биохимии.

Кроме «диетолечения» авторы данного изобретения также идентифицируют «лечебную тактику» в отношении немощности и предшествующего немощности состояния. Согласно этому определение «лечебная тактика», то есть ведение получающего лечение человека, содержит по меньшей мере следующие этапы:

а) диагностирование немощности оценкой по шести приведенным выше критериям для определения наличия немощности,

б) воздействие с помощью композиции согласно изобретению и

с) отслеживание изменений, выполняемое по меньшей мере повторной оценкой тех же типов симптомов, которые определялись на этапе а).

Предпочтительно оценка симптомов выполняется с помощью инструментального средства, в частности, в виде формы, или документа, или электронного устройства с соответствующим программным обеспечением, как это описано ниже.

При необходимости в лечебной тактике в отношении немощности и предшествующего немощности состояния применение питательной композиций согласно изобретению может быть объединено с одним или несколькими из 1) программы физической подготовки, 2) программы улучшения социальных взаимодействий, 3) программы по обеспечению большей подверженности действию солнечного света и свежего воздуха, 4) адаптации диеты или общего рациона питания пациента и 5) медицинского или медикаментозного вмешательства. Предпочтительно, чтобы лечебная тактика содержала по меньшей мере одну программу, которая включала бы подвергание действию солнечного света и свежего воздуха или программу физической подготовки в качестве четвертого и пятого этапа лечебной тактики в отношении состояния пациента.

В принципе, предполагаемое для получения данной лечебной терапии молокопитающее может страдать от любого из указанных выше симптомов немощности. В частности, молокопитающее является человеком, страдающим по меньшей мере неврологическими или умственными проблемами и одним, выбранным из группы, состоящей из потерь массы и ненормально низкой физической активности. Предпочтительно пациент испытывает все три типа симптомов. Когда пациент испытывает неврологические или умственные проблемы, предпочтительно они имеют форму деменции, в частности, сенильной деменции. Для целей данного изобретения люди, которые страдают «сенильной деменцией», определяются как страдающие одним или несколькими видами деменции. Считается, что сенильная деменция или деменция включает болезнь Альцгеймера (AD).

Деменция может быть на любой стадии. В частности, молокопитающее может находиться в продромальном периоде деменции. «Пациент с продромальной деменцией»

является человеком, который не страдает указанной выше сенильной деменцией, но имеет повышенную вероятность развития сенильной деменции. Аналогичным образом «пациент с продромальной болезнью Альцгеймера» является человеком, который не страдает AD, но имеет повышенную вероятность развития AD. В принципе для

5 определения у пациента продромальной деменции могут использоваться любые диагностические средства. Несколько диагностических средств, которые могут применяться для классифицирования пациентов как пациентов с продромальной деменцией, описаны ниже и включают точный диагноз мозговых поражений и биохимических проблем и тщательную фиксацию критериев. Таким образом, настоящее

10 изобретение независимым образом ориентировано на пациентов с продромальной деменцией или пациентов с продромальной болезнью Альцгеймера.

В частности, люди, которые показывают положительные результаты по меньшей мере по одному, предпочтительно по меньшей мере по двум, более предпочтительно по меньшей мере по трем из следующих критериев, считаются упомянутыми здесь

15 пациентами с продромальной деменцией:

- уровень общего содержания тау-белка в литре цереброспинальной жидкости (CSF), превышающий 350 нг;

- массовое соотношение абета-42/фосфо-тау-181 в CSF ниже 6,5;

- наличие атрофии средней височной доли (MTL), имеющаяся потеря объема

20 гиппокампа, энторинальной области коры или миндалин по данным магнитно-резонансной визуализации (MRI) с выполнением качественных оценок либо с использованием визуальной балльной оценки (в соотнесении с хорошо изученной группой населения с возрастной нормой), либо количественной волуометрии

25 интересующих областей (в соотнесении с хорошо изученной группой населения с возрастной нормой);

- наличие атрофии фронтальной височной доли (FTL), подтвержденной MRI с качественными оценками или количественной волуометрией;

- уровень F2-изопростана (F2-IsoP, изопростан-8,12-изо-iPF2 альфа-VI) более 25 пг на 1 мл CSF.

30 Более подробные пояснения значения концентраций Т-тау, Р-тау-181, абета-42 и F2-изопростана в CSF для будущего развития болезни Альцгеймера могут быть найдены в Hansson и др. (2006) Lancet Neurol 5:228-234; и в Pratico и др. (2002) Arch Neurol 59:972-976.

В контексте этого документа пациенты, которые находятся в продромальном периоде

35 болезни Альцгеймера (AD), определяются как находящиеся в стадии преддеменции AD. Величины биомаркеров указывают на состояние организма, в частности, центральной нервной системы, при которых риск развития болезни Альцгеймера значительно возрастает независимо от того, будет ли конечная форма болезни Альцгеймера типичной

40 болезнью Альцгеймера, нетипичной болезнью Альцгеймера или смешанной болезнью Альцгеймера. Это состояние преддеменции организма может протекать без значительных клинических симптомов, в виде так называемого предклинического состояния болезни Альцгеймера, при котором пациент не обнаруживает симптомов риска заболевания

45 болезнью Альцгеймера или претерпевает предсимптоматическую болезнь Альцгеймера. Важно также отметить, что пациент может испытывать легкие ухудшения познавательной функции, определяемые оценкой вышеупомянутых параметров, без увеличения риска развития болезни Альцгеймера (Dubois и др. (2010), Arch Neurol, 9, 1118-1127).

Композиция согласно изобретению оказывает влияние на массу тела и немощность,

независимо от того, является ли данный пациент реально болеющим болезнью Альцгеймера, является ли пациентом с продромальной болезнью Альцгеймера, является ли нормальным пожилым человеком, испытывающим связанные с возрастом ухудшение памяти или умеренное снижение когнитивных способностей без увеличенного риска развития AD, или же находится в предклиническом состоянии, являясь подверженным увеличенному риску развития болезни Альцгеймера или различных деменции, таких как сосудистая деменция.

В одном предпочтительном воплощении пациент с продромальной болезнью Альцгеймера может быть идентифицирован как таковой, поскольку он отвечает по меньшей мере первым двум критериям (общий тау-белок и соотношение абета-42/P-тау-181). Более предпочтительно также применяется один из трех других критериев (атрофия MTL, атрофия FTL, F2-IsoP).

В дополнение к указанным или вместо одного или нескольких вышеприведенных критериев, предпочтительным может быть применение следующего:

- сниженный метаболизм глюкозы в двусторонних височных парietальных областях мозга, обнаруживаемый позитрон-эмиссионной томографией (PET);
- сниженный метаболизм глюкозы в коре задней части поясной извилины, обнаруживаемый PET;
- ослабленный кровоток в мозге, измеряемый с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT), например, с помощью радионуклида  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO);
- ослабленный метаболизм глюкозы в мозге, измеряемый по данным SPECT;
- отклонения от нормы в гистологии средней или нижней височной доли, которые могут быть определены MRI или по скорости усвоения глюкозы;
- отклонения от нормы в гистологии или усвоении глюкозы в височной и парietальной зонах коры головного мозга или в коре задней части поясной извилины.

Нарушения состояния мозга или его частей могут быть установлены или с учетом собственного состояния данного человека в его здоровом состоянии в качестве сравнения, или, когда это не доступно, сравнением с усредненными данными по состоянию представительной группы (подходящей, например, по возрасту). Последнее происходит наиболее часто. Клинический врач способен распознать продромальную фазу посредством сопоставления состояния пациента со сравнительной ситуацией и средней ситуацией, когда патологическое состояние развилось бы в полной мере. В частности, промежуточная ситуация, при которой пациент демонстрирует отклонение в  $x\%$  от показателя здорового человека в направлении патологических условий, для целей данного изобретения рассматривается как нахождение пациента в продромальной стадии. Такая величина  $x$  при определении кровотока и метаболизма глюкозы составляет 20%, когда определяется в стандартизированных условиях в отношении питания и физической нагрузки.

Важно отметить, что действие композиции согласно изобретению на массу тела осуществляется в присутствии в композиции согласно изобретению относительно небольших количеств энергии и белка и что это воздействие на массу тела происходит одновременно с воздействием на другие симптомы немощности, такие как неврологическая или функция мозга, физическая активность, в частности, инструментальная активность, что делает ее подходящей для лечения немощности и предшествующего немощности состояния.

Композиция согласно изобретению

Композиция согласно изобретению является питательной или фармацевтической

композицией. При упоминании фармацевтической композиции понимается, что такая композиция обладает только медицинским эффектом или пользой, то есть такая композиция не содержит по существу никаких ингредиентов, которые помимо активных компонентов представляли бы существенный источник энергии. При упоминании

5 питательной композиции подразумевается, что такая композиция обладает как питательным, так и медицинским эффектом или пользой, то есть композиция содержит макронутриенты, которые помимо активных компонентов предоставляют существенный источник энергии, определенный белковый материал, жир помимо компонента (ii) и усвояемые углеводы. Предпочтительно она содержит компоненты пищевой категории

10 качества, что делает ее подходящей для безопасного перорального приема или энтерального введения. Компоненты могут быть также растворены в матрице, которая делает их подходящими для парентерального введения.

Композиция согласно изобретению может иметь любую форму или находиться в любом физическом состоянии. Предпочтительно это стерильная композиция или

15 композиция, которая содержит ограниченное количество микроорганизмов, такая как молочный продукт, например, ферментированный под контролируемыми условиями, или сухой продукт, к которому были добавлены пробиотики. Примером такого ферментированного продукта является йогурт. Композиция согласно изобретению может быть твердой, полутвердой или напитком. Такие формы были широко раскрыты

20 на известном уровне техники. Предпочтительно она является напитком, хотя для пациентов, страдающих дисфагией, предпочтителен высоковязкий продукт или имеющий полутвердую форму.

Композиция согласно изобретению также может быть составным комплектом, содержащим компоненты согласно изобретению, упакованные для одновременного

25 или последовательного введения нуждающемуся в этом человеку. Соответственно, каждый компонент может быть упакован отдельно или некоторые могут быть упакованы вместе, например, в пакетике, бутылке и т.д.

Композиция согласно изобретению предпочтительно является композицией, удовлетворяющей критериям, устанавливаемым руководящими правилами в отношении

30 пищевых продуктов для специальных медицинских целей или лечебного питания. Эти правила издаются Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration), в виде директив Европейского союза или уполномоченными властными органами других юрисдикции. В частности, композиция согласно изобретению обеспечивает те питательные вещества и в тех количествах, которые

35 требуется пациенту вследствие специфического болезненного состояния данного пациента. Эти количества активных компонентов не могут вводиться посредством адаптации обычной диеты.

В одном воплощении композиция согласно изобретению предназначена для терапевтического улучшения одного или нескольких из массы тела, индекса массы тела,

40 безжировой массы тела, мышечной массы, мышечной силы или мышечной функции. Это улучшение может происходить у пожилого человека, в частности, немощного пожилого человека. Композиция согласно изобретению может подходящим образом использоваться при диетолечении людей, страдающих от симптомов немощности, или для терапевтического контроля немощности (или предшествующего немощности

45 состояния), посредством обеспечения некоторого количества активных компонентов в сутки и предпочтительно в период около 4 часов.

Согласно используемому здесь описанию ежедневное количество означает, в частности, количество в ежедневной единице дозирования, обеспечиваемой комбинацией

изобретения. Такая ежедневная единица дозирования может являться однократной дозировкой, но также может быть разделена на две или три, или еще большее количество суточных дозировок. Если комбинация согласно одному предпочтительному воплощению предназначена для введения в виде однократной единицы дозирования, описанные здесь суточные количества предпочтительно являются количествами (предпочтительно упакованными) в единице дозирования комбинации.

Было обнаружено, что введение по меньшей мере двух компонентов, выбранных из группы (i) нуклеозидного аналога, (ii)  $\omega$ -3 полиненасыщенной жирной кислоты, выбранной из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витамина B, предпочтительно выбранного из группы витамина B6, B11 и B12, (iv) фосфолипида, (v) антиоксиданта, предпочтительно выбранного из группы витамина C и витамина E, и (vi) холина, при условии присутствия по меньшей мере компонента (i) или (iii) является подходящим для применения в профилактике или лечении неспособности у млекопитающего в одном воплощении вместе с или же в качестве части диеты, обеспечивающей источники энергии (углеводы, белки, жиры), в отличие от той же самой изокалорической диеты, но без указанной комбинации. Таким образом, делается заключение о том, что композиция согласно изобретению является эффективной без необходимости в увеличении потребляемого количества калорий. Соответственно, в одном конкретном воплощении действие указанной комбинации на увеличение одного или нескольких из массы тела, индекса массы тела или безжировой массы тела не связывается с увеличением потребляемого количества калорий.

(i) Нуклеозидный аналог.

Композиция согласно изобретению может содержать нуклеозидный аналог. В данном контексте нуклеозиды включают нуклеозиды как таковые, дезоксинуклеозиды как таковые и аналоги нуклеозидов как таковых или дезоксинуклеозидов как таковых. Таким образом, при упоминании нуклеозида этот термин также предназначен для включения соответствующего дезоксинуклеозида.

Аналоги являются, в частности, соединениями, содержащими нуклеиновое основание, такими как моонуклеотиды (моно-, ди- или трифосфаты нуклеозидов), олигонуклеотиды, полинуклеотиды, нуклеиновые основания и их физиологически приемлемые производные, которые могут быть *in vivo* преобразованы в нуклеозид как таковой или в нуклеотид как таковой. Примеры таких производных включают различные эфиры. WO 2002/088159 (Trommsdorff GmbH) относится к сложным эфирам уридина, которые могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением. Содержание этой публикации в отношении (дезокс)уридиновых сложных эфиров является включенным посредством ссылки. Такие аналоги способны к увеличению эндогенных уровней активных форм нуклеозидов в тканях тела, таких как кровь, печень и мозг. Также подходящим образом в качестве источника нуклеозидов могут быть включены синтетические соединения, например, ацилированные производные нуклеозидов, например, триацетилуридин.

Композиция согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит пиримидиновый нуклеозид или его аналог, такой как цитидин или его аналог или же уридин или его аналог. Более предпочтительно композиция согласно изобретению содержит уридин или его аналог, предпочтительно по меньшей мере один уридин или его аналог, выбранный из группы, состоящей из уридина (то есть рибозилурацила), дезоксиуридина (дезоксирибозилурацила), фосфатов уридина (UMP, dUMP, UDP, UTP), урацильного нуклеинового основания и ацилированных уридиновых производных. Предпочтительно композиция согласно изобретению содержит фосфат уридина,

выбранный из монофосфата уридина (UMP), дифосфата уридина (UDP) и трифосфата уридина (UTP). Наиболее предпочтительно композиция согласно изобретению содержит UMP, поскольку UMP наиболее эффективно воспринимается организмом после перорального приема. Таким образом, включение UMP в композицию согласно изобретению позволяет достичь высокой эффективности при самой низкой дозировке, при введении субъекту небольших объемов или и того, и другого вместе. Производные уридина, такие как UDP, который легко образуется из пищевого UMP, также выглядят важными, в частности, для транспорта гликопротеидов и гликолипидов внутри клетки и их доступности в цитозоли и клеточной мембране.

Предпочтительно, по меньшей мере 20% массы уридина или его аналога в композиции согласно изобретению обеспечивается UMP, более предпочтительно по меньшей мере 50% массы, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% массы.

Предпочтительно настоящее применение содержит ежедневное введение уридина или его аналога в ежедневной дозировке от 0,08 до 3 г в сутки, предпочтительно от 0,1 до 2 г в сутки, более предпочтительно от 0,12 до 1 г в сутки.

Предпочтительно настоящее применение содержит ежедневное введение UMP в суточной дозировке от 1,3 до 37,5 мг UMP на килограмм массы тела получающего лечение субъекта. Необходимые дозировки аналогов уридина в расчете на массу могут быть вычислены из суточной дозировки UMP на основе эквимолекулярных количеств с использованием молекулярной массы аналога и UMP, составляющей для последнего 324 дальтон. Суточная дозировка аналогов предпочтительно составляет от 3 до 115 мкмоль на 1 кг массы тела в сутки, предпочтительно от 5 до 35 мкмоль на 1 кг массы тела в сутки или от 0,25 до 9 ммоль, предпочтительно от 0,3 до 6, наиболее предпочтительно от 0,45 до 2,8 ммоль в сутки.

Предпочтительно настоящее применение содержит ежедневное введение комбинации, содержащей уридин или его аналог в количестве от 0,06 до 2,4 г UMP на 100 мл жидкой композиции, предпочтительно от 0,08 до 1,6 г на 100 мл жидкой композиции, более предпочтительно от 0,12 до 0,8 г на 100 мл жидкой композиции. В качестве варианта, оптимальная доза для монофосфата уридина составляет на 100 г сухого вещества от 0,18 до 7,2 г, предпочтительно от 0,24 до 5,4 г и более предпочтительно от 0,36 до 2,4 г.

В качестве подходящего аналога цитидина может использоваться, например, цитидин в виде свободного основания или в форме соли, в виде эфира, фосфорнокислого производного, такого как CMP, CDP или CTP, в форме цитозина и в виде производного холина, например, цитиколина. Однако когда в композицию согласно изобретению одновременно включаются и аналог уридина, и аналог цитидина, предпочтительно, чтобы массовое соотношение суммарного количества уридина и его аналогов к суммарному количеству цитидина и его аналогов превышало 1,0, более предпочтительно составляло бы по меньшей мере 2,0, наиболее предпочтительно было бы больше 5,0.

Хотя цитидин является предшественником уридина, более целесообразным и эффективным является включение в композицию согласно изобретению уридина, поскольку он легче преодолевает гематоэнцефалический барьер.

В некоторых воплощениях изобретения подходящие для применения источники нуклеозидов включают экстракты из растительного, животного, бактериального, из морских водорослей или дрожжевого материала, например, в композиции согласно изобретению, предназначенной для людей, не страдающих почечными заболеваниями. Примеры таких экстрактов включают подвергнутые тепловой обработке водные вытяжки из хлебопекарных дрожжей или пивных дрожжей. В следующем

предпочтительном воплощении композиция согласно изобретению предпочтительно не содержит высоких количеств других нуклеотидов. Так, предпочтительно суммарное массовое отношение содержания уридина и его аналогов к содержанию аденозина или его аналогов составляет в композиции согласно изобретению менее 0,1, более  
 5 предпочтительно менее 0,01, наиболее предпочтительно 0. Предпочтительно массовое отношение суммарного количества уридина и его аналогов к сумме гуанозина или его аналогов в композиции согласно изобретению составляет менее 0,1, более предпочтительно менее 0,01, наиболее предпочтительно 0. Предпочтительно суммарное массовое отношение содержания уридина и его аналогов к содержанию инозина  
 10 составляет в композиции согласно изобретению менее 0,1, более предпочтительно менее 0,01, наиболее предпочтительно 0.

(ii)  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega$ -3 PUFA).

Композиция согласно изобретению может содержать  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega$ -3 PUFA), в частности,  $\omega$ -3 длинноцепочечные полиненасыщенные жирные  
 15 кислоты (LCPUFA), более конкретно, выбранные из группы докозагексаеновой кислоты (22:6  $\omega$ -3; DHA), докозапентаеновой кислоты (22:5  $\omega$ -3; DP A) и эйкозапентаеновой кислоты (20:5  $\omega$ -3; EPA). Подходящие для применения источники включают рыбий жир, масло из морских водорослей, яичные липиды и генетически модифицированные организмы.

Предпочтительно композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере DHA, предпочтительно DHA и EPA. Более предпочтительно комбинация содержит DHA и по меньшей мере один предшественник DHA, выбранный из EPA и DPA. Более предпочтительно композиция согласно изобретению содержит DHA и EPA. Авторы  
 20 данного изобретения выяснили, что только часть поступающей в мозг DHA имеет происхождение от перорально поглощаемой DHA. Важная часть вводимой в мозг DHA получается в результате преобразования в мозге DPA в DHA. В следующем объекте композиция согласно изобретению предпочтительно содержит значительное количество EPA. EPA преобразуется в DPA ( $\omega$ -3), увеличивая количество DPA ( $\omega$ -3), превращающейся в мозге в DHA. В результате композиция согласно изобретению  
 25 предпочтительно также содержит значительное количество EPA с тем, чтобы дополнительно стимулировать in vivo образование DHA.

$\omega$ -3 PUFA, в частности, LCPUFA, более конкретно, DHA, DPA и EPA могут обеспечиваться в любой форме, такой как, но не ограничиваясь, триглицеридами, диглицеридами, моноглицеридами, жирными кислотами в свободном состоянии или в  
 35 виде их солей или эфиров, фосфолипидами, лизофосфолипидами, эфирами глицерина, липопротеинами, церамидами, гликолипидами или их комбинациями. Предпочтительно композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере DHA в триглицеридной форме.

Предпочтительно настоящий способ содержит ежедневное введение от 200 до 5000 мг, более предпочтительно от 400 до 3000 мг, наиболее предпочтительно от 800 до 2500 мг суммарных количеств DHA и EPA. Доля содержания (DHA+EPA) относительно  
 40 общего количества жирных кислот составляет в комбинации предпочтительно от 5 до 50 мас.%, более предпочтительно от 10 до 45 мас.%, наиболее предпочтительно от 15 до 40 мас.%). Предпочтительно настоящий способ содержит ежедневное введение от  
 45 100 до 4000 мг, более предпочтительно от 120 до 1800 мг DHA.

Предпочтительно композиция согласно изобретению содержит от 1 до 40 мас.% DHA по отношению к общему количеству жирных кислот, предпочтительно от 3 до 36 мас.% DHA по отношению к общему количеству жирных кислот, более предпочтительно от

10 до 30 мас.% ДНА по отношению к общему количеству жирных кислот в композиции согласно изобретению. Композиция согласно изобретению предпочтительно содержит от 0,5 до 20 мас.% ЕРА по отношению к общему количеству жирных кислот, предпочтительно от 2 до 10 мас.% ЕРА по отношению к общему количеству жирных кислот, более предпочтительно от 5 до 10 мас.% ЕРА по отношению к общему содержанию жирных кислот. Массовое отношение ДНА к сумме ЕРА и ДРА предпочтительно превышает 1,0, более предпочтительно составляет от 1,2 до 10, более предпочтительно от 2 до 8. Вышеупомянутые соотношения и количества учитывают и оптимизируют несколько аспектов, включая вкус (слишком высокие уровни LC-PUFA ухудшают вкус, приводя к снижению комплаентности), баланс между ДНА и ее предшественниками для обеспечения оптимальной эффективности в отношении максимальной дозировки и возможности представления рецептур продукта в жидкой форме, в виде брикетов или капсул.

В одном воплощении композиция согласно изобретению содержит низкое количество арахидоновой кислоты (АА; 20:4  $\omega$ -6). Арахидоновая кислота, как полагают, противодействует эффектам композиции согласно изобретению. Субъекты настоящего изобретения обычно усваивают достаточные количества АА или ее предшественников, и избыточная ежедневная дозировка может стимулировать воспалительные реакции, ухудшая повседневную активность. Предпочтительно массовое соотношение ДНА/АА в композиции согласно изобретению составляет по меньшей мере 5, предпочтительно по меньшей мере 10, более предпочтительно по меньшей мере 15, вплоть до, например, 100. Предпочтительно массовое соотношение ЕРА/АА составляет по меньшей мере 2. Настоящий способ предпочтительно содержит введение композиции, содержащей менее 5 мас.% АА по отношению к общему количеству жирных кислот, более предпочтительно менее 2,5 мас.%. Массовое соотношение длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 с по меньшей мере с 20 атомами углерода в композиции согласно изобретению преимущественно составляет менее 0,5, предпочтительно ниже 0,2. Если длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты с 18 атомами углерода также включаются в такое соотношение, предпочтительное массовое соотношение  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 составляет от 0,05 до 1, более предпочтительно от 0,1 до 0,6, наиболее предпочтительно от 0,15 до 0,4.

### (iii) Витамин В

Композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один витамин В. Витамин В выбирается из группы витамина В1 (тиамин), витамина В2 (рибофлавин), витамина В3 (ниацин или ниацинамид), витамина В5 (пантотеновая кислота), витамина В6 (пиридоксин, пиридоксаль, или пиридоксамин, или хлористоводородная соль пиридоксина), витамина В7 (биотин), витамина В9 (фолиевая кислота или фолат) и витамина В12 (различные кобаламины). Предпочтительно по меньшей мере один витамин В выбирается из группы витамина В6, витамина В12 и витамина В9. В частности, хорошие результаты были достигнуты с комбинацией, содержащей витамин В6, витамин В12 и витамин В9. Преимущественно включаются витамин В12 и витамин В9, поскольку низкие плазменные уровни витамина В12 или В9 являются фактором риска развития болезни Альцгеймера.

Витамин В должен применяться в эффективной дозе, при этом такая доза зависит от типа используемого витамина В. Как эмпирическое правило, подходящая минимальная или максимальная доза может выбираться на основе известных диетических рекомендаций, например, представленных Институтом медицины (ИОМ) Национальной академии наук США или Научным комитетом по пищевым продуктам

(научный комитет ЕС), на основе раскрываемой здесь информации и проведенных при необходимости в ограниченных количествах контрольных испытаний. Минимальная доза может быть основана на ожидаемой средней потребности (EAR), хотя эффективной может быть и более низкая доза. Максимальная доза обычно не превышает максимально переносимые уровни потребления (UL), рекомендованные ИОМ.

В случае его наличия в питательной или фармацевтической композиции согласно изобретению, витамин B6 обычно присутствует в количестве, обеспечивающем суточную дозировку в диапазоне от 0,5 до 100 мг, в частности, в диапазоне от 0,75 до 25 мг, более конкретно, в диапазоне от 0,9 до 5 мг. В случае наличия в питательной или фармацевтической композиции согласно изобретению, витамин B12 обычно присутствует в количестве, обеспечивающем суточную дозировку в диапазоне от 0,5 до 1000 мкг, в частности, в диапазоне от 1 до 100 мкг, более конкретно, в диапазоне от 1,5 до 10. В случае наличия в питательной или фармацевтической композиции согласно изобретению, витамин B9 обычно присутствует в количестве, обеспечивающем суточную дозировку в диапазоне от 50 до 5000 мкг, в частности, в диапазоне от 150 до 1000 мкг, более конкретно, в диапазоне от 200 до 1000 мкг.

В одном предпочтительном воплощении данного изобретения активные компоненты включены в состав напитка, предпочтительно имеющего объем около 125 мл, или в альтернативном предпочтительном воплощении в состав продукта, имеющего массовое содержание сухого вещества около 30 г, в расчете на упаковку каждого из них, предназначенную для употребления один раз в день. Это означает, что упомянутые выше количества в суточной дозе могут быть пересчитаны на концентрацию в миллилитрах делением вышеупомянутой величины на 125, или на концентрацию в расчете на 1 г сухой массы продукта делением на 30.

Этот способ вычисления также применим и к другим активным компонентам композиции согласно изобретению от (i) до (vi), когда раскрывается желательная дозировка в расчете на суточную дозу.

#### (iv) Фосфолипиды

Композиция согласно изобретению может содержать фосфолипид. В данном контексте термин «фосфолипид» включает лизофосфолипиды, деацилированные фосфолипиды и глицерофосфолипиды. Предпочтительно включение фосфолипида, который способен приводить к увеличению образования у пожилых хиломикронов после введения триглицеридных липидов и может обеспечивать подходящие для применения жирные кислоты. В частности, фосфолипид выбирается из группы, состоящей из фосфатидилхолина (PC), фосфатидилэтаноламина (PE), фосфатидилсерина (PS), фосфатидной кислоты (фосфатидат), фосфоинозитидов (таких как фосфатидилинозитол (PI), фосфатидилинозитолфосфат, фосфатидилинозитолбисфосфат, фосфатидилинозитолтрифосфат) и сфингомиэлина. В частности, комбинация согласно изобретению содержит по меньшей мере два различных фосфолипида, выбранных из группы, состоящей из фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина. Предпочтительно комбинация согласно изобретению содержит фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин. Хорошие результаты были достигнуты с комбинацией фосфатидилхолина (PC) и фосфатидилсерина (PS), предпочтительно в массовом соотношении 3:1.

В качестве источника фосфолипидов может использоваться, например, лецитин. При необходимости фосфолипиды обогащаются одним или несколькими такими фосфолипидами, как церамид, сфинголипид или таким специфическим фосфолипидом, как фосфатидилхолин.

Фосфолипид должен применяться в эффективной дозе. Обычно, общая суточная дозировка фосфолипида находится в диапазоне от 50 до 5000 мг, в частности, в диапазоне от 100 до 2000 мг, более конкретно, в диапазоне от 150 до 1200 мг

Включение фосфолипидов, кроме того, оказывает полезный эффект улучшения функции клеточных мембран, таким образом способствуя улучшенному функционированию различных частей мозга, которые у продромальных субъектов могут оказаться подвергнутыми неблагоприятному воздействию. Кроме того, фосфолипиды улучшают устойчивость и продолжительность хранения композиции согласно изобретению. Фосфолипиды, помимо этого, делают возможным производство композиций, обладающих привлекательным вкусом. Кроме того, фосфолипиды являются источником холина и предотвращают снижение плазменных уровней холина после физических упражнений. Холин необходим для образования ацетилхолина, нейромедиатора, вовлеченного в процессы обучения и памяти, а также активации мышц. Эти преимущества достигаются уже при относительно низких уровнях содержания фосфолипида.

#### (v) Антиоксидант

Композиция согласно изобретению может содержать антиоксидант, в частности, один или несколько антиоксидантов, выбранных из группы витамина С, витамина Е и селена. Витамин С может присутствовать как свободная кислота (аскорбиновая кислота) или в качестве соли, например, аскорбата натрия или аскорбата калия. Подходящие источники витамина Е включают (альфа-)токоферол и токотриенол. Подходящие источники селена включают селенаты и селениты.

Антиоксидант должен применяться в эффективной дозе. Как эмпирическое правило, подходящая минимальная или максимальная доза может выбираться на основе известных диетических рекомендаций, например, представленных Институтом медицины (ИОМ) Национальной академии наук США или Научным комитетом по пищевым продуктам (научный комитет ЕС), на основе раскрываемой здесь информации и проведенных при необходимости в ограниченных количествах контрольных испытаний. Минимальная доза может быть основана на ожидаемой средней потребности (EAR), хотя эффективной может быть и более низкая доза. Максимальная доза обычно не превышает максимально переносимые уровни потребления (UL), рекомендованные ИОМ. В случае нахождения в данной комбинации витамин С обычно присутствует в количестве, обеспечивающем суточную дозировку в диапазоне от 20 до 1200 мг, в частности, в диапазоне от 30 до 400 мг, более конкретно, в диапазоне от 35 до 120 мг. В случае нахождения в питательной или фармацевтической композиции согласно изобретению витамин Е обычно присутствует в количестве, обеспечивающем суточную дозировку в диапазоне от 8 до 200 мг, в частности, в диапазоне от 20 до 140 мг, более конкретно, в диапазоне от 35 до 100 мг.

В случае нахождения в питательной или фармацевтической композиции согласно изобретению селен обычно присутствует в количестве, обеспечивающем суточную дозировку в диапазоне от 40 до 400 мкг, в частности, в диапазоне от 50 до 200 мкг, более конкретно, в диапазоне от 55 до 80 мкг.

При необходимости могут присутствовать и один или несколько иных антиоксидантов помимо (v) антиоксиданта, выбранного из группы витамина С, витамина Е и селена.

#### (vi) Холин

Питательная или фармацевтическая композиция согласно изобретению может содержать холин. Холин относится к различным четвертичным аммонийным солям, содержащим катион N,N,N-триметилэтанолламмония. Более конкретно, холин выбирается

из группы катиона холина, солей холина или эфиров, таких как хлорид холина, битартрат холина, стеарат холина или других подобных, или соединений, которые диссоциируют до холина, таких как альфосцерат холина, сфингомиэлин, цитидиндифосфохолин или цитиколин, или CDP-холин, ацилглицерофосфохолин, например, лецитин, лизолецитин, глицерофосфатидилхолин и любая их смесь. Предпочтительно включение в композицию согласно изобретению соли холина или альфосцерата холина.

Холин должен применяться в количестве, обеспечивающем, в частности, суточную дозировку от 100 до 4000 мг, более конкретно, от 200 до 2000 мг.

Кроме того, питательная или фармацевтическая композиция согласно изобретению может содержать один или несколько дополнительных питательных микроэлементов, например, один или несколько питательных микроэлементов, выбранных из группы витаминов, минеральных веществ и микроэлементов, таурина и инозита.

#### Белок и энергосодержание

Композиция, предпочтительно питательная композиция согласно изобретению, позволяет улучшать показатели ВМІ, или LBM, или осуществлять лечение неомощности, не требуя потребления больших количеств белка или дополнительной энергии.

Фактически количество энергии в композиции согласно изобретению в выражении на суточную дозу для взрослого человека может оставаться ограниченной величиной менее 400 ккал (1680 кДж), предпочтительно менее 280 ккал (1178 кДж) или более предпочтительно менее 210 ккал (882 кДж). Для создания эффекта нет необходимости в обеспечении определенных количеств энергии (что может быть заключено из эксперимента с изокалорическим контролем), который просто является результатом введения активных компонентов в пищевой продукт небольших размеров, который таким образом используется в качестве носителя. В одном воплощении компоненты от (i) до (v) включены в фармацевтическую композицию согласно изобретению, имеющую энергосодержание на единицу порции менее 130 ккал (546 кДж) или предпочтительно менее 80 ккал (336 кДж).

В одном воплощении количество активных компонентов (определенных как компоненты от (i) до (v)), необходимых для обеспечения воздействия на ВМІ и т.п., предоставляет более 50%, предпочтительно более 58%, наиболее предпочтительно от 62 до 88% от общего количества калорий заявленной композиции. При вычислении энергии авторы данного изобретения использовали показатель 9 ккал (37,8 кДж) на 1 г липидов или фосфолипидов, ноль килоджоулей на 1 г нуклеозидов, витаминов и аналога холина, 4 ккал (16,8 кДж) на 1 г белка и усвояемых углеводов и 2 ккал (8,4 кДж) на 1 г волокна.

Количество белка при его наличии в композиции согласно изобретению может оставаться относительно низким, что может являться важным преимуществом для наибольшей части людей, которые страдают от потерь массы или симптомов неомощности. В частности, предпочтительно, чтобы композиция согласно изобретению не искажала нормальные модели питания, позволяла выпускать продукт с привлекательным вкусом и не вызывала изжогу или желудочно-кишечный дискомфорт после ее потребления. Композиция согласно изобретению выглядит эффективной также когда концентрация белка в композиции согласно изобретению остается ниже 11 г на 100 мл и предпочтительно ниже 9 г, более предпочтительно от 3 до 8,4 г и наиболее предпочтительно от 5,2 до 8,2 г на 100 мл композиции согласно изобретению.

Для концентратов, полусухих и сухих продуктов более удобно выражать концентрацию белка в расчете на грамм сухого вещества. Количество белка в этих случаях обычно составляет менее 400 мг, предпочтительно менее 360 мг, более

предпочтительно 100-340 мг, наиболее предпочтительно от 150 до 330 мг на 1 г сухого вещества. В этих количествах могут использоваться простые белки, такие как молочный белок. Эти технические признаки композиции согласно изобретению приводят к хорошей комплаентности с рационом питания, использующим такую композицию согласно изобретению, и очень небольшой адаптацией нормальной диеты после введения в употребление композиции согласно изобретению в соответствии с рекомендациями.

Для избежания нежелательного эффекта насыщения, особенно у пожилых, количество казеинатов предпочтительно составляет 4,5 или менее мас.% или об.% для жидкой рецептуры и более предпочтительно от 0,5 до 4,0 мас.% или об.%, или наиболее предпочтительно от 0,8 до 33 мас.% или об.%. Поэтому, но также и по причинам эффективности предпочтительно не включать казеинат в композицию согласно изобретению, которая конкретизируется ниже.

Эффект активных компонентов (особые комбинации нуклеозидов, LC-PUFA, фосфолипидов, витаминов и аналога холина) обеспечивает эффективность введения питательной композиции согласно изобретению с минимальными количествами объема пищи, например, менее 150 мл на единицу порции, что является также важным, поскольку пожилые и особенно дряхлые пожилые люди склонны к намного более раннему достижению насыщения при приеме пищи. В одном воплощении изобретения активные вещества поставляются потребителю в готовой к использованию единичной порции, которая обеспечивает от 15 до 160 г эффективной композиции согласно изобретению.

Ранее было предположено, что дополнительный белок с особыми качественными характеристиками способен улучшать LBM или увеличивать массу тела пожилого человека. Фокус внимания наиболее релевантных публикаций в этой области сосредоточен на количестве белка (которое должно предпочтительно составлять более нескольких дюжин граммов дополнительного белка в суточной дозе), включении L-лейцина или включении вместе с белком большой доли незаменимых аминокислот, например, более 15 г чистых кристаллических аминокислот. Следование такой диете для многих немощных пожилых людей может оказаться слишком трудным, поскольку вкус свободных аминокислот часто рассматривается как неприятный или поскольку потребление таких больших количеств белка оказывает значительное воздействие на потребление регулярной диеты.

В этой связи данное изобретение обеспечивает решение проблемы необходимости применения нежелательных количеств дополнительного белка в анаболических целях, то есть для улучшения ВМІ пожилого человека, что интенсифицирует улучшение функции мозга по данным, наблюдаемым у немощных пожилых людей при потреблении комбинации из одного или нескольких активных компонентов от (i) до (v) согласно изобретению.

Количество белка, представленное для поддержания действия композиции согласно изобретению на ВМІ у немощного пожилого человека, предпочтительно содержит белок, не являющийся казеинатом. Подходящими выглядят, в частности, определенный сывороточный белок с относительно низким содержанием фосфора, белки рыбы, в частности, белок трески, или белок, полученный из яиц, а также белки, полученные из овощей, таких как картофель, соя, горох, фасоль, люпин, лебеда и амарант. Белки могут быть интактными или подвергнутыми тепловыми обработке, либо неденатурированными или частично гидролизованными. Гидролиз интактного белка нацелен на улучшение его растворимости, но степень гидролиза должна сохраняться минимальной, предпочтительно в пределах степени гидролиза между 2 и 12, с тем, чтобы поддерживать хорошие органолептические свойства готовой к использованию

композиции согласно изобретению. В одном предпочтительном воплощении количество немолочного белка составляет более 21 мас.%, более предпочтительно более 25 мас.%, наиболее предпочтительно более 42 мас.%, в частности, более 51 мас.% от количества белка.

5 Подходящие сывороточные белки включают имеющие содержание фосфора менее 400 мг/л, когда 100 г белка растворяются в одном литре воды. Предпочтительно это содержание фосфора составляет от 70 до 340 мг/л. Количество белка может быть определено из данных на ярлыке продукта или, когда это невозможно или не  
10 подтверждается измерениями азота по Кьельдалю, способом, принятым на известном уровне техники в качестве предпочтительного для конкретной матрицы, и умножением этого на 6,25 для смесей белков и пептидов.

В случае включения молочных белков предпочтительно включение сывороточного белка. Такой белок предпочтительно обогащен сывороточным альбумином или альфа-лактальбумином. Такое общее содержание молочных белков также предпочтительно  
15 включает лактоферрин. Концентрация альфа-лактальбумина как фракция всех сывороточных белков предпочтительно составляет более 25 мас.%, а сывороточного, альбумина от 5 до 12 мас.%. Концентрация лактоферрина предпочтительно находится в диапазоне от 0,25 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,29 до 1,4 мас.%, более предпочтительно от 0,34 до 1,2 мас.% от общего количества белка.

20 В случаях, когда жирные кислоты содержат столько омега-3 жирных кислот, что отношение массовых количеств омега-3 к омега-6 превышает 5, количество сывороточного белка предпочтительно составляет менее 50 мас.% содержания белка, чтобы сохранить способность к насыщению композиции согласно изобретению настолько низкой, насколько это возможно, поддерживая эффективность композиции  
25 согласно изобретению.

Также полезным является включение заменимых аминокислот или их солей, либо сложных эфиров. Примеры подходящих аминокислот включают серии и аспарагиновую кислоту. Эти аминокислоты могут вводиться в виде L-изомеров или в форме  
30 рацемической смеси L- и D-изомеров данной аминокислоты. Суммарное содержание аспартата и аспарагина в композиции согласно изобретению предпочтительно составляет более 8,4, более предпочтительно от 9,0 до 16, наиболее предпочтительно от 9,5 до 15 г на 100 г аминокислот композиции согласно изобретению. Количество серина в готовой к использованию композиции согласно изобретению предпочтительно составляет более 4,1 г на 100 г аминокислот. Полагают, что присутствие этих двух  
35 аминокислот в рецептуре по меньшей мере частично отвечает за анаболический характер рецептуры и наблюдаемую эффективность в лечении симптомов неомощности. Увеличение в предпочтительном воплощении концентраций до обозначенных количеств увеличивает их эффект. В этом отношении воздействие на неврологические симптомы у пожилых с низким ВМІ включает влияние на подавленное настроение, жизненную  
40 энергию и повседневную активность. Авторы данного изобретения полагают, что за это ответственен эффект влияния на метаболические пути, в частности, влияние на метаболизм глюкозы и экспрессию генов, а не количество калорий или количество белка, которые обеспечиваются в соответствии с композицией согласно изобретению.

Оказалось, что выбранные типы и количества белка имели неожиданное  
45 преимущество в отношении долговременного введения людям, страдающим от неомощности или низкой массы тела, особенно у пожилого населения, обеспечивая более высокие результаты в увеличении ВМІ, безжировой массы тела или массы тела и мускульной функции, мышечной силы и мышечной массы, чем белковая рецептура с

наиболее высоким содержанием белка, обогащенная незаменимыми аминокислотами, и продемонстрировали меньшее неблагоприятное воздействие на чувствительных людей.

Важно, что в одном предпочтительном воплощении количество белка вносит вклад в лучшее функционирование обмена веществ для содействия сохранению ВМІ и безжировой массы тела и воздействия на другие симптомы немогности, такие как переутомление и усталость, неврологическая функция. Поэтому данный белок предпочтительно содержит сывороточный белок и более предпочтительно сывороточный белок и растительный белок.

В одном предпочтительном воплощении осмотическая концентрация композиции согласно изобретению настолько низка, насколько это возможно, для того, чтобы способствовать легкому опорожнению желудка. В одном предпочтительном воплощении композиция согласно изобретению демонстрирует осмоляльность ниже 450 мЭкв/л.

Кроме того, буферная сила композиции согласно изобретению предпочтительно является невысокой, чтобы обеспечивать быстрое переваривание и кишечный транзит композиции согласно изобретению после употребления. Это достигается с использованием количеств и типов белков, обозначенных выше, и предупреждением применения высокой солевой нагрузки, в частности, цитратов и фосфатов. Количество фосфора в композиции согласно изобретению предпочтительно составляет менее 150 мг, более предпочтительно от 20 до 110 мг, наиболее предпочтительно от 50 до 72 мг на 100 мл. В одном воплощении нуклеотиды в композиции согласно изобретению, такие как фосфат уридина или фосфат цитидина, замещены их основаниями. В одном предпочтительном воплощении композиция согласно изобретению содержит нуклеиновое основание и нуклеозид или нуклеотид. В одном предпочтительном воплощении отношение массовых количеств нуклеинового основания к сумме соответствующих нуклеозидов и нуклеотидов составляет более 0,06, предпочтительно от 0,2 до 0,9.

Количество органических кислот, таких как цитраты, предпочтительно составляет менее 2 мас.%, более предпочтительно менее 1,2 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,1 до 0,9 мас.% от количества усвояемых углеводов. Эти признаки являются особенно релевантными для случаев наличия у пожилого человека диагностированной ахлоргидрии. Она является основной проблемой для пожилых и, в частности, для институционализированных пожилых людей или пожилых, имеющих ВМІ ниже 23,5 кг/м<sup>2</sup> или немощных пожилых.

В одном предпочтительном воплощении композиция согласно изобретению является жидкой рецептурой, имеющей вязкость при 20°C менее 60, более предпочтительно от 2 до 30 МПа·с. В данном контексте вязкость представляет собой вязкость согласно измерениям, выполненным с помощью вискозиметра Anton Paar Physica MCR301 с аСР50-1/РС конусом (диаметр 50 мм, разница между средней и наибольшей величиной 1°) при °C на скорости 100 с<sup>-1</sup>.

Дозированная форма

Кроме того, в зависимости от формы - питательной или фармацевтической композиции - в котором обеспечивается данная комбинация, могут присутствовать один или несколько дополнительных ингредиентов, обычно применяемых на известном уровне техники.

Если дозированная форма представляет фармацевтическую композицию, такая фармацевтическая композиция может содержать один или несколько инертных наполнителей, известных на существующем уровне техники, для обеспечения

фармацевтической композицию в предпочтительной дозированной форме.

Фармацевтическая композиция предпочтительно предназначена для энтерального применения (перорально или зондовым питанием). Примеры твердых рецептур представляют таблетки, капсулы (например, твердые или мягкие капсулы с желатиновой оболочкой), пилули, пакетики-саше, порошки, гранулы и другие подобные, которые содержат активные ингредиенты совместно с обычным носителем. Может использоваться любой обычный материал-носитель. Материал-носитель может быть органическим или неорганическим инертным материалом-носителем, подходящим для перорального приема. Подходящие носители включают воду, желатин, аравийскую камедь, лактозу, крахмал, стеарат магния, тальк, растительные масла и другие подобные. Помимо этого, в соответствии с принятой практикой составления фармацевтических рецептур, могут добавляться вспомогательные материалы, такие как ароматизирующие вещества, консервирующие средства, стабилизаторы, эмульгаторы, pH-буферы и другие подобные. Притом, что отдельные активные ингредиенты подходящим образом вводятся в единой композиции, они могут также применяться и в индивидуальных единицах дозирования.

Если дозированная форма является питательной композицией, такая композиция обычно содержит по меньшей мере один макронутриент для того, чтобы придавать (дополнительную) энергетическую ценность питательной композиции. Макронутриент может подходящим образом выбираться из группы белковых веществ (белки, пептиды, аминокислоты), жиров помимо компонента (ii), и усвояемых углеводов.

Подходящий белковый материал, липиды и углеводы, и подходящие концентрации макронутриентов могут основываться на известных диетических нормативах для пищевых продуктов, в частности, пищевых продуктов для пожилых. Подходящие рецептуры могут быть основаны, например, на известных коммерчески доступных пищевых продуктах для больных, или пищевых продуктах, анонсируемых в качестве предназначенных для питания пожилых людей или кормления людей, страдающих деменцией.

Что касается липидов, предпочтительно присутствие одного или нескольких триглицеридов. Они могут выбираться из растительных масел и жиров и жидких животных жиров и масел.

Что касается усвояемых углеводов, они могут, в частности, выбираться из усвояемых пентоз, усвояемых гексоз, усвояемых олигосахаридов, например, усвояемых дисахаридов, усвояемых трисахаридов и усвояемых полисахаридов (например, крахмала). Более конкретно, один или несколько усвояемых углеводов могут быть выбраны из группы галактозы, маннозы, сахарозы, рибозы, трегалозы, палатинозы, лактозы, мальтодекстрозы, мальтозы, глюкозы, фруктозы, включая их олигомеры и полимеры.

При необходимости питательная композиция согласно изобретению содержит один или несколько неусваиваемых углеводов (пищевых волокон), таких как олигосахариды. В данном контексте термин «олигосахариды», в частности, относится к сахаридам, содержащим от 3 до 25 моносахаридных единиц в молекуле. Олигосахарид(-ы) могут, в частности, выбираться из группы фруктоолигосахаридов (FOS), галактоолигосахаридов (GOS), транс-галактоолигосахаридов (TOS), ксилоолигосахаридов (XOS), олигосахаридов сои и других подобных. При необходимости в композицию согласно изобретению могут быть также включены соединения с более высокой молекулярной массой, такие как инулин, резистентный крахмал и другие подобные.

Кроме того, питательная композиция может содержать пробиотик.

Помимо этого, питательная композиция может содержать одну или несколько добавок, обычно используемых в технологиях пищевых продуктов, таких как одна или несколько добавок, выбранных из группы ароматизирующих веществ, стабилизаторов, консервирующих средств, красителей, эмульгаторов, pH-буферов и т.д.

Предназначаемая для применения в соответствии с изобретением питательная композиция может быть твердой композицией, полутвердой композицией (такой как паста или гель) или жидкой композицией, такой как напиток или питьевой пищевой продукт.

Питательная композиция согласно изобретению быть может, в частности, предназначена для энтерального введения (перорально или зондовым питанием). Могут применяться и альтернативные дозированные формы, в частности, для парентерального введения. Специалист сможет составить рецептуру подходящего продукта для парентерального введения, в частности, не допуская включения неэндогенного белкового материала, который может вызвать аллергическую реакцию или другие неблагоприятные эффекты. Введение может выполняться на основе способа, известного *per se* (как таковой) для конкретного типа питательной композиции.

В частности, питательная композиция может выбираться из группы спредов, йогуртов, заварных кремов, мороженого, масла и других молочных продуктов; продуктов на основе заменителей молока, напитков, таких как фруктовые напитки, сладких батончиков, печенья, пирожных и другие хлебобулочных изделий, а также питьевых пищевых продуктов.

Общая энергетическая ценность композиции может выбираться в широких пределах, располагаясь, например, в диапазоне от 0,2 до 4 ккал/г. В частности, энергетическая ценность может составлять по меньшей мере 0,4 ккал/г, более конкретно, по меньшей мере 0,8 ккал/г. В частности, энергетическая ценность может составлять 5 ккал/г или менее, более конкретно, 3 ккал/г или менее.

В случае, если питательная композиция является жидкостью, обычно она имеет питательную ценность по меньшей мере 20 ккал/100 мл, предпочтительно по меньшей мере 50 ккал/100 мл, в частности, по меньшей мере 75 ккал/100 мл или по меньшей мере 100 ккал/100 мл. Для жидкой композиции питательная ценность обычно составляет 300 ккал/100 мл или менее, в частности, 200 ккал/100 мл или менее, более конкретно, 150 ккал/100 мл или менее.

Подходящие дозированные формы, активные ингредиенты, дополнительные компоненты, которые могут одновременно вводиться, и способы введения являются такими, как описаны для питательной или фармацевтической композиции, описанных здесь выше, в формуле изобретения или в приводимых здесь ниже примерах.

Витамин В, фосфолипид, антиоксидант и, в случае присутствия, дополнительные активные ингредиенты могут вводиться под наблюдением специалиста-медика или же могут приниматься самостоятельно.

Конкретное воплощение: питательная композиция

Как упоминалось выше, данное изобретение также относится к питательной композиции, содержащей (i) по меньшей мере один компонент, выбранной из группы уридина и монофосфата уридина, (ii) ДНА и ЕРА (которые могут присутствовать в связанном виде, например, триглицеридного сложного эфира), (iii) витамин В, (iv) фосфолипид, v) антиоксидант и (vi) холин. Предпочтительные источники, предпочтительные конкретные соединения для каждой группы, концентрации, дозировки и другие свойства продукта могут в целом быть такими, как описываются здесь выше.

Питательная композиция согласно изобретению обычно также содержит, белок. Кроме того, обычно присутствуют усвояемый углевод и волокно.

Предпочтительно питательная композиция содержит i-a) нуклеозид уридин и i-b) нуклеотид монофосфат уридина. i-a) Уридин и i-b) монофосфат уридина предпочтительно присутствуют в массовом соотношении в диапазоне от 0,2:1 до 0,7:1. Наличие обоих и i-a) уридина, и i-b) монофосфата уридина, особенно в указанном соотношении, является, в частности, выгодным потому, что это обеспечивает более однородную биологическую доступность после перорального приема, что увеличивает количество пациентов с терапевтическим эффектом от композиции (используемой) согласно изобретению (субъекты, положительно реагирующие на лечение композицией в соответствии с изобретением) без каких-либо нежелательных неблагоприятных эффектов. Кроме того, нуклеозид уридин может снижать активацию рецепторов P2Y в кишечнике.

В одном предпочтительном воплощении общее содержание уридина и монофосфата уридина находится в диапазоне 5-30 мг в расчете на грамм сухой массы, более предпочтительно в диапазоне 8-20 мг на грамм сухой массы, в частности, в диапазоне 10-18 мг на грамм сухой массы.

Для получения избирательного действия нуклеотидной фракции в продукте изобретения, такого как избежание вызова нежелательного эффекта в энтероцитах, или печени, или энтеральной нервной системе из-за активации рецепторов, например, P2X или рецепторов P2Y нуклеотидами на основе гуанозина или на основе аденозина, общее содержание уридина и UMP в виде массовых процентов от общего содержания нуклеозидных аналогов предпочтительно составляет более 28, более предпочтительно 40-100 мас.%, наиболее предпочтительно 60-100 мас.%.

Массовое соотношение UMP и GMP (гуанозинмонофосфат) предпочтительно составляет более 10. Массовое отношение UMP к UMP (инозинмонофосфат) предпочтительно составляет более 10.

В одном конкретном воплощении питательная композиция согласно изобретению содержит 3-14 мг EPA в расчете на грамм сухого вещества, предпочтительно 5-10 мг EPA на грамм сухого вещества и 12-56 мг DHA на грамм сухого вещества, предпочтительно 2,5-20 мг DHA на грамм сухого вещества. Предпочтительно сумма DHA и EPA составляет 5-50 мас.% по отношению к общему количеству жирных кислот.

Композиция согласно изобретению предпочтительно имеет низкое содержание арахидоновой кислоты (AA), если она вообще присутствует, особенно в одном воплощении, в котором присутствуют один или несколько компонентов (ii)  $\omega$ -3 PUFA, выбранных из EPA, DHA и DPA. Предполагается, что AA оказывает неблагоприятное действие на эффективность этих компонентов в применении согласно изобретению. В связи с этим массовое соотношение суммы DHA+DPA+EPA и AA предпочтительно превышает 5, в частности, равно 6 или выше, более конкретно, 12 или выше. В одном особенно предпочтительном воплощении массовое соотношение DHA и AA превышает 5. Отношение содержания длинноцепочечных  $\omega$ -6 PUFA к содержанию длинноцепочечных  $\omega$ -3 PUFA предпочтительно составляет от 0,05 до 1. Термин «длинноцепочечный» здесь используется для PUFA, имеющих углеродная цепь по меньшей мере из 20 атомов углерода. В одном особенно предпочтительном воплощении массовое соотношение DHA и AA превышает 5. Отношение содержания  $\omega$ -6 PUFA к содержанию  $\omega$ -3 PUFA предпочтительно составляет от 0,05 до 1.

Соотношение [монофосфат уридина + уридин]/[фосфолипиды] питательной композиции согласно изобретению обычно составляет менее 5,9, предпочтительно 0,15-4, в частности, 0,20-2,4, более конкретно, 0,25-0,71. Относительно низкое соотношение

[монофосфат уридина + уридин]/[фосфолипиды], в частности, предпочтительно для содержащей белок композиции. В частности, в таком воплощении это способствует

большей эффективности применения изобретения, в частности, в том, что касается обеспечения обладающего привлекательным вкусом эффективного продукта,

уменьшение концентрации уридина и увеличение концентрации фосфолипида делает возможным улучшение вкусовых качеств при поддержании эффективности.

Относительно низкое отношение также выгодно с точки зрения улучшения вкусовой привлекательности, особенно при длительном времени хранения.

Питательная композиция изобретения обычно имеет энергетическую плотность

менее 13 ккал на грамм сухого вещества, предпочтительно 3-9,3 ккал на грамм сухого вещества, более предпочтительно 4,0-7,0 ккал на грамм сухого вещества.

Питательная композиция согласно изобретению предпочтительно имеет содержание фосфолипида в диапазоне 3,3-67 мг на грамм сухого вещества, предпочтительно в диапазоне от 5-33 до 3,3-67 мг на грамм сухого вещества, в частности, в диапазоне 7-

14 мг на грамм сухого вещества.

В одном конкретном воплощении питательная композиция согласно изобретению содержит фосфатидилхолин (РС). В таком воплощении массовое отношение содержания фосфатидилхолина к содержанию холина обычно составляет более 0.1, предпочтительно более 0,26, в частности, 0,30-6, более предпочтительно 0,36-3. Здесь количество холина

в граммах рассчитывается как молярный вклад холина, обеспечиваемого всеми источниками холина (при пероральном приеме и допущении 100% биологической доступности, включая РС), умноженное на молекулярную массу холина (104 г/моль).

Здесь молекулярная масса РС составляет 810 граммов/моль. Так, например, включение 400 мг хлорида холина, и 200 мг фосфатидилхолина, и 200 мг PL помимо РС привело бы к массовому отношению РС к холину  $200/[(104/139,6) \times 400 + (104/810) \times 200] = 200/[298 + 25.7] = 0,62$

Наличие РС, в частности, предпочтительно в качестве источника холина, поскольку для получения одинаковых концентраций холина в крови требуется меньше РС, чем эквимолекулярного холинового ингредиента (то есть катиона N,N,N-

триметилэтаноламмония). При этом содержание холина (соль) может быть снижено с сохранением в то же самое время источника холина. Преимущества этого включают избежание рыбного запаха продукта и/или от субъекта, получающего лечение этим продуктом, избежание раздражения слизистых оболочек в случае ксеростомии.

Питательный продукт обычно содержит белок. Содержание белка предпочтительно составляет менее 400 мг на грамм сухого вещества, более предпочтительно 100-340 мг белка на грамм сухого вещества. Предпочтительно относительно низкое содержание белка для снижения последствий потребления диеты. В частности, относительно низкое содержание белка желательно ввиду эффекта насыщения, который вызывает высокое содержание белка, что может заставить субъекта потреблять недостаточное количество питательного продукта. Для улучшения вкусовой привлекательности и/или для улучшения функции мозга. В жидком продукте содержание белка предпочтительно составляет менее 11 мг г/100, более предпочтительно 5,2-8,2 г/л. В одном конкретном воплощении содержание белка составляет более 7 мг г/100.

В одном предпочтительном воплощении питательная композиция содержит по меньшей мере один сывороточный белок. В жидком продукте содержание молочного белка (сывороточный белок, казеин, казеинат) предпочтительно составляет менее 4 масс./об.%.

В одном предпочтительном воплощении питательная композиция согласно

изобретению содержит белок, выбранный из группы рыбных белков (в частности, белка трески), белка яиц и растительных белков. В случае его присутствия общее содержание немолочного белка обычно составляет более 21 мас.%, предпочтительно 22-80 мас.%, в частности, 25-40 мас.% по отношению к общему содержанию белка. Немолочные белки, такие как белки овощей, рыбы или белок яиц, являются предпочтительными по сравнению с другими источниками белка, поскольку они обладают меньшей насыщающей способностью, чем молочные белки. Другой причиной для включения такого немолочного белка является улучшенное ответное эндокринное действие, которое приводит к хорошей постпрандиальной реакции на глюкозу по сравнению с молочным белком, в частности, по сравнению с казеином/казеинатом.

Растительный белок может, в частности, выбираться из группы картофельного белка, соевого белка, белка гороха, белка фасоли, белка люпина, белка лебеды и белка амаранта.

Композиция, содержащая сывороточный белок и белок амаранта или гороха, является, в частности, подходящей для увеличения BMI. Массовое отношение содержания сывороточного белка к суммарному содержанию белка амаранта и гороха может, в частности, составлять от 50:50 до 90:10, более конкретно, от 60:40 до 80:20.

Композиция, содержащая сывороточный белок, соевый белок и белок гороха, является, в частности, подходящей для увеличения ADL у субъектов, страдающим преждевременным физическим утомлением после физических упражнений. В случае его присутствия в комбинации содержание сывороточного белка предпочтительно составляет 30-70 мас.% от содержания белковой фракции, доля содержания белка гороха предпочтительно насчитывает 15-35 мас.% белковой фракции и доля содержания соевого белка предпочтительно составляет 15-35 мас.% белковой фракции. В продукте, содержащем белки из этих трех белковых источников, могут присутствовать один или несколько других белков из других источников, например, казеин, обычно в общей концентрации вплоть до 40 мас.% белковой фракции.

Молочный белок или немолочный белок могут быть негидролизрованными или могут быть частично гидролизрованными. Степень гидролиза может составлять, в частности, 2-12.

В одном конкретном воплощении композиция (для применения) согласно изобретению содержит по меньшей мере один аминокислотный источник, обеспечивающий L-серин и/или L-аспарагиновую кислоту. Источник аминокислоты может выбираться из свободных аминокислот, включая их соли, пептидов (олигопептидов, полипептидов, белков), содержащих и единицы L-серина, и/или единицы L-аспарагиновой кислоты. В случае его присутствия содержание L-серина предпочтительно превышает 4,1 г на 100 г аминокислот, включая аминокислоты в пептидах и других соединениях, обеспечивающих аминокислоты при переваривании. В случае ее присутствия содержание L-аспарагиновой кислоты предпочтительно составляет 8,4-15 г на 100 г аминокислот, включая аминокислоты в пептидах и других соединениях, обеспечивающих аминокислоты при переваривании.

Предпочтительно питательная композиция содержит 0,15-0,5 г усвояемых углеводов на грамм сухой массы, в частности 0,20-0,40 г усвояемых углеводов на грамм сухой массы. Предпочтительно усвояемая углеводная часть обеспечивает глюкозу, фруктозу и галактозу (присутствующих в виде моносахаридов или олиго/полисахаридов).

Предпочтительно в композиции согласно изобретению присутствует волокно в количестве 0,01-0,1 г на грамм сухой массы. В частности, содержание волокна может находиться в диапазоне 0,02-0,08 г на грамм сухой массы.

Содержание липидов в питательной композиции согласно изобретению предпочтительно составляет 0,15-0,3 г липидов на грамм сухой массы.

Кроме того, композиция может содержать дополнительные витамины и/или минеральные вещества.

5 В частности, хорошие результаты были достигнуты с жидкой композицией согласно изобретению.

Жидкая композиция обычно имеет содержание сухого вещества 15-30 г на 100 мл. Содержание сухого вещества предпочтительно составляет 24 г на 100 мл или менее для того, чтобы содействовать водному гомеостазу, в частности 16-24 г на 100 мл, более  
10 конкретно, 17-22 г на 100 мл.

Жидкая композиция предпочтительно имеет осмолярность менее 450 мЭкв/л, в частности, 120-150 мЭкв/л.

Вязкость жидкой питательной композиции согласно изобретению обычно менее 200 МПа·с

15 Жидкая композиция может, в частности, фасоваться в виде упаковки с единичной дозой, которая может, в частности, иметь содержание жидкой композиции в диапазоне 50-250 мл, более конкретно, в диапазоне 100-150 мл.

В одном конкретном воплощении композиция является порошком, в частности, порошком, который поддается восстановлению с водой для получения жидкого  
20 продукта согласно изобретению.

Далее изобретение будет проиллюстрировано следующими примерами и экспериментальной частью, не являясь при этом каким-либо образом связываемым или ограничиваемым ими.

Экспериментальная часть

25 Пример 1

Мышам APP/PS1, представлявшим мышиную модель для AD, в течение 3 месяцев предоставлялась диета, обогащенная DHA и UMP (введение в сутки: DHA=22,8 мг; UMP=23,1 мг), или контрольная диета. Эти две диеты были изокалорическими и отличались только в отношении содержания DHA и DHA. Количество жиров, углеводов  
30 и белка в диетах было одинаковым. В течение 3 месяцев введения диеты отслеживалась масса тела, а также поглощение корма.

Результаты

Мыши, получавшие обогащенную диету, спустя 3 месяца показали - в среднем - увеличение массы тела на 17,5% по сравнению с 14% для контрольных мышей.  
35 Поглощение пищи в группе получавших обогащенную диету было немного ниже (в среднем 2,88 грамма в сутки) по сравнению с контрольными мышами (в среднем 3,08 грамма в сутки).

Выводы

При кормлении композицией согласно изобретению ( $\omega$ -3 полиненасыщенная жирная кислота DHA и нуклеозид UMP) мыши с болезнью Альцгеймера показали увеличение  
40 массы тела, не связанное с увеличением поглощения калорий.

Пример 2

Мыши APP/PS1, представлявшие мышиную модель для AD, в течение 3 месяцев снабжались диетой, обогащенной B-витаминами (B6, B12 и фолиевой кислотой; введение  
45 в сутки: B6=0,1 мг; B12=0,11 мкг; фолиевая кислота = 18,1 мкг), фосфолипидами (лецитин, введение в сутки: 12,4 мг) и антиоксидантами (витамин C, витамин E, селен; введение в сутки: витамин C=4,8 мг; витамин E=4,5 мг; селен = 3,2 мкг), или получали контрольную диету. Эти две диеты были изокалорическими и отличались только в отношении

содержания В-витаминов, фосфолипидов и антиоксидантов. Количество жиров, углеводов и белка в диетах было одинаковым. В течение 3 месяцев введения диеты отслеживалась масса тела, а также поглощение корма.

#### Результаты

5 Мыши, получавшие диету, обогащенную В-витаминами + фосфолипидами + антиоксидантами, спустя 3 месяца показали увеличение массы тела на 18% по сравнению с 14% для контрольных мышей. Поглощение пищи в группе получавших диету, обогащенную В-витаминами + фосфолипидами + антиоксидантами, было немного ниже (в среднем 2,86 грамма в сутки) по сравнению с контрольными мышами (в среднем 3,08

10 грамма в сутки).

#### Выводы

При кормлении композицией согласно изобретению (В-витамины, фосфолипид, антиоксиданты) мыши с болезнью Альцгеймера показали увеличение массы тела, не связанное с увеличением поглощения калорий.

#### 15 Пример 3

Мыши APP/PS1, представлявшие мышиную модель для AD, в течение 3 месяцев снабжались диетой, обогащенной DHA+UMP (введение в сутки: DHA=22,8 мг; UMP=23,1 мг) (как в Примере 1), В-витаминами (В6, В12 и фолиевой кислотой; введение в сутки: В6=0,1 мг; В12=0,11 мкг; фолиевая кислота = 18,1 мкг) и фосфолипидами (лецитин,

20 введение в сутки: 12,4 мг), или контрольной диетой. Эти две диеты были

изокалорическими и отличались только в отношении содержания DHA, UMP, В-витаминов и фосфолипидов. Количество жиров, углеводов и белка в диетах было одинаковым. В течение 3 месяцев введения диеты отслеживалась масса тела, а также поглощение корма.

#### 25 Результаты

Мыши, получавшие обогащенную диету, спустя 3 месяца показали увеличение массы тела на 20% по сравнению с 14% для контрольных мышей. Поглощение пищи в группе получавших диету, обогащенную  $\omega$ -3 PUFA + нуклеозидами + В-витаминами + фосфолипидами, было (в среднем 3,02 грамма в сутки) было одинаковым по сравнению

30 с контрольными мышами (в среднем 3,08 грамма в сутки).

#### Выводы

При кормлении композицией согласно изобретению ( $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты, нуклеозид, В-витамины, фосфолипиды) мыши с болезнью Альцгеймера показали увеличение массы тела, не связанное с увеличением поглощения калорий.

#### 35 Пример 4

Мыши APP/PS1, представлявшие мышиную модель для AD, в течение 3 месяцев снабжались пищевой композицией, содержащей уридин-5'-монофосфат (введение в сутки: UMP=23,1 мг); омега-3 жирные кислоты (включая DHA) (введение в сутки: DHA=22,8 мг); холин (введение в сутки: 12 мг); фосфолипиды (введение в сутки: 12,4 мг); В-

40 витамины (введение в сутки: В6=0,1 мг; В12=0,11 мкг; фолиевая кислота = 18,1 мкг) и антиоксиданты (введение в сутки: витамин С=4,8 мг; витамин Е=4,5 мг; селен = 3,2 мкг), или же получали контрольную диету. Эти две диеты были изокалорическими. Количество жиров, углеводов и белка в диетах было одинаковым. В течение 3 месяцев введения диеты отслеживалась масса тела, а также поглощение корма.

#### 45 Результаты

Мыши, получавшие питательную композицию, спустя 3 месяца показали увеличение массы тела на 25% по сравнению с 14% для контрольных мышей. Поглощение пищи в группе получавших питательную композицию (в среднем 3,10 грамма в сутки) было

одинаковым по сравнению с контрольными мышами (в среднем 3,08 грамма в сутки).

#### Выводы

При кормлении композицией согласно изобретению (нуклеозид UMP,  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты (включая DHA), холин, фосфолипиды, В-витамины и антиоксиданты) мыши показали увеличение массы тела, не связанное с увеличением поглощения калорий.

#### Пример 5

Пациенты-люди в возрасте старше 65 лет, страдающие нарушением когнитивных функций, в течение 3 месяцев один раз в день снабжались напитком (125 мл), обогащенным EPA (300 мг) и DHA (1200), фосфолипидами (160 мг лецитина), холином (400 мг), UMP (625 мг), антиоксидантами (40 мг витамина Е, 80 мг витамина С, 60 мкг селена) В-витаминами (3 мкг В12, 1 мг В6 и 400 мкг фолиевой кислоты) и/или контрольным напитком (125 мл). Эти два напитка были изокалорическими и отличались только в отношении содержания DHA, UMP, В-витаминов, фосфолипидов и антиоксидантов. Количество жиров, углеводов и белка в обоих напитках было одинаковым.

Композиции напитков были такими, как представлено в Таблице 1.

#### Результаты

Пациенты, которым предоставлялся обогащенный напиток, показали увеличение BMI по сравнению с пациентами с болезнью Альцгеймера, которые получали контрольный напиток (Таблица 2). Кроме того, обогащенный напиток был эффективен в отношении ADL (баллы по шкале ADCS) у пожилых с BMI<26 (Фигура 2).

Таблица 1.

| Изокалорические напитки, использовавшиеся в Примере 5 |             |          |
|-------------------------------------------------------|-------------|----------|
| Компонент                                             | Изобретение | Контроль |
| Количество                                            | 125 мл      | 125 мл   |
| Макронутриенты                                        |             |          |
| Энергетическая ценность, ккал                         | 125         | 125      |
| Белок (казеинат/WPI), г                               | 3,8         | 3,8      |
| Углеводы, г                                           | 16,5        | 16,5     |
| Жиры, г                                               | 4,9         | 4,9      |
| Компоненты согласно изобретению                       |             |          |
| EPA, мг                                               | 300         | 0        |
| DHA, мг                                               | 1200        | 0        |
| Фосфолипиды, мг                                       | 106         | 0        |
| Холин, мг                                             | 400         | 0        |
| UMP (монофосфат уридина), мг                          | 625         | 0        |
| Витамин Е (альфа-ТЕ), мг                              | 40          | 0        |
| Витамин С, мг                                         | 80          | 0        |
| Селен, мкг                                            | 60          | 0        |
| Витамин В12, мкг                                      | 3           | 0        |
| Витамин В6, мг                                        | 1           | 0        |
| Фолиевая кислота, мкг                                 | 400         | 0        |
| Минеральные вещества                                  |             |          |
| Натрий, мг                                            | 125         | 125      |
| Калий, мг                                             | 187,5       | 187,5    |
| Хлор, мг                                              | 156,3       | 156,3    |
| Кальций, мг                                           | 100         | 100      |
| Фосфор, мг                                            | 87,5        | 87,5     |
| Магний, мг                                            | 25,0        | 25,0     |
| Другие микроэлементы                                  |             |          |
| Железо, мг                                            | 2           | 2        |

|    |                                                                                                                                          |      |      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
|    | Цинк, мг                                                                                                                                 | 1,5  | 1,5  |
|    | Йод, мкг                                                                                                                                 | 16,3 | 16,3 |
|    | Марганец, мг                                                                                                                             | 0,41 | 0,41 |
|    | Медь, мкг                                                                                                                                | 225  | 225  |
| 5  | Молибден, мкг                                                                                                                            | 12,5 | 12,5 |
|    | Хром, мкг                                                                                                                                | 8,4  | 8,4  |
|    | Другие витамины                                                                                                                          |      |      |
|    | Витамин А, мкг                                                                                                                           | 200  | 200  |
|    | Тиамин (В1), мг                                                                                                                          | 0,19 | 0,19 |
|    | Рибофлавин (В2), мг                                                                                                                      | 0,20 | 0,20 |
| 10 | Ниацин (В3), мг, NE                                                                                                                      | 2,25 | 2,25 |
|    | Пантотеновая кислота (В5), мг                                                                                                            | 0,66 | 0,66 |
|    | Витамин D, мкг                                                                                                                           | 0,88 | 0,88 |
|    | Биотин, мкг                                                                                                                              | 5,0  | 5,0  |
|    | Витамин К, мкг                                                                                                                           | 6,6  | 6,6  |
| 15 | Сокращения: ЕРА - эйкозопентаеновая кислота; DHA - докозагексаеновая кислота; ТЕ - токоферольный эквивалент, NE - ниациновый эквивалент. |      |      |

|                                      |                        |                     |                      |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|
| Таблица 2.                           |                        |                     |                      |
| Результаты увеличения ВМІ (Пример 5) |                        |                     |                      |
|                                      | ВМІ на исходном уровне | ВМІ спустя 3 месяца | ВМІ спустя 6 месяцев |
| Изобретение                          | 26,198                 | 26,469              | 26,58*               |
| Контроль                             | 26,175                 | 26,353              | 26,348               |
| 20                                   | *p=0,088               |                     |                      |

#### Пример 6. Пример композиции согласно изобретению

Следующие композиции согласно изобретению могут использоваться для полезного для здоровья увеличения массы тела у пожилого человека, страдающего от одного или двух симптомов немощности, предпочтительно у пожилого человека, имеющего ВМІ ниже 26 и, более конкретно, менее 23,5 кг/м<sup>2</sup>.

|                                          |                                                                                              |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Таблица 3.                               |                                                                                              |
| Композиция (на 100 г готовой композиции) |                                                                                              |
| Нуклеозид пиримидин                      | 0,3 г смеси уридина и монофосфата уридина                                                    |
| Витамин В                                | 1 мг В6, 2 мкг В12 и 300 мкг фолиевой кислоты или фолата                                     |
| и необязательно:                         |                                                                                              |
| Фосфолипид                               | 0,2 г лецитина                                                                               |
| Холин                                    | 1 г холин в виде хлорида холина                                                              |
| Липиды                                   | 2 г масла из морских водорослей, содержащего 30-60 г DHA, DPA или ЕРА на 100 г жирных кислот |

|                                                                                                          |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Таблица 4.                                                                                               |                      |
| Композиция В (питательная добавка, имеющая жидкую или кашицеобразную консистенцию, количество на 100 мл) |                      |
| Ингредиент                                                                                               | Количество           |
| Энергосодержание                                                                                         | ≥150 ккал (≥630 кДж) |
| Белки                                                                                                    | ≥3,5 г               |
| Усвояемые углеводы                                                                                       | 16 г                 |
| Жиры                                                                                                     | 5,2 г                |
| DHA                                                                                                      | 300 мг               |
| ЕРА                                                                                                      | 75 мг                |
| Фосфолипиды                                                                                              | 50 мг                |
| Ингредиент                                                                                               | Количество           |
| UMP                                                                                                      | 160 мг               |
| Холин                                                                                                    | 100 мг               |
| Витамин В6                                                                                               | 0,3 мг               |
| Витамин В12                                                                                              | 0,8 мкг              |
| Фолиевая кислота                                                                                         | 100 мкг              |

|           |         |
|-----------|---------|
| Витамин С | 20 мг   |
| Витамин Е | 10 мг   |
| Селен     | 15 мкг  |
| Витамин D | 1,2 мкг |
| Кальций   | 200 мг  |

5

| Таблица 5.                        |                                                                |                    |                                                                 |                                                      |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Композиции от С до F              |                                                                |                    |                                                                 |                                                      |
| Компоненты                        | Композиция С                                                   | Композиция D       | Композиция E                                                    | Композиция F                                         |
| Макронутриенты                    |                                                                |                    |                                                                 |                                                      |
| Энергетическая ценность (ккал)    | 140                                                            | 100                | 150                                                             | 140                                                  |
| Белок (г)                         | 8 (молочный белок + смесь соевый белок/ $\alpha$ -лактальбумин | 3 (молочный белок) | 10 (ультрафильтрованный молочный белок + свободный лейцин), 5,1 | 8 (белок гороха, казеин, $\alpha$ -лактальбумин) 5,1 |
| Липиды (ЕРА, DHA, фосфолипиды), г | 5,8                                                            | 3,9                |                                                                 | 14                                                   |
| Усвояемые углеводы (г)            | 14                                                             | 13,2               | 16                                                              | 0                                                    |
| Волокно (г)                       | 0,2                                                            | 0                  | 0,2                                                             |                                                      |
| ЕРА, (мг)                         | 120                                                            | 240                | 240                                                             | 200                                                  |
| DHA (мг)                          | 480                                                            | 960                | 960                                                             | 800                                                  |
| Фосфолипиды (мг)                  | 210                                                            | 128                | 128                                                             | 160                                                  |
| Холин (мг)                        | 200-300                                                        | 320                | 320                                                             | 260                                                  |
| UMP (мг)                          | 250                                                            | 500                | 500                                                             | 400                                                  |
| Витамин Е (мг $\alpha$ -ТЕ)       | 16                                                             | 32                 | 32                                                              | 25                                                   |
| Витамин С (мг)                    | 32                                                             | 64                 | 64                                                              | 50                                                   |
| Селен (мкг)                       | 67                                                             | 48                 | 48                                                              | 50                                                   |
| Витамин В12 (мкг)                 | 2,4                                                            | 2,4                | 2,4                                                             | 2                                                    |
| Витамин В6 (мг)                   | 0,8                                                            | 0,8                | 0,8                                                             | 1                                                    |
| Фолаты (мкг)                      | 320                                                            | 320                | 320                                                             | 280                                                  |
| Натрий (мг)                       | 100                                                            | 100                | 100                                                             | 100                                                  |
| Калий (мг)                        | 100-200                                                        | 150                | 100-200                                                         | 100-200                                              |
| Хлор (мг)                         | 100-150                                                        | 125                | 100-150                                                         | 100-150                                              |
| Кальций (мг)                      | 100-300                                                        | 80                 | 100-300                                                         | 100-300                                              |
| Фосфор (мг)                       | 100-300                                                        | 70                 | 100-300                                                         | 100-300                                              |
| Магний (мг)                       | 32                                                             | 23,2               | 23,2                                                            | 23,2                                                 |
| Железо (мг)                       | 1,6                                                            | 1,6                | 1,6                                                             | 1,4                                                  |
| Цинк (мг)                         | 2,4                                                            | 1,2                | 1,2                                                             | 2                                                    |
| Йод (мкг)                         | 26                                                             | 13                 | 13                                                              | 20                                                   |
| Марганец (мг)                     | 0,88                                                           | 0,33               | 0,33                                                            | 0,4                                                  |

10

15

20

25

30

35

40

45

| Компоненты                | Композиция С | Композиция D | Композиция E | Композиция F |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Медь (мкг)                | 180          | 180          | 180          | 150          |
| Молибден (мкг)            | 26           | 10           | 10           | 20           |
| Хром (мкг)                | 6,7          | 6,7          | 6,7          | 8            |
| Витамин А (мкг)           | 160          | 160          | 160          | 140          |
| Тиамин (мг)               | 0,21         | 0,15         | 0,15         | 0,16         |
| Рибофлавин (мг)           | 0,23         | 0,16         | 0,16         | 0,18         |
| Ниацин (мг)               | 2,5          | 1,8          | 1,8          | 2            |
| Пантотеновая кислота (мг) | 1,4          | 0,53         | 0,53         | 0,6          |
|                           | 4-7          | 0,7          | 0,7          | 2            |
| Витамин D (мкг)           | 10,5         | 4,0          | 4            | 6            |
| Биотин (мкг)              | 14           | 5,3          | 5,3          | 6            |
| Витамин К (мкг)           |              |              |              |              |

Композиция G: продукт, содержащий на 1000 литров (примерно)

| Ингредиент | Количество |
|------------|------------|
|            | (кг)       |

|    |                                                                         |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------|------|
|    | Ультрафильтрованный молочный белок                                      | 700  |
|    | Тунцовый рыбий жир сверхвысокой                                         |      |
|    | очистки                                                                 | 18   |
|    | Порошок лецитина                                                        | 0,9  |
| 5  | Сахар                                                                   | 42   |
|    | Мальтодекстрин                                                          | 118  |
|    | Водопроводная вода                                                      | 164  |
|    | Высокоолеиновая смесь подсолнечник - рапс с низким содержанием эруковой | 32   |
|    | Хлорид холина                                                           | 2    |
|    | УМР                                                                     | 3,7  |
| 10 | Гидроксид калия                                                         | 0,27 |
|    | Лимонная кислота, моногидрат                                            | 1,3  |
|    | Гидроксид магния                                                        | 0,6  |
|    | Трехзамещенный цитрат калия, моногидрат                                 | 0,9  |
|    | Минеральный премикс                                                     | 0,2  |
|    | Витаминный премикс                                                      | 1,0  |
| 15 | Ванильный ароматизатор                                                  | 1,2  |

Пример 7. Инструментальное средство для оценки степени неможности пациента  
Состоит из ответов на фиксированный комплекс вопросов, каждый из которых  
соотносится с одним или несколькими аспектами неможности, и оценки ответов в  
баллах в сравнении с нормальными величинами.

Для правильных ответов на вопросы рекомендуются особые оценки, описанные в  
данном тексте.

Вопросы могут задаваться экспертом, а ответы даваться устно, в качестве варианта  
они могут также представляться в бумажном виде, а ответы записываться, однако  
предпочтительно вопросы могут отображаться на экране или мониторе электронного  
устройства, такого как миникомпьютер, планшет или локальная станция  
централизованной компьютерной системы.

Электронное устройство может хранить нормальные величины и может быть  
оснащено программным обеспечением, позволяющим выполнять автоматическое  
вычисление балльной оценки и индекса неможности.

Алгоритм вычисления итоговой оценки может подвергаться индивидуальной  
медицинской экспертизе. Однако предпочтительно применение общего алгоритма,  
предоставляющего возможность сравнения диагноза. В тексте данного документа  
описывается, как это может происходить. Предпочтительно оценить в баллах величину  
каждого отдельного параметра в сравнении с соответствующими по возрасту  
контрольными группами; когда пациент получает положительные оценки по двум из  
приводимых ниже параметров, такой пациент определяется как находящийся в  
предшествующем неможности состоянии и ему может быть оказана помощь с  
использованием композиции согласно изобретению. Когда пациент получает  
положительную оценку по меньшей мере по трем параметрам, такой человек  
диагностируется как являющийся немощным и восприимчивым к лечению композицией  
согласно изобретению.

| Таблица 6.                                    |                      |                                          |
|-----------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| Пример анкетного опроса для оценки неможности |                      |                                          |
| Параметр                                      | Измерения            | Нормальная величина/Оцен-<br>ка в баллах |
| Мышечная слабость                             | Мышца:               |                                          |
|                                               | Способ:              |                                          |
|                                               | Величина             |                                          |
| Ощущения чрезмерного переутомле-              | Умственное утомление |                                          |

|    |                                          |                                                                                    |  |
|----|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 5  | ния или усталости,                       | Воспринимаемая усталость после физических упражнений:                              |  |
|    |                                          | Повседневная активность (ADL)/необходимый сон                                      |  |
|    |                                          | Работоспособность или сила мышц                                                    |  |
|    |                                          | Скорость развития усталости                                                        |  |
|    |                                          | Емкость легких                                                                     |  |
| 10 | Ненормально низкая физическая активность | Нормальная произвольная деятельность                                               |  |
|    |                                          | Способность к применению инструментальной активности                               |  |
| 15 | Медленная или неустойчивая походка       | Одно или несколько, или комбинации из баланса, усилия (время ходьбы) и координации |  |
|    |                                          | Усредненные ненамеренные потери массы (BMI, LBM)                                   |  |
| 20 | Потери массы                             | Отсутствие резких потерь массы или острофазового ответа                            |  |
|    |                                          | Ухудшение познавательных способностей                                              |  |
| 25 | Неврологическая дисфункция               | Нарушения памяти                                                                   |  |
|    |                                          | Ухудшение сенсорного восприятия                                                    |  |
| 30 | Неврологическая дисфункция               | Ослабление двигательной функции                                                    |  |
|    |                                          | Хронические боли                                                                   |  |
| 35 | Неврологическая дисфункция               | Депрессия                                                                          |  |
|    |                                          | Расстройства сна                                                                   |  |
| 40 | Неврологическая дисфункция               | Тревожное расстройство                                                             |  |
|    |                                          | Предшествующее немощности состояние: 2                                             |  |
| 45 | СУММАРНАЯ ОЦЕНКА В БАЛЛАХ                | Слабая степень немощности: 3                                                       |  |
|    |                                          | Умеренная немощность: 4                                                            |  |
| 50 | СУММАРНАЯ ОЦЕНКА В БАЛЛАХ                | Тяжелая степень немощности: 5-6                                                    |  |
|    |                                          | Тяжелая степень немощности: 5-6                                                    |  |

### Пример 8. Примеры дополнительных рецептов

|                                                  |                                          |                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Таблица 7.                                       |                                          |                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                |
| Удобные для осуществления питания жидкие рецепты |                                          |                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                |
| 25                                               | Компонент                                | Композиция Н <sup>1</sup>                                                                                    | Композиция Г <sup>2</sup>                                                                                  | Композиция J <sup>3</sup>                                                                      |
|                                                  | Объем в упаковке                         | 125 мл                                                                                                       | 125 мл                                                                                                     | 125 мл                                                                                         |
| 30                                               | Энергетическая плотность (ккал/мл)       | 1,0                                                                                                          | 1,6                                                                                                        | 1,6                                                                                            |
|                                                  | Белок (г/100 мл) Ингредиенты/компоненты  | 7,5                                                                                                          | 10                                                                                                         | 8                                                                                              |
| 35                                               | Липиды (г/100 мл) Ингредиенты/компоненты | (i) Сывороточный и (ii) белок амаранта или гороха (70/30)                                                    | Сывороточный белок                                                                                         | Сывороточный, соевый, белок пшеницы и казеин (35:20:20:25)                                     |
|                                                  |                                          | 5,1                                                                                                          | 8                                                                                                          | 8                                                                                              |
| 40                                               | Усвояемые углеводы (г/100 мл)            | Фосфолипиды = 220 мг Рыбий жир/рапсовое семя/лецитин 10:7:1 по массе, обеспечение 600 мг DHA и 150 мг EPA    | 400 мг PL Масло из водорослей/кукурузное масло/пальмовое масло/лецитин для обеспечения 600 мг и 150 мг EPA | Лецитин 420 мг Масло из водорослей/соя/канола/лецитин для получения на 600 мг DHA и 150 мг EPA |
|                                                  |                                          | 6 после гидролиза ингредиентов, масс, %: 10% галактозы, 60% глюкозы, 10% фруктозы и 10% других моносахаридов | 9,5                                                                                                        | 11,5                                                                                           |
| 45                                               | Волокно (г/100 мл)                       | 1,5                                                                                                          | 1,5                                                                                                        | 1,5                                                                                            |
|                                                  |                                          | Продукт гидролиза инулина + галактоолигосахарид и манноолигосахарид (60:20:20 по массе)                      | Продукт гидролиза инулина + галактоолигосахарид и манноолигосахарид (60:20:20 по массе)                    | Продукт гидролиза инулина + галактоолигосахарид и манноолигосахарид (60:20:20 по массе)        |
| 50                                               | Холин (мг/100 мл)                        | 200                                                                                                          | 200                                                                                                        | 200                                                                                            |
|                                                  |                                          | Альфосцерат холина                                                                                           | Альфосцерат холина                                                                                         | Альфосцерат холина                                                                             |
| 55                                               | Источник уридина (мг/100 мл)             | 310                                                                                                          | 320                                                                                                        | 310                                                                                            |
|                                                  |                                          | Уридин + UMP 4:6 по массе                                                                                    | Уридин + UMP 2:8 по массе                                                                                  | Уридин + UMP 3:7 по массе                                                                      |
| 60                                               | Витамины (на 100 мл)                     | Фолаты: 200 мкг                                                                                              | Фолаты: 200 мкг                                                                                            | Фолаты: 200 мкг                                                                                |
|                                                  |                                          | B12: 6 мкг                                                                                                   | B12: 6 мкг                                                                                                 | B12: 6 мкг                                                                                     |
| 65                                               | Витамины (на 100 мл)                     | B6: 1 мг                                                                                                     | B6: 1 мг                                                                                                   | B6: 1 мг                                                                                       |
|                                                  |                                          | Витамин Е: 20 мг                                                                                             | Витамин Е: 20 мг                                                                                           | Витамин Е: 20 мг                                                                               |
| 70                                               | Витамины (на 100 мл)                     | Витамин С: 40 мг                                                                                             | Витамин С: 40 мг                                                                                           | Витамин С: 40 мг                                                                               |
|                                                  |                                          | Витаминный премикс, обеспечивающий все витамины, кроме превышающих 0,2×RDA из FDA                            | Витаминный премикс, обеспечивающий все витамины, кроме превышающих 0,2×RDA из FDA                          | Витаминный премикс, обеспечивающий все витамины, кроме превышающих 0,2×RDA из FDA 1988         |

|    |                                                                                                                                                                    |             |             |             |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|    |                                                                                                                                                                    | 1988        | FDA 1988    |             |
|    |                                                                                                                                                                    | Se: 30 мкг  | Se: 30 мкг  | Se: 30 мкг  |
|    |                                                                                                                                                                    | Fe: 2 мг    | Fe: 2 мг    | Fe: 2 мг    |
|    |                                                                                                                                                                    | Zn: 1,5 мг  | Zn: 1,5 мг  | Zn: 1,5 мг  |
| 5  |                                                                                                                                                                    | Mg: 25 мг   | Mg: 25 мг   | Mg: 25 мг   |
|    |                                                                                                                                                                    | Ca: 120 мг  | Ca: 120 мг  | Ca: 120 мг  |
|    |                                                                                                                                                                    | Na: 120 мг  | Na: 120 мг  | Na: 120 мг  |
|    | Минеральные вещества<br>(на 100 мл)                                                                                                                                | K: 180 мг   | K: 180 мг   | K: 180 мг   |
| 10 |                                                                                                                                                                    | Cl: 150 мг  | Cl: 150 мг  | Cl: 150 мг  |
|    |                                                                                                                                                                    | P: 90 мг    | P: 90 мг    | P: 90 мг    |
|    |                                                                                                                                                                    | I: 16 мкг   | I: 16 мкг   | I: 16 мкг   |
|    |                                                                                                                                                                    | Mn: 0,5 мг  | Mn: 0,5 мг  | Mn: 0,5 мг  |
|    |                                                                                                                                                                    | Cu: 0,23 мг | Cu: 0,23 мг | Cu: 0,23 мг |
|    |                                                                                                                                                                    | Mo: 13 мкг  | Mo: 13 мкг  | Mo: 13 мкг  |
|    |                                                                                                                                                                    | Cr: 8 мкг   | Cr: 8 мкг   | Cr: 8 мкг   |
|    | <sup>1</sup> Продукт, подходящий, в частности, для увеличения индекса массы тела                                                                                   |             |             |             |
| 15 | <sup>2</sup> Продукт, подходящий, в частности, для увеличения безжировой массы тела (LBM) у не являющегося немощным пожилого человека                              |             |             |             |
|    | <sup>3</sup> Продукт, подходящий, в частности, для увеличения ADL у людей, страдающих от раннего физического переутомления после выполнения физических упражнений. |             |             |             |

### Пример 9. Улучшение показателей BMI и/или ADL у больных с легкой степенью AD

#### Способы

Композиция согласно изобретению, представленная в Примере 5 (Таблица 1), использовалась для проведения 12-недельного, двойного слепого, рандомизированного, контролируемого многофокусного исследования с аналогичным образом спланированным, дополнительным 12-недельным продленным периодом исследования. Подробная методика и основные результаты исследования были описаны ранее (Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D и др. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial («Эффективность лечебного питания при легкой степени болезни Альцгеймера: рандомизированное контролируемое исследование»), *Alzheimers Dement.* 2010 Jan;6(1):1-10 e1). Вкратце, были набраны пациенты с легкой степенью AD (оценка по шкале MMSE 20-26) и рандомизированы 1:1 для получения либо композиции согласно изобретению, либо изокалорического контрольного продукта в форме 125 мл напитка, употребляемого ежедневно. В соответствии с действующими директивами в отношении клинических испытаний по AD ((CHMP) CfMPfHU. Директива по медицинским продуктам для лечения болезни Альцгеймера и других деменции (документ CPMP/EWP/553/95 версия 1). Лондон, Великобритания: Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств; 2009), данное исследование включало оценку когнитивных (модифицированное ADAS-cog, первичный результат) и функциональных способностей (ADCS-ADL из 23 пунктов, вторичный результат) (Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, Ferris SH, Ernesto C, Grundman M и др. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope («Разработка когнитивных инструментов, предназначенных для применения в клинических испытаниях препаратов против деменции: расширяющее дополнение к шкале оценки тяжести болезни Альцгеймера»). Кооперативное исследование болезни Альцгеймера. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997;11 Suppl 2:S13-21). Эта оценка по шкале ADCS-ADL дается опекунами больных и располагается от 0 (потребность во всесторонней помощи) до 78 (самостоятельная деятельность). Для вычисления показателя BMI ( $\text{кг/м}^2$ ), который был включен в качестве исследовательского критерия

эффективности, использовались показатели роста и массы при поступлении. Как ADCS-ADL, так и масса тела оценивались на исходном уровне и во временных точках недель 6, 12 и 24 (рост измерялся только на исходном уровне).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и руководящими принципами Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека/Надлежащей клинической практики ВОЗ (ICH-GCP) в установленном в соответствии с законодательством вовлеченных стран порядке. Регистрационный номер клинического испытания ISRCTN72254645.

#### Аналитическое моделирование

Выборка первичного анализа представляла собой всех включенных в предварительное исследование клинической эффективности пациентов (ITT), принявших по меньшей мере одну дозу исследуемого продукта и прошедших одно обследование после исходного. Эффективная популяция «все пациенты, выполнившие требования протокола» (PP) состояла из всех пациентов, которые закончили исследование без отклонений от основного протокола. Пациенты, которые не получали никакого исследуемого продукта в течение более 25% дней и/или пациенты, которые получили менее 70% общей предписанной дозировки, были исключены из группы PP.

Данные были подвергнуты анализу с использованием смешанной модели повторных измерений (RMM), при котором время задавалось в качестве категориальной переменной и было представлено фиктивными кодами. Эта модель делает возможным сравнение между активной группой и контрольной группой в каждый конкретный момент времени. Дополнительные сравнения (активная против контрольной группы) были выполнены с помощью сопоставляющих установлений. Например, сравнение различий между базовыми величинами и всеми величинами после исходных, или сравнение различий между исходными данными и в точке недели 6 ADCS-ADL (объединенные) с неделями 12 и неделями 24 ADCS-ADL (объединенные). Использовалась гетерогенная дисперсионно-ковариационная структура с составной симметрией, поскольку это обеспечивало наилучшее приближение к данным.

Перед аналитическим моделированием данные ADCS-ADL были преобразованы с помощью квадратичного преобразования для корректировки асимметричных данных. Аналогичным образом, к данным BMI было применено преобразование квадратного корня.

#### Результаты

В предварительном исследовании клинической эффективности 225 пациентов были рандомизированы по группам лечения, в которых 112 получали активный продукт Souvenaid и 113 получали контрольный продукт. В целом 24-недельное исследование закончил 161 пациент. Из этих 212 пациентов эффективной выборки ITT 199 были включены в аналитическую популяцию PP недели 12 и 161 недели 24. Ни о каких статистически значительных различиях между активной или контрольной группами ни для каких характеристик исходного уровня не сообщалось (Таблица 8).

| Таблица 8.                                      |                                  |                  |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Характеристики исходного уровня для ITT выборки |                                  |                  |
| Характеристики                                  | Рандомизированная группа лечения |                  |
|                                                 | Контрольный продукт              | Активный продукт |
| Общая популяция пациентов                       | (n=106)                          | (n=106)          |
| Мужчины, n (%)                                  | 54 (51)                          | 52 (49)          |
| Возраст $\pm$ SD, лет                           | 74,1 $\pm$ 7,2                   | 73,3 $\pm$ 7,8   |
| MMSE, среднее $\pm$ SD                          | 23,8 $\pm$ 2,7                   | 24,0 $\pm$ 2,5   |

|    |                                        |           |           |
|----|----------------------------------------|-----------|-----------|
|    | Общий балл ADCS-ADL                    | 61,1±10,5 | 61,9±10,9 |
|    | BMI                                    | 26,2±4,8  | 26,2±3,5  |
|    | BMI-группа «низкого» исходного уровня  | (n=60)    | (n=52)    |
| 5  | Мужчины, n (%)                         | 31 (52)   | 28 (56)   |
|    | Возраст ± SD, лет                      | 74,9±7,0  | 72,2±8,4  |
|    | MMSE, среднее ± SD                     | 23,9±2,5  | 24,4±2,4  |
|    | Общий балл ADCS-ADL, среднее ± SD      | 60,7±10,4 | 62,3±11,5 |
|    | BMI                                    | 23,2±2,6  | 23,4±1,7  |
| 10 | BMI-группа «высокого» исходного уровня | (n=40)    | (n=51)    |
|    | Мужчины, n (%)                         | 20 (50)   | 23 (45)   |
|    | Возраст ± SD, лет.                     | 73,0±7,5  | 74,3±7,1  |
|    | MMSE, среднее ± SD                     | 23,6±2,5  | 23,5±2,6  |
|    | Общий балл ADCS-ADL, среднее ± SD      | 61,8±11,2 | 61,9±10,5 |
|    | BMI                                    | 30,8±3,5  | 29,0±2,4  |

Эффективная выборка «все пациенты, начавшие получать лечение»

ADCS-ADL = кооперативное исследование болезни Альцгеймера - повседневная активность (0-78; более высокие баллы соответствуют большему функционированию); MMSE = краткая шкала оценки психического статуса (0-30; более низкие баллы указывают на более значительную когнитивную дисфункцию).

Влияние лечения на BMI

Данные по всей популяции исследования предполагают увеличение BMI в группе активного наблюдения против контрольной группы в точке недели 24. (ITT-популяция:  $p=0,07$ ; популяция:  $p=0,03$ ), но не в неделю 12 (ITT-популяция:  $p=0,39$ ; популяция:  $p=0,42$ , Таблица 9). Дополнительный анализ выявил, что этот эффект лечения прежде всего обуславливался изменениями, наблюдаемыми в подгруппе низкого BMI (определение см. ниже), отображаемыми тенденцией к увеличению BMI в популяции подгруппы (ITT-популяция:  $p=0,23$ ; PP-популяция:  $p=0,07$ ).

Таблица 9.

Оценочный предел среднего (95% доверительный интервал) балльной оценки BMI по 24 неделям для пациентов, получавших активный или контрольный продукт (обратно преобразованные данные; преобразованные [квадратный корень] данные были возведены в квадрат)

|                  | Оценочный предел среднего BMI (по всей ITT-популяции) |                  |     |                   |
|------------------|-------------------------------------------------------|------------------|-----|-------------------|
|                  | N                                                     | Контроль         | n   | Активное вещество |
| Исходный уровень | 103*                                                  | 26,1 (25,3-26,9) | 100 | 26,0 (25,2-26,8)  |
| Неделя 6         | 97                                                    | 26,2 (25,4-27,0) | 96  | 26,2 (25,4-27,0)  |
| Неделя 12        | 97                                                    | 26,2 (25,4-27,0) | 98  | 26,3 (25,5-27,1)  |
| Неделя 24        | 76                                                    | 26,2 (25,4-27,0) | 76  | 26,4 (25,6-27,2)  |

BMI = индекс массы тела; ITT = все пациенты, начавшие получать лечение.

\* Данные BMI были доступны только для части популяции ITT.

Действие лечения на ADL

В целом никакого действия лечения на ADCS-ADL не наблюдалось. Однако было найдено, что исходный уровень BMI является значительным модификатором эффекта лечения (популяция ITT:  $p=0,0393$ ), что указывает на то, что BMI существенно влиял на результаты ADCS-ADL композиции согласно изобретению.

Для выяснения того, обуславливается ли этот эффект преимущественно низкими или высокими показателями BMI, пациенты были разделены на две подгруппы: с исходным BMI, меньшим или равным среднему ( $26,2 \text{ кг/м}^2$ ), и превышающим среднее. Ни о каких статистически значимых различиях между активной или контрольной группами ни по каким характеристикам исходного уровня ни в одной из подгрупп BMI не сообщалось.

(Таблица 8). Эффект лечения при нахождении в «высокой» или «низкой» по исходному уровню подгруппе был исследован включением в модель индикатора взаимодействия терапия \* подгруппа.

Анализ по подгруппам пациентов с «высоким» или «низким» исходным BMI

Никакой наблюдаемой тенденции к интервенционному эффекту в подгруппе пациентов с «высоким» исходным BMI отмечено не было (популяция ITT:  $p=0,1675$ ; популяция PP:  $p=0,1701$ ). Внутри подгруппы «низкого» исходного BMI модель RMMM выявила эффект лечения в неделю 12 (популяция ITT:  $p=0,0173$ ; популяция PP:  $p=0,0184$ ). Однако это различие не было найдено значимым в неделю 24 (популяция ITT:  $p=0,2049$ ; популяция PP:  $p=0,1042$ ; Таблица 10).

Таблица 10.

Оценочный предел среднего (95% доверительный интервал) балльной оценки ADCS-ADL по 24 неделям для пациентов, получавших активный или контрольный продукт с «низким» (ниже среднего) исходным баллом BMI на этапе включения (обратно преобразованные данные; преобразование возведением в квадрат)

| Оценочный предел среднего ADCS-ADL в подгруппе «низкого» BMI (популяция ITT) |    |                  |    |                   |
|------------------------------------------------------------------------------|----|------------------|----|-------------------|
|                                                                              | n  | Контроль         | n  | Активное вещество |
| Исходный уровень                                                             | 52 | 63,4 (60,6-66,0) | 60 | 61,7 (59,0-64,2)  |
| Неделя 6                                                                     | 50 | 64,5 (61,8-67,1) | 57 | 63,5 (60,9-66,0)  |
| Неделя 12                                                                    | 49 | 62,8 (60,0-65,5) | 56 | 64,0 (61,5-66,5)  |
| Неделя 24                                                                    | 37 | 62,5 (59,5-65,3) | 45 | 62,5 (59,8-65,2)  |

ADCS-ADL = кооперативное исследование болезни Альцгеймера - повседневная активность (0-78; более высокие баллы соответствуют большему функционированию); BMI = индекс массы тела; ITT = все пациенты, начавшие получать лечение.

Для дополнительного исследования эффекта лечения на отклик ADL у пациентов с «низким» исходным BMI были выполнены поисковые анализы с использованием сопоставляющих положений. Когда исходный показатель ADCS-ADL был сопоставлен со всеми оценками после исходных, никакого значимого эффекта лечения отмечено не было (популяция ITT:  $p=0,0759$ , популяция PP:  $p=0,1289$ ). Однако был отмечен значимый эффект лечения, когда объединенные данные по ADSC-ADL на исходном уровне и в момент недели 6 противопоставлялись данным ADCS-ADL недели 12 и недели 24 (объединенным) (популяция ITT:  $p=0,0326$ , популяция PP:  $p=0,0071$ ). Эти поисковые анализы предполагают, что действие композиции на эффективность ADL внутри подгруппы «низкого» BMI является наблюдаемым по меньшей мере после 6 недель лечения.

Анализ чувствительности показали, что данные результаты были независимыми от используемого преобразования и выбранного типа ковариационной структуры.

#### Обсуждение

Это модельное исследование представляет положительные эффекты действия мультипитательного пищевого продукта согласно изобретению на BMI. Кроме того, представленное здесь аналитическое моделирование показало, что данная композиция значительно улучшала эффективность ADCS-ADL в подгруппе пациентов с легкой степенью AD и низким исходным BMI.

Оно является первым исследованием, показывающим возможность улучшения (увеличения) BMI, достигаемого с помощью определенной комбинации питательных веществ, независимо от энергосодержания продукта.

Среднее значение BMI для подгруппы «низкого» BMI составило приблизительно 23  $\text{кг/м}^2$ , что может рассматриваться как близкое к оптимальному (Chin APMJ, Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, Kromhout D. How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions («Как выбирать популяцию ослабленных пожилых людей? Сравнение трех рабочих определений»). J Clin Epidemiol, ноябрь 1999; 52 (11):1015-21

поскольку предыдущее исследование показало ассоциированность BMI <23 кг/м<sup>2</sup> с более слабой 7-летней выживаемостью у больных AD (Faxen-Irving G, Basun H, Cederholm T. Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders («Взаимосвязь питания и когнитивных функций и летальность в отдаленном периоде у пациентов с различными деменциальными расстройствами»). Age Ageing. 2005 Mar; 34(2):136-41; Irving GF, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Basun H, Brismar K, Hjorth E и др. Omega-3 fatty acid supplementation effects on weight and appetite in patients with Alzheimer's disease: the omega-3 Alzheimer's disease study («Влияние добавок омега-3 жирных кислот на массу и аппетит у пациентов с болезнью Альцгеймера: омега-3 исследование болезни Альцгеймера»). J Am Geriatr Soc. январь 2009; 57(1):11-7.)

#### Пример 10

Таблетка, содержащая 500 мг уридинмонофосфата, уридин или цитиколин (цитидиндифосфатхолин), объединенного с 300 мкг фолат-моноклутамата натрия, 5 мкг витамина B12 и обычными вспомогательными веществами для изготовления таблеток, такими как связующие вещества, инертные наполнители, пигменты и т.п., для получения таблетки массой около 1 г.

Такая таблетка является, в частности, подходящей для увеличения BMI у пожилого человека. Специалист, основываясь на раскрываемой здесь информации и общих знаниях, сможет получить различные дозированные формы, обеспечивающие такие же или подобные активные ингредиенты в такой же или другой подходящей дозировке.

#### Пример 11

Таблетка, содержащая 400 мг нуклеозидного аналога, такого как уридин, 6 мг витамина B6, 200 мкг фолата, 5 мкг витамина B12 и 400 мг холинового аналога, включенных в обычное вспомогательное вещество для изготовления таблеток для получения таблетки массой около 1 г.

Такая таблетка является, в частности, подходящей для увеличения BMI у пожилого человека. Специалист, основываясь на раскрываемой здесь информации и общих знаниях, сможет получить различные дозированные формы, обеспечивающие такие же или подобные активные ингредиенты в такой же или другой подходящей дозировке.

#### Пример 12

Капсула массой около 1,9 г, содержащая 700 мг масла из морских водорослей, 300 мг лецитина сои, 100 мг уридина, 100 мг UMP, 100 мкг фолата, 5 мг витамина B6, 20 мкг витамина B12, 10 мг витамина E (альфа-токоферол) и 20 мг витамина C с остальным, представленным капсулирующим материалом, например, желатином.

Такая капсула является, в частности, подходящей для увеличения BMI у пожилого человека. Специалист, основываясь на раскрываемой здесь информации и общих знаниях, сможет получить различные дозированные формы, обеспечивающие такие же или подобные активные ингредиенты в такой же или другой подходящей дозировке.

### (57) Формула изобретения

1. Применение композиции, содержащей (i) нуклеозидный аналог, выбранный из группы уридина, дезоксиуридина, фосфатов уридина (UMP, dUMP, UDP, UTP), урацила и ацилированных производных уридина, (ii)  $\omega$ -3 полиненасыщенную жирную кислоту, выбранную из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витамин B, выбранный из группы витамина B6, витамина B12 и витамина B9, (iv) фосфолипид, (v) антиоксидант, выбранный из группы витамина C, витамина E и селена, и (vi) холин, при условии, что фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин и массовое отношение фосфатидилхолина к холину составляет более 0,1, для профилактики или лечения неспособности у пациента с

одновременным увеличением или поддержанием индекса массы тела у пациента без необходимости увеличения потребления калорий, при этом данная композиция предназначена для введения человеку, страдающему расстройством, выбранным из группы: деменции и болезни Альцгеймера, при этом такой человек имеет индекс массы

5 тела ниже 26, и где немощность определяется по соответствию по меньшей мере двум критериям, выбранным из группы: мышечной слабости, чувства чрезмерного переутомления или усталости, ненормально низкой физической активности, медленной или неустойчивой походки, потери массы и неврологической дисфункции.

2. Применение композиции по п.1, где массовое отношение фосфатидилхолина к

10 холину составляет более 0,26.

3. Применение композиции по п.1, где композиция предназначена для введения человеку, страдающему болезнью Альцгеймера.

4. Применение композиции по п.1, где немощность определяется по соответствию по меньшей мере трем критериям, выбранным из группы: мышечной слабости, чувства

15 чрезмерного переутомления или усталости, ненормально низкой физической активности, медленной или неустойчивой походки, потери массы и неврологической дисфункции.

5. Применение композиции по п.1 дополнительно для увеличения одного или нескольких из массы тела, безжировой массы тела, мышечной массы, мышечной силы или мышечной функции, особенно у пожилого человека.

6. Применение композиции по п.1 дополнительно для увеличения одного или нескольких из массы тела, безжировой массы тела, мышечной массы, мышечной силы или мышечной функции и улучшения повседневной активности.

7. Применение композиции по п.1, причем человек имеет индекс массы тела ниже

23,5 кг/м<sup>2</sup>.

8. Применение композиции по п.1, причем композиция является питательной или

25 фармацевтической композицией.

9. Применение композиции по п.1, причем композиция содержит UMP.

10. Применение композиции по п.1, причем композиция содержит DHA и EPA.

11. Применение композиции по п.1, причем композиция дополнительно содержит

30 по меньшей мере один фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина.

12. Применение композиции по п.1, причем композиция содержит хлорид холина.

13. Применение композиции по п.1, причем композиция содержит (i) UMP; (ii) DHA и EPA; (iii) витамин B6, витамин B12 и витамин B9; (iv) фосфатидилхолин и по меньшей

35 мере один фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина; (v) витамин C, витамин E и селен и (vi) хлорид холина.

14. Применение композиции, содержащей (i) аналог уридина, выбранный из группы уридина, дезоксиуридина, фосфатов уридина (UMP, dUMP, UDP, UTP), урацила и

40 ацилированных производных уридина, (ii)  $\omega$ -3 полиненасыщенную жирную кислоту, выбранную из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витамин B, выбранный из группы витамина B6, витамина B12 и витамина B9, (iv) фосфолипид, (v) антиоксидант, выбранный из группы, состоящей из витамина C, витамина E и селена, и (vi) холин, причем фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин и массовое отношение фосфатидилхолина к

45 холину составляет более 0,1, для профилактики или лечения патологической немощности у пациента с одновременным увеличением индекса массы тела у пациента без необходимости увеличения потребления калорий, при этом такой пациент является человеком, страдающим болезнью Альцгеймера или деменцией, причем такой пациент

имеет индекс массы тела ниже 26, и где немощность определяется по соответствию по меньшей мере двум критериям, выбранным из группы: мышечной слабости, чувства чрезмерного переутомления или усталости, ненормально низкой физической активности, медленной или неустойчивой походки, потери массы и неврологической дисфункции.

15. Применение композиции по п.14, где массовое отношение фосфатидилхолина к холину составляет более 0,26.

16. Применение композиции, содержащей по меньшей мере (i) аналог уридина, выбранный из группы уридина, дезоксиуридина, фосфатов уридина (UMP, dUMP, UDP, UTP), урацила и ацилированных производных уридина, (ii)  $\omega$ -3 полиненасыщенную жирную кислоту, выбранную из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витамин B, выбранный из группы витамина B6, витамина B12 и витамина B9, (iv) фосфолипид, (v) антиоксидант, выбранный из группы, состоящей из витамина C, витамина E и селена, и (vi) холин, где фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин и массовое отношение фосфатидилхолина к холину составляет более 0,1, для улучшения возможности осуществления повседневной активности пациента с одновременным увеличением или поддержанием индекса массы тела у пациента без необходимости увеличения потребления калорий, при этом пациент является человеком, страдающим болезнью Альцгеймера или деменцией, причем такой пациент имеет индекс массы тела ниже 26.

17. Применение композиции по п.16, где массовое отношение фосфатидилхолина к холину составляет более 0,26.

18. Применение композиции, содержащей по меньшей мере (i) аналог уридина, выбранный из группы уридина, дезоксиуридина, фосфатов уридина (UMP, dUMP, UDP, UTP), урацила и ацилированных производных уридина, (ii)  $\omega$ -3 полиненасыщенную жирную кислоту, выбранную из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витамин B, выбранный из группы витамина B6, витамина B12 и витамина B9, (iv) фосфолипид, (v) антиоксидант, выбранный из группы, состоящей из витамина C, витамина E и селена, и (vi) холин, где фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин и массовое отношение фосфатидилхолина к холину составляет более 0,1, для улучшения качества жизни пациента с одновременным увеличением индекса массы тела у пациента без необходимости увеличения потребления калорий, при этом такой пациент является человеком, страдающим болезнью Альцгеймера или деменцией, причем такой пациент имеет индекс массы тела ниже 26.

19. Применение композиции по п.18, где массовое отношение фосфатидилхолина к холину составляет более 0,26.

20. Питательная композиция для применения в профилактике или лечении немощности у человека для улучшения, поддержания или снижения ухудшения способности осуществления повседневной активности человека, содержащая:

i) уридин и/или монофосфат уридина;

ii) DHA и EPA;

iii) витамин B, выбранный из группы витамина B6, витамина B9 и витамина B12;

iv) фосфатидилхолин;

v) антиоксидант, выбранный из группы витамина C, витамина E и селена;

vi) холин;

vii) молочный белок, выбранный из группы, состоящей из сывороточного белка, казеина и казеинатов,

в которой массовое отношение фосфатидилхолина к холину составляет более 0,1, и при этом композиция представляет собой жидкую композицию, в которой количество казеинатов составляет 4,5 мас. % или менее и/или содержание молочного белка составляет

менее 4 мас./об.%.

21. Питательная композиция по п.20, в которой массовое соотношение фосфатидилхолина к холину составляет более 0,26.

22. Питательная композиция по п.21, которая представляет собой жидкую композицию, где количество казеинатов составляет 4,5 мас.% или менее.

23. Питательная композиция по п.21, которая представляет собой жидкую композицию, где содержание молочного белка составляет менее 4 мас./об.%.

24. Питательная композиция по п.21, в которой молочный белок представляет собой сывороточный белок.

25. Питательная композиция по пп.20-24, содержащая:

i) уридин и/или монофосфат уридина;

ii) DHA и EPA;

iii) витамин B6, витамин B9 и витамин B12;

iv) фосфатидилхолин;

v) витамин C, витамин E и селен;

vi) холин.

1

1/2

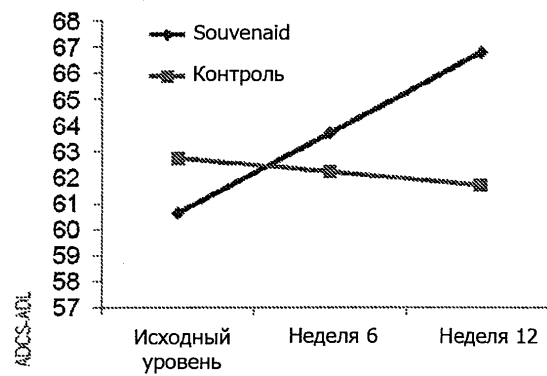
Применение композиции согласно изобретению у дряхлого или находящегося в прешествующем дряхлости состоянии человека



Фиг. 1

2

Эффективность воздействия композиции согласно изобретению  
на ADL (балльная оценка ADCS) у пожилых с BMI <26  
и не являющихся пожилыми с BMI >26



Фиг. 2