



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/685 (2006.01); A61K 31/7072 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2013135312, 11.08.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.08.2011

Дата регистрации:
15.03.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.12.2010 NL PCT/NL2010/050892

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

(45) Опубликовано: 15.03.2018 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.07.2013

(86) Заявка РСТ:
NL 2011/050555 (11.08.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/091548 (05.07.2012)

Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

ДЕ ВИЛДЕ Маттхёс Корнелис (NL),
ХАГЕМАН Роберт Йохан Йосеф (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 2009002146 A1, 31.12.2008. CN
101683138 A, 31.03.2010. US 20070269567 A1,
22.11.2007.

(54) НЕМЕДИЦИНСКОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ИЛИ ПОДДЕРЖАНИЕ МАССЫ ТЕЛА
МЛЕКОПИТАЮЩЕГО

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области фармакологии и касается немедицинского применения питательной композиции, содержащей нуклеозидный эквивалент, который выбран из группы нуклеиновых оснований, нуклеозидов, мононуклеотидов и их физиологически приемлемых производных, которые могут быть in vivo преобразованы в нуклеозид как таковой или в нуклеотид как таковой, фосфолипид, и холин, при условии, что фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин, и массовое соотношение

содержания фосфатидилхолина к содержанию холина составляет более 0,26, для увеличения или поддержания индекса массы тела у пожилого человека, и где композицию вводят человеку в составе диеты, по существу, не увеличивающей ежедневного потребляемого человеком количества калорий. Питательная композиция для диетотерапии пожилого человека содержит: уридин и/или монофосфат уридина, ДНА и ЕРА, витамин В, фосфолипид, антиоксидант, выбранный из группы витамина С, витамина Е и селена, холин, белок, где массовое соотношение

содержания фосфатидилхолина к содержанию холина составляет более 0,26. Группа изобретений обеспечивает увеличение или поддержание безжировой массы тела, улучшение способности

к осуществлению повседневной активности пожилого человека. 2 н. и 36 з.п. ф-лы, 13 пр., 8 табл.

R U 2 6 4 7 4 6 1 C 2

R U 2 6 4 7 4 6 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/7072 (2006.01)*A61K 31/202* (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/685 (2006.01); *A61K 31/7072* (2006.01)(21)(22) Application: **2013135312**, **11.08.2011**(24) Effective date for property rights:
11.08.2011Registration date:
15.03.2018

Priority:

(30) Convention priority:
28.12.2010 NL PCT/NL2010/050892(43) Application published: **10.02.2015** Bull. № 4(45) Date of publication: **15.03.2018** Bull. № 8(85) Commencement of national phase: **29.07.2013**(86) PCT application:
NL 2011/050555 (11.08.2011)(87) PCT publication:
WO 2012/091548 (05.07.2012)Mail address:
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):

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

(73) Proprietor(s):

N.V. NUTRISIYA (NL)(54) **NON-MEDICAL INCREASE OR MAINTENANCE OF BODY WEIGHT OF A MAMMAL**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: group of inventions relates to pharmacology and to the non-medical use of a nutritional composition containing a nucleoside equivalent, selected from the group of nucleic bases, nucleosides, mononucleotides and their physiologically acceptable derivatives, which can be in vivo converted into a nucleoside per se or into a nucleotide per se, phospholipid, and choline, with the provision that the phospholipid is phosphatidylcholine and the weight ratio phosphatidylcholine to choline is more than 0.26 for increase or maintenance of body mass index in an elderly human, and wherein the composition is

administered to the human in a diet without increasing the daily caloric intake. Nutritional composition for diet therapy of an elderly human comprises: uridine and/or uridine monophosphate, DHA and EPA, vitamin B, phospholipid, antioxidant selected from the group of vitamin C, vitamin E and selenium, choline, protein, where the mass ratio of phosphatidylcholine to choline is more than 0.26.

EFFECT: group of inventions provides increasing or maintaining lean body weight, improved activity of daily living of an elderly human.

38 cl, 13 ex, 8 tbl

Область техники

Настоящее изобретение относится к комбинации определенных компонентов, предназначенной для увеличения или поддержания массы тела. Изобретение также относится к питательной композиции, которая является, в частности, подходящей для

такого применения. Изобретение также относится к таким определенным соответствующим 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.

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 силы мышцы зависят 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. Было бы желательным обеспечение способа замедления такого связанного с естественным старением эффекта или даже полного его обращения.

Следует заметить, что 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 в одно и то же время. Предполагается, что общая комплексная и неспецифическая дисфункция организма человека приводит к низкой способности человеческого тела адаптироваться к преобладающим обстоятельствам, действию которых подвергается данный

индивидуум. Это общее состояние признается врачами в качестве независимой проблемы со здоровьем, для которой было предложен термин «саркопения». В прошлом для постановки диагноза саркопии использовались различные инструментальные средства. Кроме того, аномальная потеря массы может приводить к проблемам со здоровьем, в частности, к дряхлости (слабой или умеренной степени) или к предшествующему дряхлости состоянию.

Дряхлость является большой проблемой для испытывающего ее человека, для его окружения и для общества. Она оказывает большое влияние на жизнь человека и 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 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, 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 питательному статусу, который не соответствует специфическим возрастным требованиям ослабленных людей. Эта сложная комбинация событий, которая является специфической для стареющих людей, может вести к дальнейшему уменьшению массы тела, безжировой массы тела или индекса массы тела (BMI). Следствием этого может даже стать упомянутая выше дряхлость. В то время как применение специальных компонентов для снижения потерь массы тела или увеличения массы тела в целях профилактики или терапии дряхлости обычно рассматривается как лечение, настоящее раскрытие направлено, в частности, на немедицинское применение. Непреднамеренные потери веса в возрастном периоде старше 65 лет тесно связаны с плохим настроением и низкой жизненной энергией.

В одном конкретном воплощении данного изобретения было найдено, что особая комбинация компонентов согласно изобретению не только увеличивает BMI, но также приводит к повышению повседневной активности (ADL). Кроме того, она может улучшать познавательную функцию. Как будет пояснено ниже, композиция согласно изобретению может также оказывать благоприятное воздействие на переутомление или усталость.

Комбинация низкой жизненной энергии, слабой стимуляции к выполнению повседневной деятельности для 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.

Поэтому имеется потребность в эффективном способе улучшения питательного статуса у млекопитающих, в частности у людей, особенно у пожилых, имеющих нежелательно низкую массу тела (низкий BMI у людей), в частности, посредством увеличения безжировой массы тела, работоспособности мышц, достижения нормальной

массы тела.

Предпочтительно эти эффекты достигаются у людей, не являющихся дряхлыми или находящимися в предшествующем дряхлости состоянии, у дряхлых людей или пожилых, находящихся в предшествующем дряхлости состоянии, или пожилых, имеющих

показатель ВМІ ниже 23,5 кг/м².

Более предпочтительно эти улучшения в состоянии здоровья приводят к более высокой активности в течение дневного времени, особенно во время бодрствования, и к улучшению жизнедеятельности и качества жизни в целом.

Это определенное улучшение питательного статуса субъекта, в частности, человека, не являющегося дряхлым или находящегося в предшествующем дряхлости состоянии, имеющего относительно низкую массу тела, определяется как диетотерапия (не являющегося дряхлым или находящегося в предшествующем дряхлости состоянии) потребителя. В диетотерапии потребителей и особенно пожилых также важно признавать наличие проблемы ксеростомии, или сухости слизистой оболочки 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 наблюдения пищи. В одном воплощении настоящего изобретения задачей является обеспечение питательной 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 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, позволяющей иметь дело с большим количеством пищевого белка (то есть азота). В частности, пожилые люди могут испытывать 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 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 диетотерапии пожилых людей, которые нуждаются в увеличении массы тела, индекса массы тела, безжировой массы тела, мышечной массы или мышечной силы для надлежащего функционирования, особенно в пожилом возрасте.

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 композиция согласно изобретению предназначена для использования в целях терапии по увеличению низкой массы тела или ВМІ и для того, чтобы улучшать повседневную активность (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 нежелательным проявлениям, таким как переутомление или усталость, благодаря

ее влиянию на мышечную силу и работоспособность или жизненную энергию, и воздействию на неврологическую функцию, в частности, познавательную способность.

В WO 2009/002146 (NV Nutricia) раскрывается композиция, которая содержит ДНА или ЕРА в комбинации с уридином или его эквивалентом и необязательно ряд других 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 людям. Для достижения этого белок вносится, в частности, в количестве от 1 до 5 г на 100 мл жидкой композиции, при этом белок содержит более 80 масс.% белков молочного происхождения.

WO 2010/002257 (NV Nutricia) раскрывает применение питательной композиции, содержащей более 18 процентов белкового источника энергии (предпочтительно от 22 до 32%), сывороточный белок, по меньшей мере 12 г лейцина на 100 г белкового вещества и липидную фракцию, которая содержит по меньшей мере одно из ЕРА, (n-3) ДРА, 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 мышц. Это улучшение было заявлено как проявляющееся, когда данное млекопитающее 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. Ослабленные люди как таковые упомянуты не были, равно как и пожилые с низким ВМІ 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 белков казеина. Нуклеотиды и источники уридина упомянуты не были.

WO 2005/060952 (NV Nutricia) относится к композиции, содержащей в суточной дозировке от 14 до 1000 мг пантотеновой кислоты (витамин В5) для того, чтобы стимулировать аппетит, вследствие чего увеличивалась масса тела и мышечная масса в определенных группах больных людей. Это было удивительно, так как ранее сообщалось о пантотеновой кислоте как о супрессивном средстве против голода. Данная композиция может, кроме того, содержать фолиевую кислоту, витамин С (как антиоксидант) и витамины В6 и В12 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, содержащий ДНА и ЕРА, витамин В6, фолиевую кислоту и витамин В12, фосфолипиды, витамин С (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, в которой свободный лейцин присутствует в количестве 10-35 масс.% 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 диетотерапии нарушений питания.

Сущность изобретения

В настоящее время установлено, что безжировая масса тела (LBW) или индекс массы тела (BMI) могут быть повышены у млекопитающих посредством предоставления питательной или фармацевтической композиции, содержащей определенную комбинацию активных компонентов. Кроме того, было обнаружено, что LBW или BMI могут быть

увеличены в немедицинских целях.

Соответственно, настоящее изобретение относится к немедицинскому применению композиции, содержащей по меньшей мере два, предпочтительно три и более предпочтительно четыре компонента (в качестве активных ингредиентов), выбранных из группы, состоящей из (i) нуклеозидных эквивалентов, (ii) n-3 полиненасыщенных жирных кислот, выбранных из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витаминов В, выбранных из группы витамина В6, витамина В9 и витамина В12, (iv) фосфолипида, (v) антиоксиданта, выбранного из группы витамина С, витамина Е и селена (включая соединения селена), и (vi) холинов, с условием присутствия по меньшей мере одного (i) нуклеозида или по меньшей мере одного из указанных (iii) витаминов В, для того, чтобы увеличивать или поддерживать массу тела млекопитающего. Это может быть выполнено введением применяемых согласно изобретению компонентов, при котором компоненты вводятся млекопитающему в режиме питания, по существу не увеличивающем ежедневного потребления млекопитающим калорий. Данная комбинация применяется для того, чтобы увеличивать или поддерживать массу тела по немедицинским

основаниям. Таким основанием может быть, в частности, косметический эффект в целях улучшения физического внешнего вида, особенно пожилых людей, или же такое применение может внести вклад в улучшение качества жизни по иным, помимо медицинских, причинам. Например, могут быть замедлены эффекты естественного старения, или же это может содействовать возможности пожилому человеку вести самостоятельный образ жизни до более позднего возраста. В частности, пожилой человек в возрасте выше 65 лет предпочтительно с возрастом может получать пользу от применения согласно изобретению.

Кроме того, изобретение относится к немедицинскому применению по меньшей мере двух компонентов, выбранных из группы (i) нуклеозидных эквивалентов, (ii) n-3 полиненасыщенных жирных кислот, выбранных из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витаминов В, выбранных из группы витамина В6, витамина В9 и витамина В12, (iv) фосфолипида, (v) антиоксиданта, выбранного из группы витамина С, витамина Е и селена (включая соединения селена), и (vi) холинов, с условием присутствия по меньшей мере одного (i) нуклеозида или по меньшей мере одного из указанных (iii) витаминов В, которые применяются при немедицинском или медицинском способе улучшения способности осуществления повседневной активности млекопитающего, для поддержания способности осуществления повседневной активности (ADL) млекопитающего или для того, чтобы снизить ухудшение способности осуществления повседневной активности млекопитающего.

Когда здесь далее упоминается «витамин В», в общем случае подразумевается витамин В, выбранный из группы фолатов, пиридоксинов и кобаламинов, если специально не указывается иного. Когда здесь далее упоминается «антиоксидант», в общем случае подразумевается антиоксидант, выбранный из группы витамина С (аскорбаты), витамина Е (токоферолы) и селена (включая соединения селена) (v), если специально образом не указывается иного.

Упоминание кислоты (например, аскорбиновой кислоты или фолиевой кислоты) подразумевает включение сопряженного с ней аниона, например, аскорбата или, соответственно, фолата, если специально образом не указывается иного. Аналогично,

обращение к основе (например, фолату, аскорбату) подразумевает включение сопряженной с ней кислоты (например, фолиевой кислоты или, соответственно аскорбиновой кислоты), если специально образом не указывается иного.

Кроме того, данное изобретение относится к питательной композиции, содержащей

5 (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.

Такая композиция является, в частности, подходящей для применения согласно изобретению.

Термин «активный ингредиент» или «активная составляющая» используется здесь,

10 в частности, для (i) нуклеозидных эквивалентов, (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. Они могут присутствовать в комбинации или композиции (для применения) согласно изобретению в любой физиологически

15 приемлемой форме.

Если какое-то определенное соединение попадает более чем в одну из этих групп (i) -(vi) активных ингредиентов, оно в типичном случае обеспечивает активный ингредиент для обеих групп. Фактическая дозировка или концентрация, предусматриваемая для каждой группы, может быть определена исходя из того, как данное соединение

20 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,

25 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 источник и холина, и нуклеозида.

В одном предпочтительном воплощении применение композиции, используемой

30 согласно изобретению в питательных целях, приводит к возможности дальнейшего усиления повседневной активности и к увеличению мышечной массы, силы мышц или мышечной функции, 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

35 ощущения себя более энергичным, уменьшения продолжительности, тяжести или частоты ощущения утомленности 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 терапии

40 специальной 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.

Описанные выше компоненты для получения более сильного воздействия на LBM

45 или BMI могут быть объединены со специальной композицией белка.

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.

Признаки в единственном числе для целей настоящего изобретения 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.

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 дряхлости/субтильности

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

1. Мышечная слабость,
2. Ощущения чрезмерного переутомления или усталости,
3. Ненормально низкая физическая активность,
4. Медленная или неустойчивая походка,
5. Потеря массы и
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 дряхлости/субтильности 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, 111; 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 дряхлости/субтильности. 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 интенсивнее 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 субъекта. 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 дряхлости/субтильности 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 времени и способу вставать со стула. Например, для способа б) критерий дряхлости/субтильности 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 дряхлость/субтильность является следствием кахексии. В одном воплощении изобретения такое исключение людей, пришедших в состояние дряхлости/субтильности из-за кахексии, является предпочтительным. Таким образом, находящиеся в состоянии дряхлости/субтильности люди, удовлетворяющие данному выше определению, отличаются от людей, дряхлость/субтильность 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 «дряхлости/субтильности», 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 23,5 считается нежелательной (Chin A Paw и др. (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 человека 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 дряхлости/субтильности, оценивалась при отсутствии заболеваний в острой фазе, то есть отсутствии диагностированного заболевания, выбранного из рака, СПИД, ХОБЛ
- 20 (хроническая 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 течении этих заболеваний может быть определено с помощью известных на существующем уровне
- 25 техники биомаркеров, 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- α , 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 дряхлости, имеющей происхождение в связи с генерализованной неспособностью обмена веществ справляться с каждодневными стрессами внешнего мира. Поэтому в контексте данного изобретения дряхлость/субтильность, которая лечится и устраняется введением питательной или фармацевтической композиции согласно изобретению, не является
- 35 тем типом усиленной потери массы или дряхлости/субтильности, которые ассоциируются с острыми состояниями, заболеваниями или травмой. Напротив, она является определяемой далее дряхлостью/субтильностью, которая вызывается общим и комплексным ухудшением способности организма адаптироваться к внешним стрессам, которая может быть приобретена в течение жизни, например, ведением нездорового
- 40 образа жизни, включая вредные 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, дряхлостью/субтильностью, 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 поддержать или

увеличить 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 к поддержанию или увеличению его массы

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 к поддержанию или увеличению его массы тела и знает ли о каких-либо других причинах, которые могли бы объяснить его потери массы. 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) и др. (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); с) снижение беглости речи; d) измерение скорости прохождения электрических сигналов по нервам; е) анализ сенсорной функции для определения проблем, связанных со слуховым, зрительным, тактильным восприятием, ощущениями вкуса и запаха); f) оценка эмоционального или психологического состояния в отношении, например, установления наличия большой депрессии, расстройств эмоциональных реакций или тревожного расстройства; g) 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 дряхлости/субтильности, такие как Гронингенский индикатор дряхлости (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 субъект отвечает этому связанному с неврологической дисфункцией критерию дряхлости/субтильности, когда удовлетворяется пункт b) (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).

Анализ 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

5 делать различия между разными ароматами и вкусами.

Человек считается имеющим слабую степень дряхлости/субтильности, если он отвечает трем из этих шести критериев, и умеренно дряхлым, когда им выполняются четыре критерия или когда оценка по этим трем признакам настолько плоха, что диагностируется клиницистом или врачом как свидетельствующая о серьезном

10 ухудшении состояния человека.

Человек считается не находящимся в дряхлом состоянии, если не выполняется ни одно или только одно из шести условий дряхлости/субтильности.

Человек считается находящимся в предшествующем дряхлости/субтильности состоянии или продромальном в отношении дряхлости/субтильности состоянии, когда

15 его или ее состояние соответствует только двум из шести критериев дряхлости/субтильности. Когда композиция согласно изобретению обеспечивает терапию предшествующего дряхлости/субтильности состояния, это ограничивается профилактическим воздействием на развитие дряхлости/субтильности. Так, предшествующее дряхлости/субтильности состояние и продромальная дряхлость

20 определяются как являющиеся синонимичными.

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

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

25 дряхлости состоянии, когда состояние этого человека отвечает критериям предшествующего дряхлости состояния и этот человек находится в возрасте старше 65, предпочтительно 75 лет.

В контексте данного изобретения термин «дряхлость/субтильность» используется как охватывающий состояния, обозначенные выше, такие как предшествующее дряхлости состояние, продромальная дряхлость, слабая степень дряхлости или умеренная дряхлость.

30 дряхлости состояние, продромальная дряхлость, слабая степень дряхлости или умеренная дряхлость.

Хотя некоторые ученые признают различные формы дряхлости, включая медицинскую, функциональную, социальную, психологическую и физическую дряхлость (Faber и др. (2006) Arch Phys Med Rehabil. 87, 885-96), композиция согласно изобретению

35 направлена на проявление эффективности только по отношению к тем субъектам, 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 авторы изобретения использовали следующее определение. Пожилые или население старших возрастов определяются как все люди в возрасте старше 65 лет. «Люди позднего

40 пожилого возраста» являются людьми старше 75 лет. Заявляемая для применения в соответствии с изобретением комбинация является, в частности, подходящей для терапии млекопитающего. В одном предпочтительном воплощении указанная комбинация предназначена для терапии 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

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

Под «диетотерапией ослабленных людей, находящиеся в предшествующем дряхлости состоянии, и людей, имеющих слишком низкий LBM или BMI» согласно изобретению подразумевается введение питательных компонентов ослабленным людям, находящимся в предшествующем дряхлости 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 дряхлости, симптомов дряхлости, находящихся в предшествующем дряхлости состоянии или людей, страдающих от 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 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 дряхлости состоянии людей или людей, имеющих слишком низкие показатели LBM или BMI.

Важно заметить, что многие пожилые оказываются плохо питающимися и у них развивается дефицит одного или нескольких нутриентов, таких как белок, энергия или микрокомпоненты, или же их комбинации, например, РЕМ (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, 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 другой терапии. Поэтому в одном воплощении данного изобретения композиция согласно изобретению применяется в комбинации с оценкой питательной недостаточности млекопитающего, предпочтительно с использованием MUST или MNA. В этом воплощении изобретение содержит по меньшей мере следующие стадии:

- 1) Исследование питательного статуса млекопитающего и
- 2) Воздействие с применением питательной или фармацевтической композицией 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

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 диетотерапии согласно изобретению были определены особые

5 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, в котором задаются вопросы для оценки питательного

10 статуса, базу данных, которая наполняется 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

15 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 «диетотерапии» авторы данного изобретения также идентифицируют «лечебную тактику» в отношении дряхлости и предшествующего дряхлости состояния.

20 Согласно этому определение «лечебная тактика», то есть ведение получающего терапию человека, содержит по меньшей мере следующие стадии:

- а) диагностирование дряхлости оценкой по шести приведенным выше критериям для определения наличия дряхлости,
- б) воздействие с помощью композиции согласно изобретению и
- 25 в) 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.

30 При необходимости в лечебной тактике в отношении дряхлости и предшествующего дряхлости состояния применение питательной композиции 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

35 диеты или общего рациона питания субъекта 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 субъекта.

40 В принципе, предполагаемое для получения данной терапии млекопитающее может страдать от любого из указанных выше симптомов дряхлости. В частности, млекопитающее 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 такой субъект

45 является или не является дряхлым. Предпочтительно такой субъект имеет нежелательно низкую массу тела (критерий 5). Предпочтительно такой субъект не страдает деменцией, в частности, сенильной деменцией. Для целей данного изобретения люди, которые страдают «сенильной деменцией», определяются как страдающие одним или несколькими

видами деменций. Считается, что сенильная деменция или деменция включает болезнь Альцгеймера (AD).

Субъект может быть пациентом с продромальной деменцией. «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 определения у пациента продромальной деменции могут использоваться любые диагностические средства. Несколько диагностических средств, которые могут применяться для классифицирования человека как пациента с продромальной деменцией, описаны ниже и включают точный диагноз мозговых поражений и биохимических проблем и тщательную фиксацию критериев. Таким образом, данное 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 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 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 волнометрии 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 волнометрией;
- уровень F2-изопростана (F2-IsoP, изопростан-8,12-изо-1PF2 альфа-VI) более 25 пг на 1 мл CSF.

Более подробные пояснения значения концентраций T-тау, P-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 люди, которые находятся в продромальном состоянии 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 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 человек не обнаруживает симптомов риска заболевания болезнью Альцгеймера или претерпевает предсимптоматическую болезнь Альцгеймера. Важно также отметить, что человек может испытывать легкие ухудшения познавательной функции, определяемые оценкой вышеупомянутых параметров, без

увеличения риска развития болезни Альцгеймера (Dubois и др. (2010) Скальпель Neurol, 9, 1118-1127).

Композиция согласно изобретению оказывает влияние на массу тела и/или ADL, независимо от того, является ли данный человек реально болеющим болезнью Альцгеймера, является пациентом с продромальной болезнью Альцгеймера, является 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 деменций, таких как сосудистая деменция.

В одном конкретном воплощении пациент с продромальной болезнью Альцгеймера может быть идентифицирован как таковой, поскольку он отвечает по меньшей мере первым двум критериям (общий тау 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}Tc-НМРАО);

- ослабленный метаболизм глюкозы в мозге, измеряемый по данным SPECT;

- отклонения от нормы в гистологии средней или нижней височной доли, которые могут быть определены МРІ 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 человека со сравнительной ситуацией и средней ситуацией, когда патологическое состояние развилось бы в полной мере. В частности, промежуточная ситуация, при которой человек 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.

Немедицинские применения, ориентированные на массу тела или ADL

Немедицинское применение согласно изобретению направлено на увеличение или поддержание массы тела и/или на улучшение способности осуществления повседневной активности млекопитающего, на поддержание способности осуществления повседневной активности млекопитающего или на снижение ухудшения способности осуществления повседневной активности млекопитающего. Это может быть выполнено введением

применяемых согласно изобретению компонентов, при котором компоненты вводятся млекопитающему в режиме питания, по существу не увеличивающем ежедневного потребления млекопитающим калорий.

Немедицинское применение в целях увеличения или поддержания массы тела в соответствии с изобретением в целом является полезным для здоровья увеличением или поддержанием массы тела, то есть увеличением, не вызывающим проблем со здоровьем, таких как сердечно-сосудистые проблемы.

Субъект для такого немедицинского применения может быть, в частности, пожилым человеком, более конкретно, неинституционализированным или самостоятельно живущим пожилым человеком. Предпочтительно млекопитающее не является дряхлым и/или не имеет деменции.

В частности, такое применение может содержать терапию не являющегося дряхлым человека, отвечающего одному критерию, выбранному из нежелательно низкой массы тела, нежелательно низкого уровня повседневной активности и наличия неврологической дисфункции, или терапию человека, находящегося в предшествующем дряхлости состоянии и отвечающего одному или двум из этих критериев.

Специалисту понятно, что нежелательно низкий уровень повседневной активности в контексте настоящего раскрытия соответствует, в частности, критерию 3.

Нежелательно низкая степень физической активности в типичном случае составляет нижние 20% диапазона результатов. На практике это означает 55 или менее баллов PASE, в частности, для мужчин это диапазон 30-55, предпочтительно 30-45, а для женщин 27,5-55, предпочтительно 27,5-45.

Специалисту понятно, что нежелательно низкая масса тела в контексте настоящего раскрытия соответствует, в частности, критерию 5 (потеря массы).

Например, для пожилого человека индекс массы тела менее 23,5 обычно является нежелательно низким.

Подходящий для получения терапии пожилой человек может, в частности, иметь индекс массы тела в диапазоне 15-25,0, более конкретно, в диапазоне 23,0-25,0. Данная композиция может, в частности, использоваться для терапии пожилого человека с целью увеличения BMI до заданной величины в диапазоне от 23,5 до 28 с условием, что заданная величина более высока, чем BMI с момента начала применения композиции.

В частности, полагается, что применение согласно изобретению является особенно подходящим для страдающих от ненамеренных потерь массы, произошедших за год или за два года до начала потребления композиции в соответствии с изобретением.

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 к поддержанию или увеличению его массы тела. В случае взрослых людей, в частности, пожилых, такой субъект может быть, в частности, человеком, который до момента начала применения имел (ненамеренные) потери массы в 2-4,5 кг за год, предшествовавший началу, или 4-6 кг за два предшествовавших началу года.

Специалисту понятно, что неврологическая дисфункция в контексте настоящего раскрытия соответствует, в частности, критерию 6 (неврологическая дисфункция). Дисфункция может быть, в частности, диагностирована с помощью исследования MMSE. В частности, дряхлый человек с дисфункцией может иметь оценку по данным исследования MMSE ниже 30 баллов, более конкретно, в диапазоне 20-26. MMSE может

быть определен, как описано Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician" («Краткая шкала оценки психического статуса. Практический способ балльной оценки состояния познавательной функции пациента клиническим врачом.») J Psychiatr Res 1975; 12:189-98.

В частности, немедицинское применение для увеличения или поддержания 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. Немедицинское применение в отношении ADL может быть, в частности, направлено на терапию ухудшения ADL вследствие естественного старения. В частности, цель такого применения состоит в содействии нормализации активности, которая по величине соответствует активности подходящей по возрасту контрольной группы. Обычно немедицинское применение в отношении ADL включает терапию субъекта, который имеет пониженную, но еще не свидетельствующую о патологии балльную оценку ADL. 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 более 2 или по шкале PASE по меньшей мере 27,5, в частности, в диапазоне 29-45. В частности, для женщин оценка PASE может находиться в диапазоне 27,5-35, а для мужчин оценка PASE может находиться, в частности, в диапазоне 30-35.

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

Способность осуществлять повседневную активность может, в частности, выбираться из группы способностей по выполнению легкой домашней работы (стирание пыли, мытье посуды), тяжелой домашней работы (мойка окон, мойка полов), количества пройденных пролетов лестницы при ходьбе, посещений магазинов, количества вставаний из кресла, проведенных в кресле часов в течение дня, наружного озеленения, спортивной активности, активности по выполнению оплачиваемой работы.

В немедицинском применении согласно изобретению компоненты предпочтительно вводятся млекопитающему в виде части питательной композиции, предпочтительно обеспечивающей полное питание.

Композиция согласно изобретению

Композиция согласно изобретению является питательной композицией. При упоминании 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

5 существенный источник энергии, специальный белковый материал, жир помимо компонента (ii) и усвояемые углеводы. Предпочтительно она содержит компоненты пищевой категории 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. В то же время

10 понимается, что фармацевтическая 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.

Композиция согласно изобретению может иметь любую форму или находиться в

15 любом физическом состоянии. Предпочтительно это стерильная композиция или 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

20 может быть твердой, полутвердой или напитком. Такие формы были широко раскрыты на известном уровне техники. Предпочтительно она является напитком, хотя для млекопитающих, страдающих дисфагией, предпочтителен высоковязкий продукт или имеющий полутвердую форму.

Композиция согласно изобретению также может быть составным комплектом,

25 содержащим компоненты согласно изобретению, упакованные для одновременного 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,

30 удовлетворяющей критериям, устанавливаемым руководящими правилами в отношении 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

35 изобретению обеспечивает те питательные вещества и в тех количествах, которые требуется млекопитающему вследствие специфического болезненного состояния данного млекопитающего. Эти количества активных компонентов не могут вводиться посредством адаптации обычной диеты.

В одном воплощении композиция согласно изобретению предназначена для

40 терапевтического улучшения одного или нескольких из массы тела, индекса массы тела, безжировой массы тела, мышечной массы, мышечной силы или мышечной функции. Это улучшение может происходить у пожилого человека, в частности, дряхлого пожилого человека. Композиция согласно изобретению может подходящим образом использоваться при диетотерапии людей, страдающих от симптомов дряхлости, или

45 для терапевтического контроля дряхлости (или предшествующего дряхлости 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 эквивалента, (ii) ω -3 полиненасыщенной жирной кислоты, выбранной из группы DHA, DPA и EPA, (iii) витамина B, 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 терапии дряхлости 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 эквивалент

Композиция согласно изобретению может содержать нуклеозидный эквивалент. 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.

Эквиваленты 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 эквиваленты 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, триацетилюридин.

Композиция согласно данному изобретению предпочтительно содержит пиримидиновый нуклеозид или его эквивалент, такой как цитидин или его эквивалент или же уридин или его эквивалент. Более предпочтительно композиция согласно изобретению содержит уридин или его эквивалент, предпочтительно, по меньшей мере один уридин или его эквивалент, 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 эквивалента в композиции согласно изобретению обеспечивается UMP, более предпочтительно по меньшей мере 50 масс.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 масс.%.

Предпочтительно настоящее применение содержит ежедневное введение уридина или его эквивалента 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 1 килограмм массы тела получающего терапию субъекта. Необходимые дозировки эквивалентов уридина в расчете на массу могут быть вычислены из суточной дозировки UMP на основе эквимолекулярных количеств с использованием молекулярной массы эквивалента и UMP, составляющей для последнего 324 дальтон. Суточная дозировка эквивалентов предпочтительно составляет от 3 до 115 мкмоль на 1 кг массы тела кг 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 предусматривает ежедневное введение комбинации, содержащей уридин или его эквивалент 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 эквивалента 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 эквивалент уридина, и эквивалент цитидина, предпочтительно, чтобы массовое соотношение суммарного количества уридина и его эквивалентов к суммарному количеству цитидина и его эквивалентов 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 эквивалентов к содержанию аденозина или его эквивалентов составляет в композиции согласно изобретению менее 0,1, более предпочтительно менее 0,01, наиболее предпочтительно 0. Предпочтительно массовое соотношение суммарного количества уридина и его эквивалентов к сумме гуанозина или его эквивалентов в композиции согласно изобретению составляет менее 0,1, более предпочтительно менее 0,01, наиболее предпочтительно 0. Предпочтительно суммарное массовое отношение содержания уридина и его эквивалентов к содержанию инозина составляет в композиции согласно изобретению менее 0,1, более предпочтительно менее 0,01, наиболее предпочтительно 0.

(ii) ω -3 Полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 PUFA)

Композиция согласно изобретению может содержать ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 PUFA), в частности, ω -3 длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (LCPUFA), более конкретно, выбранные из группы докозагексаеновой кислоты (22:6 ω -3; DHA), докозапентаеновой кислоты (22:5 ω -3; DPA) и эйкозапентаеновой кислоты (20:5 ω -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 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 (ω -3), увеличивая количество DPA (ω -3), превращающейся в мозге в DHA. В результате композиция согласно изобретению предпочтительно также содержит значительное количество EPA с тем, чтобы дополнительно стимулировать *in vivo* образование DHA.

ω -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 виде их солей или эфиров, фосфолипидами, лизофосфолипидами, эфирами глицерина, липопотеинами, 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 общего количества жирных кислот составляет в комбинации предпочтительно от 5 до 50 масс.%, более предпочтительно от 10 до 45 масс.%, наиболее предпочтительно от 15 до 40 масс.%. Предпочтительно настоящий способ содержит ежедневное введение от 100 до 4000 мг, более предпочтительно от 120 до 1800 мг DHA.

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

масс.% DHA по отношению к общему количеству жирных кислот, более предпочтительно от 10 до 30 масс.% DHA по отношению к общему количеству жирных кислот в композиции согласно изобретению. Композиция согласно изобретению предпочтительно содержит от 0,5 до 20 масс.% EPA по отношению к общему количеству жирных кислот, предпочтительно от 2 до 10 масс.% EPA по отношению к общему количеству жирных кислот, более предпочтительно от 5 до 10 масс.% EPA по отношению к общему содержанию жирных кислот. Массовое отношение DHA к сумме EPA и DPA 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 DHA и ее предшественниками для обеспечения оптимальной эффективности в отношении максимальной дозировки и возможности представления рецептур продукта жидкой форме, в виде брикетов или капсул.

В одном воплощении композиция согласно изобретению содержит низкое количество арахидоновой кислоты (AA; 20:4 ω -6). Арахидоновая кислота, как полагают, противодействует эффектам композиции согласно изобретению. Субъекты настоящего изобретения обычно усваивают достаточные количества AA или ее предшественников, и избыточная ежедневная дозировка может стимулировать воспалительные реакции, ухудшая повседневную активность. Предпочтительно массовое соотношение DHA/AA 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 EPA/AA составляет по меньшей мере 2. Настоящий способ предпочтительно содержит введение композиции, содержащей менее 5 масс.% AA по отношению к общему количеству жирных кислот, более предпочтительно менее 2,5 масс.%. Массовое соотношение длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот ω -6/ ω -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 ω -6/ ω -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

В одном воплощении композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один витамин В, выбранный из группы витамина В6, витамина В9 и витамина В12. Витамин В6 включает пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин и соли пиридоксина, например, хлористоводородную или фосфорнокислую соль. Витамин В9 также известен как фолиевая кислота или фолат. Витамин В12 также известен как кобаламин.

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.

Следует заметить, что в композиции (для применения) согласно изобретению могут присутствовать один или несколько других витаминов семейства витаминов В, которые не образуют часть активных компонентов, упоминаемых в применении в соответствии с изобретением как «(iii) витамины В». Такие другие витамины В включают, в частности, витамин В1 (тиамин), витамин В2 (рибофлавин), витамин В3 (ниацин или ниацинамид), витамин В5 (пантотеновая кислота) и витамин В7 (биотин).

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

5 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

10 переносимые уровни потребления (UL), рекомендованные ИОМ.

В случае его наличия в питательной или фармацевтической композиции согласно изобретению, витамин В₆ 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

15 фармацевтической композиции согласно изобретению, витамин В₁₂ 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 В₉ обычно присутствует в количестве, обеспечивающем суточную дозировку

20 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

25 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.

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

35 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

40 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

45 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, выбранный 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-триметилэтаноламмония. 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 терапию дряхлости, 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 настоящего изобретения использовали показатель 9 ккал (37,8 кДж) на 1 г липидов или фосфолипидов, ноль килоджоулей на 1 г нуклеозидов, витаминов и эквивалента 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 дряхлости. 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 употребления. Композиция согласно изобретению выглядит эффективной так же, когда количество 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 масс.% или об.% для жидкой рецептуры и более предпочтительно от 0,5 до 4,0 масс.% или об.%, или наиболее предпочтительно от 0,8 до 33 масс.% 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 эквивалента 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 дряхлых 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 дряхлых 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 дряхлого 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 масс.%, более предпочтительно более 25 масс.%, наиболее предпочтительно более 42 масс.%, в частности, более 51 масс.% от количества белка.

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 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 включает лактоферрин. Концентрация альфа-лактальбумина как фракция всех сывороточных белков предпочтительно составляет более 25 масс.%, а сывороточного альбумина от 5 до 12 масс.%. Концентрация лактоферрина предпочтительно находится в диапазоне от 0,25 до 3 масс.%, предпочтительно от 0,29 до 1,4 масс.%, более предпочтительно от 0,34 до 1,2 масс.% от общего количества белка.

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 масс.% содержания белка, чтобы сохранить способность к насыщению композиции согласно изобретению настолько низкой, насколько это возможно, поддерживая эффективность композиции 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 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 аминокислот в рецептуре по меньшей мере частично отвечает за анаболический характер рецептуры и наблюдаемую эффективность в терапии симптомов дряхлости. 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 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 преимущество в отношении долговременного введения людям, страдающим от

дряхлости 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 дряхлости, 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 масс.%, более предпочтительно менее 1,2 масс.%, наиболее предпочтительно от 0,1 до 0,9 масс.% 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/м² или дряхлых 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 aCP50-1/PC конусом (диаметр 50 мм, разница между средней и наибольшей величиной 1°) при 20°C на скорости 100 с⁻¹.

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 в известном уровне техники.

Если дозированная форма представляет собой фармацевтическую композицию, такая фармацевтическая композиция может содержать один или несколько инертных наполнителей, известных на существующем уровне техники, для обеспечения фармацевтической композиции в предпочтительной дозированной форме.

5 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), пилюли, пакетики-саше, порошки, гранулы и другие подобные, которые содержат активные ингредиенты совместно с обычным носителем. Может
10 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
15 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.

20 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.

25 Подходящий белковый материал, липиды и углеводы и подходящие количества 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
30 предназначаемых 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.

35 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
40 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,
45 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.

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

10 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 15 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 20 *per se* 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 25 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 30 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 35 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 вводиться совместно с ними, и способы введения являются такими, как описаны для питательной или фармацевтической композиции, описанных 40 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 таковая (*per se*)

45 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, количества, 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 терапию 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 эквивалентов предпочтительно составляет более 28 масс.%, более предпочтительно 40-100 масс.%, наиболее предпочтительно 60-100 масс.%.

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 масс.% 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) ω -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 ω -6 PUFA к содержанию длинноцепочечных ω -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.

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

5 привлекательным вкусом эффективного продукта, уменьшение количества уридина и увеличение количества 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.

10 Питательная композиция изобретения обычно имеет энергетическую ценность 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.

В одном конкретном воплощении питательная композиция согласно изобретению содержит фосфатидилхолин (PC). В таком воплощении массовое отношение содержания

15 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 PC), умноженное на молекулярную массу холина (104 г/моль).

20 Здесь молекулярная масса PC составляет 810 граммов/моль. Так, например, включение 400 мг хлорида холина, и 200 мг фосфатидилхолина, и 200 мг PL помимо PC привело бы к массовому отношению PC к холину $200/[(104/139,6) \times 400 + (104/810) \times 200] = 200/[298 + 25,7] = 0,62$.

Наличие PC, в частности, предпочтительно в качестве источника холина, поскольку

25 для получения одинаковых концентраций холина в крови требуется меньше PC, чем эквимолекулярного холинового ингредиента (то есть катиона N,N,N-триметилэтанолламмония). 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 терапию этим

30 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

35 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

40 улучшения функции мозга. В жидком продукте содержание белка предпочтительно составляет менее 11 мл г/100, более предпочтительно 5,2-8,2 г/л. В одном конкретном воплощении содержание белка составляет более 7 мл 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.%.

45 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 масс.%, предпочтительно 22-80 масс.%,

в частности, 25-40 масс.% 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

5 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

10 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.

15 Композиция, содержащая сывороточный белок, соевый белок и пшеничный белок, 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 масс.% от содержания белковой фракции, доля содержания белка

20 гороха предпочтительно насчитывает 15-35 масс.% белковой фракции и доля содержания соевого белка предпочтительно составляет 15-35 масс.% 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

25 Молочный белок или немолочный белок могут быть негидролизованнными или могут быть частично гидролизованными. 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

30 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,

35 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

40 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

45 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.

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

Жидкая композиция обычно имеет содержание сухого вещества 15-30 г на 100 мл.

5 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 конкретно, 17-22 г на 100 мл.

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

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

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.

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

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

Экспериментальная часть

Для Примеров 1-4 использовались мыши в возрасте в начале эксперимента 3 месяцев. В испытательный период все мыши рассматривались Этическим комитетом как
здоровые.

25 Пример 1

Мышам APP/PS1 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 и белка в диетах было одинаковым. В течение 3
30 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

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

Пример 2

Мыши APP/PS1 в течение 3 месяцев снабжались диетой, обогащенной B-витаминами (B6, B12 и фолиевой кислотой; введение в сутки: B6=0,1 мг; B12=0,11 мкг; фолиевая кислота=18,1 мкг), фосфолипидами (лецитин, введение в сутки: 12,4 мг) и
45 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 B-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

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 грамма в сутки).

Выводы

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

Пример 3

Мыши APP/PS1 в течение 3 месяцев снабжались диетой, обогащенной ДНА+UMP (введение в сутки: ДНА=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, введение в сутки: 12,4 мг), или контрольной диетой. Эти две диеты были изокалорическими и отличались только в отношении содержания ДНА, 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.

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 ω -3 PUFA+нуклеозидами+В-витаминами+фосфолипидами (в среднем 3,02 грамма в сутки), было одинаковым в сравнении с контрольными мышами (в среднем 3,08 грамма в сутки).

Выводы

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

Пример 4

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

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, ω -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

Таблица 1		
Изокалорический напиток, подходящий для увеличения BMI		
10	Компонент	Изобретение
	Количество	125 мл
10	Макронутриенты	
	Энергетическая ценность (ккал)	125
	Белок (казеинат/WPI), г	3,8
	Углеводы, г	16,5
15	Жиры, г	4,9
	Компоненты согласно изобретению	
	Эйкозапентаеновая кислота, мг	300
	Докозагексаеновая кислота, мг	1200
20	Фосфолипиды, мг	106
	Холин, мг	400
	UMP (монофосфат уридина), мг	625
	Витамин Е (альфа-токоферольный эквивалент), мг	40
25	Витамин С, мг	80
	Селен, мкг	60
	Витамин В12, мкг	3
	Витамин В6, мг	1
30	Фолиевая кислота, мкг	400
	Минеральные вещества	
	Натрий, мг	125
	Калий, мг	187,5
35	Хлор, мг	156,3
	Кальций, мг	100
	Фосфор, мг	87,5
	Магний, мг	25,0
40	Другие микроэлементы	
	Железо, мг	2
	Цинк, мг	1,5
	Йод, мкг	16,3
45	Марганец, мг	0,41
	Медь, мкг	225
	Молибден, мкг	12,5
	Хром, мкг	8,4
	Другие витамины	
	Витамин А, мкг	200
	Тиамин (В1), мг	0,19
	Рибофлавин (В2), мг	0,20
	Ниацин (В3), мг, ниациновый эквивалент	2,25
	Пантотеновая кислота (В5), мг	0,66
	Витамин D, мкг	0,88
	Биотин, мкг	5,0
	Витамин К, мкг	6,6

Таблица 2			
Результаты увеличения BMI (Пример 5)			
	BMI на исходном уровне	BMI спустя 3 месяца	BMI спустя 6 месяцев

Изобретение	26,198	26,469	26,58*
Контроль	26,175	26,353	26,348
*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, в частности, не являющегося дряхлым или находящегося в предшествующем дряхлости состоянии, демонстрирующего один или два симптома дряхлости, предпочтительно у пожилого человека, имеющего ВМІ менее 23,5 кг/м².

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 при необходимости один или несколько из:	
Фосфолипид	0,2 г лецитина
Холин	1 г холина в виде хлорида холина
Липиды	2 г масла из морских водорослей, содержащего 30-60 г ДНА, ДРА или ЕРА на 100 г жирных кислот

Таблица 4	
Композиция В (пищевая добавка, имеющая жидкую или кашеобразную консистенцию, количество на 100 мл)	
Ингредиент	Количество
Энергосодержание	≥150 ккал (≥630 кДж)
Белки	≥3,5 г
Усвояемые углеводы	16 г
Жиры	5,2 г
Ингредиент	Количество
ДНА	300 мг
ЕРА	75 мг
Фосфолипиды	50 мг
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

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/α-лактальбумин)	3 (молочный белок)	10 (ультрафильтрованный молочный белок+ свободный лейцин)	8(белок гороха, казеин, α-лактальбумин)
Липиды (ЕРА, ДНА, фосфолипиды) (г)		3,9		
Усвояемые углеводы (г)	5,8	13,2	5,1	5,1
Волокно(г)	14	0	16	14

5		0,2			0
				0,2	
	ЕРА (мг)	120	240	240	200
	ДНА (мг)	480	960	960	800
	Фосфолипиды (мг)	210	128	128	160
10	Холин (мг)	200-300	320	320	260
	UMP (мг)	250	500	500	400
	Витамин Е (мг, α-ТЕ)	16	32	32	25
		32	64	64	50
	Витамин С (мг)	67	48	48	50
15	Селен (мкг)	2,4	2,4	2,4	2
	Витамин В12 (мкг)	0,8	0,8	0,8	1
	Витамин В6 (мг)	320	320	320	280
	Фолаты (мкг)				
	Натрий (мг)	100	100	100	100
20	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
25	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
	Медь (мкг)	180	180	180	150
30	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)				

Таблица 6		
35	Композиция G: продукт, содержащий на 1000 литров (около)	
	Ингредиент	Количество (кг)
	Ультрафильтрованный молочный белок	700
	Тунцовый рыбий жир сверхвысокой очистки	18
	Порошок лецитина	0,9
	Сахар	42
	Мальтодекстрин	118
	Высокоолеиновая смесь рапс - подсолнечник	32
40	Хлорид холина	2
	UMP	3,7
	Гидроксид калия	0,27
	Лимонная кислота, моногидрат	1,3
	Гидроксид магния	0,6
45	Трехзамещенный цитрат калия, моногидрат	0,9
	Минеральный премикс	0,2
	Витаминный премикс	1,0
	Ванильный ароматизатор	1,2
	Вода	Добавление до 1000 л

Пример 7. Инструментальное средство для оценки степени дряхлости субъекта

Состоит из ответов на фиксированный комплекс вопросов, каждый из которых соотносится с одним или несколькими аспектами дряхлости, и оценки ответов в баллах в сравнении с нормальными величинами.

Для получения корректных ответов на вопросы рекомендуется применение особых мер, описанных 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 дряхлости.

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 субъект получает положительные оценки по двум из приводимых ниже параметров, такой субъект определяется как находящийся в предшествующем дряхлости состоянии и ему может быть оказана помощь с использованием композиции согласно изобретению. Когда субъект получает положительную оценку по меньшей мере по трем параметрам, такой человек диагностируется как являющийся дряхлым и восприимчивым к терапии композицией согласно изобретению.

Таблица 7		
Пример анкетного опроса для оценки дряхлости.		
Параметр	Измерения	Нормальная величина/Оценка в баллах
Мышечная слабость	Мышца:	
	Способ:	
	Величина	
Ощущения чрезмерного переутомления или усталости,	Умственное утомление	
	Воспринимаемая усталость после физических упражнений:	
	Повседневная активность (ADL) /необходимый сон	
	Работоспособность или мощность мышц	
	Скорость развития усталости	
Ненормально низкая физическая активность	Емкость легких	
	Нормальная произвольная деятельность	
	Способность к применению инструментальной активности	
Медленная или неустойчивая походка	Одно или несколько, или комбинации из баланса, усилия (время ходьбы) и координации	
Потери массы	Усредненные ненамеренные потери массы (BMI, LBM)	
	Отсутствие резких потерь массы или острофазового ответа	
Неврологическая дисфункция	Ухудшение познавательных способностей	
	Нарушения памяти	
	Ухудшение сенсорного восприятия	
	Ослабление двигательной функции	
	Хронические боли	
	Депрессия	

5	СУММАРНАЯ ОЦЕНКА В БАЛЛАХ	Расстройства сна	
		Тревожное расстройство	
		Предшествующее дряхлости состояние: 2	
		Слабая степень дряхлости: 3	
		Умеренная дряхлость: 4	
		Тяжелая степень дряхлости: 5-6	

Пример 8. Примеры дополнительных рецептов

Таблица 8				
Удобные для осуществления питания жидкие рецепты				
10	Компонент	Композиция Н ¹	Композиция I ²	Композиция J ³
	Объем в упаковке	125 мл	125 мл	125 мл
	Энергетическая ценность (ккал/мл)	1,0	1,6	1,6
	Белок (г/100 мл)	7,5	10	8
15	Ингредиенты/компоненты	(i) Сывороточный и (ii) белок амаранта или гороха (70:30)	Сывороточный белок	Сывороточный белок, белок гороха, соевый белок и казеин (35:20:20:25)
	Липиды (г/100 мл)	5,1	8	8
		Фосфолипиды=220 мг	400 мг PL	Лецитин 420 мг
20	Ингредиенты/компоненты	Рыбий жир/рапсовое семя/лецитин 10:7:1 по массе, обеспечение 600 мг DHA и 150 мг EPA	Масло из водорослей/кукурузное масло/пальмовое масло/лецитин для обеспечения 600 мг DHA и 150 мг EPA	Масло из водорослей/соя/канола/лецитин для получения на 600 мг DHA и 150 мг EPA
25	Усвояемые углеводы (г/100 мл)	6 после гидролиза ингредиентов, масс. %: 10% галактозы, 60% глюкозы, 10% фруктозы и 10% других моносахаридов	9,5	11,5
	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)
	Холин (мг/100 мл)	200	200	200
		Альфосцерат холина	Альфосцерат холина	Альфосцерат холина
30	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
	Витамины (количество в 100 мл)	Фолаты: 200 мкг	Фолаты: 200 мкг	Фолаты: 200 мкг
		B12: 6 мкг	B12: 6 мкг	B12: 6 мкг
		B6: 1 мг	B6: 1 мг	B6: 1 мг
		Витамин E: 20 мг	Витамин E: 20 мг	Витамин E: 20 мг
		Витамин C: 40 мг	Витамин C: 40 мг	Витамин C: 40 мг
35		Витаминный премикс, обеспечивающий все витамины, кроме превышающих 0,2xRDA из FDA 1988	Витаминный премикс, обеспечивающий все витамины, кроме превышающих 0,2xRDA из FDA 1988	Витаминный премикс, обеспечивающий все витамины, кроме превышающих 0,2xRDA из FDA 1988
40	Минеральные вещества (количества/мл)	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
		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
		K: 180 мг	K: 180 мг	K: 180 мг
		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
45		Cr: 8 мкг	Cr: 8 мкг	Cr: 8 мкг

	¹ Продукт, подходящий, в частности, для увеличения индекса массы тела		
	² Продукт, подходящий, в частности, для увеличения безжировой массы тела (LBM) у не являющегося дряхлым пожилого человека		
5	³ Продукт, подходящий, в частности, для увеличения ADL у людей, страдающих от раннего физического переутомления после выполнения физических упражнений.		

Пример 9. Улучшение ВМІ

Мыши возраста 3 месяцев в течение 3 месяцев снабжались диетой (AIN-93), обогащенной комбинацией ДНА+UMP (введение в сутки: ДНА=22,8 мг; UMP=23,1 мг), 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, введение в сутки: 12,4 мг), или контрольной диетой (AIN-93). Эти две диеты были изокалорическими и отличались только в отношении содержания ДНА, 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.

Результаты

Мыши, получавшие обогащенную диету, спустя 3 месяца показали увеличение массы тела на 17,8% по сравнению с 11,5% для контрольных мышей. Поглощение пищи в группе получавших диету, обогащенную ω-3 PUFA+нуклеозидами+В-витаминами+фосфолипидами (в среднем 3,02 грамма в сутки), было одинаковым по сравнению с контрольными мышами (в среднем 3,08 грамма в сутки).

Выводы

n-3 PUFA+нуклеозиды+В-витамины+фосфолипиды увеличивает массу тела без увеличения потребляемого количества калорий.

Пример 10. Улучшение ВМІ

Мыши в возрасте 3 месяцев в течение 3 месяцев снабжались диетой (AIN-93), обогащенной комбинацией уридин-5'-монофосфата (введение в сутки: UMP=23,1 мг); омега-3 жирных кислот (включая ДНА) (введение в сутки: ДНА=22,8 мг); холина (введение в сутки: 12 мг); фосфолипидов (лецитин; введение в сутки: 12,4 мг); В-витаминов (В6, В12 и фолиевая кислота; введение в сутки: В6=0,1 мг; В12=0,11 мкг; фолиевая кислота=18,1 мкг) и антиоксидантов (введение в сутки: витамин С=4,8 мг; витамин Е=4,5 мг; селен=3,2 мкг), или же получали контрольную диету (AIN-93). 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.

Результаты

Мыши, получавшие обогащенную диету, спустя 3 месяца показали увеличение массы тела на 22% по сравнению с 11,5% для контрольных мышей. Поглощение пищи в группе получавших обогащенную диету (в среднем 3,10 грамма в сутки) было одинаковым по сравнению с контрольными мышами (в среднем 3,08 грамма в сутки).

Выводы

Комбинация уридин-5'-монофосфата, омега-3 жирных кислот (включая ДНА), холина; фосфолипидов, В-витаминов и антиоксидантов увеличивает массу тела без увеличения потребляемого количества калорий.

Пример 11

Таблетка, содержащая 500 мг уридинмонофосфата, уридин или цитиколин (цитидиндифосфатхолин), объединенных с 300 мкг фолат-моноголутамата натрия, 5 мкг витамина В12 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 ВМІ у пожилого человека. Специалист, основываясь на раскрываемой здесь информации и общем знании, сможет получить различные дозированные формы, обеспечивающие такие же или подобные активные ингредиенты в такой же или другой подходящей дозировке.

Пример 12

Таблетка, содержащая 400 мг нуклеозидного эквивалента, такого как уридин, 6 мг витамина В6, 200 мкг фолата, 5 мкг витамина В12 и 400 мг холинового эквивалента, включенных в обычное вспомогательное вещество для изготовления таблеток, для получения таблетки массой около 1 г.

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

Пример 13

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 В6, 20 мкг витамина В12, 10 мг витамина Е (альфа-токоферол) и 20 мг витамина С с остальным, представленным капсулирующим материалом, например, желатином.

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

(57) Формула изобретения

1. Применение питательной композиции, содержащей нуклеозидный эквивалент, который выбран из группы нуклеиновых оснований, нуклеозидов, моонуклеотидов, моно-, ди- или трифосфатов нуклеозидов, олигонуклеотидов, полинуклеотидов и их физиологически приемлемых производных, которые могут быть *in vivo* преобразованы в нуклеозид как таковой или в нуклеотид как таковой; фосфолипид и холин, при условии, что фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин, и массовое соотношение содержания фосфатидилхолина к содержанию холина составляет более 0,26, для увеличения или поддержания индекса массы тела млекопитающего, где такое млекопитающее является пожилым человеком и где композицию вводят человеку в составе диеты, по существу, не увеличивающей ежедневного потребляемого человеком количества калорий.

2. Применение по п. 1, где увеличение или поддержание массы тела предусматривает одно или несколько из: (i) увеличения или поддержания безжировой массы тела и (ii) увеличения или поддержания мышечной массы.

3. Применение по п. 1 или 2, где млекопитающее является человеком и где применение предусматривает увеличение индекса массы тела.

4. Применение по п. 1 или 2, где масса тела поддерживается или увеличивается в связи с косметическими причинами, такими как улучшение физического внешнего вида.

5. Применение по п. 1 или 2, где масса тела поддерживается или увеличивается для замедления эффекта естественного старения.

6. Применение по п. 1, где питательная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один компонент выбранный из n-3 полиненасыщенной жирной кислоты, витаминов В и антиоксидантов, при этом n-3 полиненасыщенная жирная кислота

выбрана из DHA, DPA и EPA.

7. Применение по п. 6, где питательная композиция содержит n-3 полиненасыщенную жирную кислоту, выбранную из DHA, DPA и EPA, витамин В и антиоксидант.

8. Применение по п. 1 или 2, где млекопитающее не является дряхлым и/или не имеет деменции.

9. Применение по п. 1 или 2, где млекопитающее является пожилым человеком в возрасте старше 65 лет.

10. Применение по п. 1, где присутствующий в композиции нуклеозидный эквивалент содержит источник уридина.

11. Применение по п. 10, где источником уридина является UMP.

12. Применение по любому из пп. 1, 6 или 7, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина.

13. Применение по любому из пп. 1, 6, 7, 10 или 11, где питательная композиция содержит:

- уридин и/или монофосфат уридина;

- DHA и EPA;

- витамин В, выбранный из группы витамина В6, витамина В9 и витамина В12;

- антиоксидант, выбранный из группы витамина С, витамина Е и селена и

- белок.

14. Применение по п. 13, где питательная композиция обеспечивает полное питание.

15. Питательная композиция для диетотерапии пожилого человека, содержащая:

i) уридин и/или монофосфат уридина;

ii) DHA и EPA;

iii) витамин В, выбранный из группы витамина В6, витамина В9 и витамина В12;

iv) фосфолипид;

v) антиоксидант, выбранный из группы витамина С, витамина Е и селена;

vi) холин;

vii) белок,

в которой фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин, и массовое соотношение содержания фосфатидилхолина к содержанию холина составляет более 0,26.

16. Питательная композиция по п. 15, которая содержит уридин и монофосфат уридина, и массовое соотношение содержания уридина к содержанию монофосфата уридина находится в диапазоне от 0,2:1 до 0,7:1.

17. Питательная композиция по п. 15 или 16, в которой суммарное содержание уридина и монофосфата уридина находится в диапазоне 5-30 мг на грамм сухой массы.

18. Питательная композиция по п. 17, содержащая 5-10 мг EPA на грамм сухой массы и 2,5-20 мг DHA на грамм сухой массы.

19. Питательная композиция по п. 15, в которой содержание белка составляет менее 400 мг на грамм сухого вещества.

20. Питательная композиция по п. 15, имеющая энергетическую ценность менее 13 ккал на грамм сухого вещества.

21. Питательная композиция по п. 15, в которой содержание фосфолипида находится в диапазоне 3,3-67 мг на грамм сухого вещества.

22. Питательная композиция по п. 15, в которой массовое соотношение содержания фосфатидилхолина к содержанию холина составляет более 0,26 и менее или равное 6.

23. Питательная композиция по п. 15, которая содержит (iii) витамин В6, витамин В12 и витамин В9, (v) витамин С, витамин Е и селен и (vi) по меньшей мере один холин, выбранный из группы хлорида холина и альфосцерата холина.

24. Питательная композиция по п. 15, которая содержит по меньшей мере ещё один фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина.

25. Питательная композиция по п. 15, в которой соотношение [монофосфат уридина + уридин]/[фосфолипиды] составляет менее 5,9.

26. Питательная композиция по п. 15 или 16, которая содержит по меньшей мере один сывороточный белок.

27. Питательная композиция по п. 15 или 19, содержащая белок, выбранный из группы рыбных белков, белка яйца и растительных белков.

28. Питательная композиция по п. 27, содержащая растительный белок, выбранный из группы картофельного белка, соевого белка, белка гороха, белка фасоли, белка люпина, белка лебеды и белка амаранта.

29. Питательная композиция по п. 28, содержащая сывороточный белок и дополнительно по меньшей мере один белок, выбранный из белка гороха и белка амаранта.

30. Питательная композиция по п. 15 или 19, содержащая один или несколько белков, в которой общее содержание немолочного белка составляет более 21 масс. %.

31. Питательная композиция по п. 15 или 19, содержащая 0,15-0,5 г усвояемых углеводов на грамм сухой массы.

32. Питательная композиция по п. 15 или 20, содержащая 0,15-0,3 г липидов на грамм сухой массы.

33. Питательная композиция по любому из пп. 15, 16, 18-25, 27 или 29, которая является жидкостью.

34. Питательная композиция по п. 33, имеющая содержание сухого вещества 15–30 г на 100 мл.

35. Питательная композиция по п. 33, имеющая осмолярность менее 450 мЭкв/л.

36. Питательная композиция по п. 33, в которой количество казеинатов составляет 4,5 мас. % или менее.

37. Питательная композиция по п. 33, которая содержит молочный белок и содержание молочного белка составляет менее 4 мас./об. %.

38. Питательная композиция по п. 15, которая является порошком.