

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 654**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/00** (2006.01)

**A23L 33/15** (2006.01)

**A23L 33/155** (2006.01)

**A23L 33/19** (2006.01)

**A23L 33/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2013 PCT/EP2013/065948**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO2014020004**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2013 E 13742637 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2879523**

54 Título: **Composición nutritiva para promover la salud del aparato locomotor de pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD)**

30 Prioridad:

**31.07.2012 EP 12178573**

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

**21.04.2017**

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)  
Avenue Nestlé 55  
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**SCHIFFRIN, EDUARDO;  
BRAHMBHATT, VIRAL;  
MARTIN, FRANÇOIS-PIERRE y  
BENYACOUB, JALIL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Marta**

ES 2 609 654 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composición nutritiva para promover la salud del aparato locomotor de pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD)

5

Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a una composición nutritiva, en particular una composición nutritiva para pacientes de la enfermedad del intestino inflamatorio. La presente invención se refiere también a un método para mejorar la salud del aparato locomotor de los pacientes, en particular de los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio.

10

Antecedentes de la invención

La enfermedad del intestino inflamatorio abarca un grupo de enfermedades en las que interviene la inflamación del tracto gastrointestinal.

15

La enfermedad de Crohn es un ejemplo enfermedad del intestino inflamatorio. La enfermedad de Crohn puede afectar la totalidad del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano.

20

Se desconoce la causa exacta de la enfermedad de Crohn. Se cree que la enfermedad de Crohn está causada por una combinación de factores genéticos, no genéticos y ambientales (p. ej. infecciones), que interactúan con el sistema inmunitario del organismo y esto afecta al tracto gastrointestinal.

25

La enfermedad de Crohn es un trastorno inflamatorio crónico en el que el sistema inmune del organismo ataca por error y destruye el tejido sano del tracto gastrointestinal. Los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn incluyen los períodos recurrentes crónicos de brotes y remisión.

30

La enfermedad de Crohn puede provocar complicaciones gastrointestinales, extraintestinales y sistémicas. Las complicaciones gastrointestinales pueden incluir la diarrea, el dolor abdominal, la fiebre y la hemorragia rectal. Las complicaciones extraintestinales incluyen los problemas oculares, óseos, las anomalías cutáneas y las anomalías sanguíneas. Además, las complicaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn conducen a una densidad ósea reducida, que provoca la osteoporosis o a un mayor reblandecimiento óseo, que provoca la osteomalacia. Las complicaciones sistémicas asociadas con la enfermedad de Crohn incluyen el retraso en el crecimiento de los niños, la pérdida de peso debida una menor absorción de los alimentos y una peor absorción de los hidratos de carbono o de los lípidos, que puede exacerbar todavía más la pérdida de peso.

35

No hay una curación única para la enfermedad de Crohn. Cuando es posible la remisión de la enfermedad de Crohn, la recaída puede prevenirse y los síntomas pueden controlarse con la medicación, los cambios en el estilo de vida, la intervención con composiciones nutritivas y en algunos casos la cirugía.

40

El tratamiento de la enfermedad de Crohn solo es posible cuando los síntomas están activos. El tratamiento de la enfermedad de Crohn implica normalmente tratar en primer lugar el problema agudo y después mantener la remisión.

45

Hay demanda de una composición nutritiva que pueda corregir los cambios metabólicos en pacientes que sufren la enfermedad de Crohn y prevenir y corregir las alteraciones asociadas con la enfermedad de Crohn en los pacientes que sufren dicha enfermedad de Crohn.

50

Hay demanda de realizar el seguimiento de los pacientes que sufren la enfermedad de Crohn que sea capaz de predecir la probabilidad de una recaída y de la remisión de los efectos de la enfermedad de Crohn antes de su aparición durante el período de remisión. El seguimiento de los pacientes que sufren la enfermedad de Crohn se logra de esta manera con los llamados biomarcadores. Los biomarcadores permiten una intervención nutricional temprana para mantener el estado de remisión. Por lo tanto es deseable identificar los biomarcadores de los pacientes que sufren la enfermedad de Crohn, que pueden emplearse como herramienta de diagnóstico.

55

Se conocen composiciones nutritivas que aportan una única composición nutritiva y/o una composición nutritiva suplementaria a los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn). Las composiciones nutritivas son una terapia primaria para la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn). Las composiciones nutritivas pueden permitir el control de la actividad inflamatoria y pueden permitir a los pacientes mantenerse en un estado de remisión.

60

Se conoce una composición nutritiva "Modulen IBD" fabricada por Nestle. Véase por ejemplo el folleto de información del producto en <http://www.nestlenutrition.co.uk/healthcare/gb/products/Documents/Modulen%20IBD-nutritionpanel.pdf> descargado y visualizado con fecha 01 de junio de 2012. El Modulen IBD se emplea para pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn). Se sabe que el Modulen IBD

65

contiene la vitamina K en una cantidad de 27  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ . Se sabe que el Modulen IBD contiene la vitamina D en una cantidad de 4,9  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ . Se sabe que el Modulen IBD contiene el ácido alfa-linolénico en una cantidad de 0,2 g/100 g. El Modulen IBD es una composición basada en las proteínas de la caseína. La caseína del Modulen IBD proporciona un factor  $\beta_2$  de crecimiento transformante de citoquinas antiinflamatorio. Se ha constatado que el factor  $\beta_2$  de crecimiento transformante induce la remisión en los niños que sufren una la enfermedad activa del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn). El factor  $\beta_2$  de crecimiento transformante promueve la curación de las mucosas del tracto gastrointestinal controlando la actividad inflamatoria. Además, el factor  $\beta_2$  de crecimiento transformante tiene propiedades inmunomoduladoras.

5  
10 En el documento WO 2011/031601 se describe una composición nutritiva y un método de fabricación y uso de dicha composición nutritiva. La composición nutritiva incluye la vitamina K2 exógena. La composición nutritiva puede incluir además un componente adicional elegido entre fósforo, magnesio, cinc, hierro, cobre, manganeso, calcio, vitamina D, osteopontina y combinaciones de los mismos.

15 En EP 0852913 se describe una composición para el tratamiento de la enfermedad del intestino inflamatorio que contiene caseína ácida, una fuente de lípidos que contiene ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n6/n3 entre 4:1 y 9:1, aprox. 2,5  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  de vitamina D y 20  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  de vitamina K1.

20 En la patente US 2005/054724 se describe una composición nutritiva que contiene caseína ácida (véase el ej. A), una proporción de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n6/n3 en torno a 1:1, aprox. 9,3  $\mu\text{g}$  de vitamina K1 por 100 g de composición y aprox. 1,3  $\mu\text{g}$  de vitamina D por 100 g de composición.

25 En la patente US 2005/256031 se describe una composición que contiene caseína, una cierta proporción de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n6/n3, 1-1,6  $\mu\text{g}$  de vitamina D por 100 ml, 4-20  $\mu\text{g}$  de vitamina K por 100 g de vitamina K; dicha vitamina K es posiblemente una mezcla de vitaminas K1 y K2. Esta composición puede emplearse contra la enfermedad de Crohn.

30 La relación entre la deficiencia en vitamina K y la osteoporosis en los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio se conoce también por el trabajo de KUWABARA y col. ("High prevalence of vitamina K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease", OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL; con otras enfermedades metabólicas óseas, editorial SPRINGER, LO, vol. 20, n° 6, 30 de setiembre de 2008).

#### Resumen de la invención

35 Hay demanda de una composición nutritiva que promueva la salud del aparato locomotor en los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn).

40 Hay demanda de una composición nutritiva que restablezca el perfil metabólico en los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn).

45 Los pacientes pueden ser paciente pediátricos o adolescentes. Un paciente pediátrico es un paciente de edad comprendida entre 0 y 18 años, entre 0 y 17 años o entre 0 y 17 años. La edad 0 años indica el año del nacimiento con independencia de si el nacimiento ha sido prematuro o no. Un paciente adolescente es un paciente de edad comprendida entre 13 y 19, entre 13 y 18 o entre 13 y 17 años.

50 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición nutritiva. La composición nutritiva contiene las proteínas de la caseína ácida, vitamina K con una proporción de vitamina K1:K2 comprendida entre 3:1 y 1:3 y la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 17,5 y 100  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  de la composición nutritiva, la vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 2,5 y 75  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  de la composición nutritiva; y los ácidos grasos n6/n3 están presentes en una proporción n6:n3 comprendida entre 5:1 y 1:5.

55 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica, una formulación nutritiva, una formulación administrada por tubo o sonda, un suplemento dietético, un alimento funcional, un producto en forma de bebida o una combinación de los mismos, que contiene una composición nutritiva formada por las proteínas de la caseína ácida, la vitamina K en una proporción de vitaminas K1:K2 comprendida entre 3:1 y 1:3 y la vitamina K está presente en un cantidad comprendida entre 17,5 y 100  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  de la composición nutritiva, la vitamina D estará presente en un cantidad comprendida entre 2,5 y 75  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  de la composición nutritiva; y ácidos grasos n6/n3 cuya proporción n6:n3 se sitúa entre 5:1 y 1:5.

60 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición nutritiva que contiene las proteínas de la caseína ácida, la vitamina K en una proporción entre las vitamina K1:K2 comprendida entre 3:1 y 1:3 y la vitamina K estará presente en una cantidad comprendida entre 17,5 y 100  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  de la composición nutritiva, la vitamina D estará presente en una cantidad comprendida entre 2,5 y 75  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  de la composición nutritiva; y los ácidos grasos n6/n3 estarán presentes en una proporción n6:n3 comprendida entre 5:1 y 1:5 y las mezclas de los mismos, para el uso en la mejora de la salud del aparato locomotor de los pacientes, dichos pacientes pueden ser opcionalmente pacientes pediátricos o adolescentes.

Breve descripción de las figuras

En la figura 1 se representa el índice pediátrico de la actividad de la enfermedad de Crohn (PCDAI) en niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad de Crohn cuando se les administra una composición nutritiva según la presente invención.

En la figura 2 se representan los efectos de la composición nutritiva de la presente invención sobre la densidad ósea y la superficie de la sección transversal del músculo cuando se administra a niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad de Crohn.

Descripción detallada

Para una mejor comprensión de la presente invención y de las ventajas de la misma, se toma como referencia la descripción detallada que sigue en combinación con las figuras adjuntas.

Se podrá apreciar que varios aspectos de la presente invención aquí descritos son meramente ilustrativos de los métodos específicos de poner en práctica y uso la invención y que no limitan el alcance de la invención cuando se toman en consideración junto con las reivindicaciones anexas, la descripción detallada y las figuras adjuntas.

Se podrá apreciar que las características de un aspecto de la invención resultarán evidentes para los expertos a partir de la consideración de la descripción o de los ejemplos de la presente invención y que sus características pueden combinarse con las características de otros aspectos o formas de ejecución de la presente invención.

Tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen a los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Los inventores presentes han desarrollado una composición nutritiva contra la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn).

El término “composición nutritiva” incluye, pero no se limita a las composiciones nutritivas completas, las composiciones nutritivas parciales o incompletas y las composiciones nutritivas específicas de una enfermedad o estado patológico. Una composición nutritiva completa (es decir, la que contiene todos los macro- y micronutrientes esenciales) puede emplearse como fuente de nutrición única para el paciente. Los pacientes pueden recibir el 100% de sus demandas nutricionales a partir de dicha composición nutritiva completa. Una composición nutritiva parcial o incompleta no contiene todos los macro- y micronutrientes esenciales y no puede emplearse como fuente de nutrición única para el paciente. Las composiciones nutritivas parciales o incompletas pueden emplearse como complemento nutricional. Una composición nutritiva específica de una enfermedad o estado patológico es una composición que aporta nutrientes o compuestos farmacéuticos y puede ser una composición nutritiva completa o parcial.

Ahora se ha encontrado que la composición nutritiva empleada durante la fase activa de la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn) puede inducir la remisión (indicada por una puntuación PCDAI y las evaluaciones endoscópicas), puede regular en sentido decreciente la respuesta inflamatoria, puede promover la curación de las mucosas del intestino, puede promover la ganancia de peso, puede promover el crecimiento lineal y mejorar el estado nutricional así como mejorar las alteraciones del sistema locomotor.

La puntuación PCDAI es bien conocida en la técnica y dicho PCDAI indica el índice pediátrico de la actividad de la enfermedad de Crohn. El PCDAI es una medición fiable y validada por múltiples parámetros que clasifica que la actividad de la enfermedad entre niños y adolescentes. Se ha encontrado que la composición nutritiva de la presente invención reduce de manera significativa el índice PCDAI en las dos primeras semanas de tratamiento, reduciendo el valor a su mínimo al cabo de 8 semanas, tal como se representa en la figura 1.

La composición nutritiva contiene las proteínas de la caseína ácida, la vitamina K en una proporción de vitaminas K1:K2 comprendida entre 3:1 y 1:3 y la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 17,5 y 100 µg/100 g de la composición nutritiva, la vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 2,5 y 75 µg/100 g de la composición nutritiva; y los ácidos grasos n6/n3 están presentes en una proporción comprendida entre 5:1 y 1:5.

La caseína ácida se obtiene acidificando la leche hasta alcanzar el punto isoeléctrico de la caseína (a pH 4,7). A continuación precipitan las así llamadas proteínas de la caseína ácida. El proceso está bien establecido en la técnica (véase la sección de referencia de la patente US 4397926). A menudo se obtiene la caseína ácida por un proceso continuo de coagulación de la caseína a partir de leche cuidadosamente desnatada bajo la influencia del suero agrio de la leche. Sin embargo se dispone también de otros métodos de producción.

Las proteínas de la caseína ácida tienen un contenido elevado de factor de crecimiento beta-2 transformante de origen natural (TGF-β2). El factor de crecimiento beta-2 transformante (TGF-β2) es una citoquina antiinflamatoria que desempeña un papel importante en la curación de las mucosas del intestino.

La vitamina K indica un grupo de vitaminas lipófilas, hidrófobas y esenciales que tienen en común una estructura cíclica química (naftoquinona). La vitamina K1 es un compuesto individual conocido como filoquinona o fitomenadiol y la vitamina K2 es una serie de vitámeros conocidos como menaquinonas o menatetrenonas.

5 Tal como se ha indicado, se sabe que la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej., la enfermedad de Crohn) compromete el crecimiento óseo, la calidad de los huesos y finalmente la densidad de dichos huesos. La incidencia de la masa ósea baja en los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej., la enfermedad de Crohn) se sitúa aprox. entre el 30 y el 50%. La vitamina K está presente normalmente en un grado deficiente en los  
10 pacientes que tienen la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej., la enfermedad de Crohn) y por consiguiente su biodisponibilidad limitada puede reducir la carboxilación de la osteocalcina durante la formación de la masa ósea así como reducir la resistencia de los huesos, la mineralización ósea y la microarquitectura de dichos huesos. Por lo tanto, los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej., la enfermedad de Crohn) se beneficiarán de una dosis más eficaz de la vitamina K. Los niveles bajos de vitamina K pueden conducir a un incremento de la velocidad de resorción ósea, sin un incremento compensatorio de la velocidad de formación ósea.

15 Más que conseguir un aumento de los niveles de absorción mediante una mayor absorción de la vitamina K1, la vitamina K2 permite una forma más potente de vitamina K sin impacto negativo en los parámetros de la anticoagulación. Si se compara con la vitamina K1, la vitamina K2 proporciona una mayor absorción y niveles más estables en suero a lo largo de una vida media más prolongada, si se compara con la vitamina K1. La mayor absorción de la  
20 vitamina K2 en el tejido extrahepático permite un mayor impacto en la mejora de la salud del aparato locomotor de los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn).

La empresa solicitante presente ha encontrado de modo sorprendente que la administración de la vitamina K en una proporción de vitaminas K1:K2 comprendida entre 3:1 y 1:3 y estando la vitamina K presente en una cantidad comprendida entre 17,5 y 100 µg/100 g de la composición nutritiva como parte de la composición nutritiva mejora la  
25 carboxilación de la osteocalcina y mejora los índices de salud de los huesos durante el crecimiento normal y el desarrollo de los niños. Además, el suplemento de vitamina K promueve también el crecimiento óseo y la calidad de los huesos de los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn). La composición nutritiva administrada aumenta la densidad ósea y mejora la microarquitectura del tejido óseo de los  
30 pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn), reduciendo de este modo la incidencia del riesgo de fractura. Los efectos de la vitamina K se ven directamente en la calidad de los huesos, de modo que esta forma de vitamina K modula la formación de proteínas en la matriz orgánica de los huesos que interviene morfología microarquitectónica, la mineralización, la densidad, la elasticidad y la rigidez mecánica, medidas por tomografía computerizada cuantitativa periférica ("pQCT") o por absorciometría de rayos X de  
35 energía dual ("DEXA").

La densidad ósea se expresa como relación entre la masa ósea (expresada como grado de atenuación de fotones a través del hueso o de contenido mineral de los huesos (BMC) y la imagen del hueso sobre una película (es decir, el área) (expresada como BMC/cm<sup>2</sup>). Además, la pQCT es un proceso que evalúa los huesos periféricos en 3 dimensiones (volumetría) y se aplica habitualmente al antebrazo y a la tibia. Una fuente de radiación (normalmente rayos X) y un sensor giran alrededor del hueso que se está examinando, que después se reconstruye en la pantalla del ordenador generando una imagen tridimensional. La pQCT es una técnica óptima para evaluar la geometría ósea, a pesar de que su sensibilidad varía según sea el sitio que se está evaluando. A diferencia de la mayoría de técnicas restantes, la pQCT mide la densidad ósea verdadera (densidad ósea mineral volumétrica) porque normaliza el  
40 contenido mineral de los huesos derivado no de la superficie proyectada, sino del volumen del hueso examinado. La pQCT puede emplearse también para calcular el SSI, el índice de resistencia del hueso a la torsión. El índice tiene en cuenta la geometría del hueso y las características minerales de dicho hueso. Véase: Geometry and bone density, Radetti, G. y col., Panminerva Med. 48, 181-6, 2006.

50 La DEXA se basa en la espectrometría de rayos X y su principio fundamental se basa en el grado de atenuación de los rayos X emitidos por diferentes focos de energía. La DEXA se emplea normalmente para evaluar la mineralización ósea lumbar o femoral proximal. La DEXA tiene una precisión del 4 al 10 % y un coeficiente de variación del 1-1,5%.

55 En una forma preferida de ejecución, la vitamina K está presente en una cantidad de vitamina K en una proporción de vitaminas K1:K2 comprendida entre 2:1 y 1:2. En una forma preferida de ejecución, la vitamina K está presente en una cantidad de vitamina K cuya proporción de vitamina K1:K2 es 1:1.

60 En una forma preferida de ejecución, la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 20 y 50 µg/100 g de la composición nutritiva.

En una forma preferida de ejecución, la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 20 y 40 µg/100 g de la composición nutritiva.

65 En una forma preferida de ejecución, la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 22 y 30 µg/100 g de la composición nutritiva.

- En una forma preferida de ejecución, la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 25 y 30 µg/100 g de la composición nutritiva.
- 5 En una forma preferida de ejecución, la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 26 y 28 µg/100 g de la composición nutritiva.
- En una forma preferida de ejecución, la vitamina K está presente en una cantidad de 27 µg/100 g de la composición nutritiva.
- 10 La vitamina D es un nutriente importante para el desarrollo de la matriz inorgánica de los huesos. La vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 2,5 y 75 µg/100 g de la composición nutritiva.
- En una forma preferida de ejecución, la vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 7,5 y 70 µg/100 g de la composición nutritiva.
- 15 En una forma preferida de ejecución, la vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 7,5 y 15 µg/100 g de la composición nutritiva.
- En una forma preferida de ejecución, la vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 10 y 13 µg/100 g de la composición nutritiva.
- 20 En una forma preferida de ejecución, la vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 11 y 12 µg/100 g de la composición nutritiva.
- 25 En una forma preferida de ejecución, la vitamina D está presente en una cantidad de 11,6 µg/100 g de la composición nutritiva.
- En la figura 2 se representa que la administración de la composición nutritiva por vía enteral durante 12 semanas mejora de modo significativo la densidad ósea de los niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn).
- 30 Por otro lado, la composición nutritiva tiene una actividad antiinflamatoria más intensa para la curación de las mucosas, debido a la presencia de ácidos grasos n6/n3 y/o de mezclas de los mismos. Los ácidos grasos n6/n3 están presentes en una proporción de n6:n3 comprendida entre 5:1 y 1:5. Dado que la composición nutritiva promueve la curación de las mucosas, existe una mejora en la absorción de nutrientes por parte de un paciente que sufre la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej., la enfermedad de Crohn).
- 35 Los ejemplos de ácidos grasos omega n3 son el ácido hexadecatrienoico (HTA) C16:3, ácido alfa-linolénico (ALA) C18:3, ácido estearidónico (SDA) C18:4, ácido eicosatrienoico (ETE) C20:3, ácido eicosatetraenoico (ETA) C20:4, ácido eicosapentaenoico (EPA) C20:5, ácido heneicosapentaenoico (HPA) C21:5, ácido docosapentaenoico (DPA) C22:5, ácido docosahexaenoico (DHA) C22:6, ácido tetracosapentaenoico C24:5 y ácido tetracosahexaenoico C24:6.
- 40 En una forma preferida de ejecución, los ácidos grasos omega-3 n3 son el ácido eicosapentaenoico (EPA) C20:5 y el ácido docosahexaenoico (DHA) C22:6.
- 45 Los ácidos grasos omega-3 n3 pueden derivarse de aceites de pescado, aceite de algas, aceite de calamar y aceites vegetales, tales como el aceite de hierba viborera (*Echium plantagineum*) y el aceite de linaza y/o las mezclas de los mismos.
- 50 Los ejemplos de ácidos grasos omega-6 n6 son el ácido linolénico (LA) C18:2, el ácido gamma-linolénico (GLA) C18:3, el ácido eicosadienoico C20:2, el ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA) C20:3, el ácido araquidónico (AA) C20:4, el ácido docosadienoico C22:2, el ácido adrenico C22:4, el ácido docosapentaenoico C22:5, el ácido tetracosatetraenoico C24:4, el ácido tetracosapentaenoico C24:5 y el ácido caléndico C18:3.
- 55 Los ácidos grasos omega-6 n6 pueden derivarse de aves de corral, huevos, aguacate, nueces, cereales, trigo duro, grano integral, aceites vegetales, aceite de onagra, aceite de borraja, aceite de semilla de grosella negra, aceite de linaza, aceite de colza, aceite de colza canadiense (canola), aceite de cáñamo, aceite de soja, aceite de algodón, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de semillas de calabaza, aceite de bayas açai (de Amazonas), aceite de anacardo o cajú (cashews), la espirulina y/o las mezclas de los mismos.
- 60 En una forma preferida de ejecución, el ácido graso omega-3 n3 es el ácido alfa-linolénico (ALA) C18:3 y el ácido graso omega-6 n6 es el ácido linolénico (LA) C18:2.

En la figura 2 se representa la administración de la composición nutritiva por administración enteral durante 12 semanas que mejora de modo significativo la superficie transversal del músculo en niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn).

5 La composición nutritiva puede incluir además uno o más aminoácidos. Los ejemplos no limitantes de aminoácidos incluyen a la alanina, la arginina, la asparagina, el aspartato, la citrulina, la cisteína, el glutamato, la glutamina, la glicina, la histidina, la hidroxiprolina, la hidroxiserina, la hidroxitirosina, la hidroxilisina, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, la fenilalanina, la prolina, la serina, la taurina, la treonina, el triptófano, la tirosina, la valina, el HICA (ácido alfa-hidroxiisocaproico), el HIVA (ácido alfa-hidroxiisovalérico), el HIMVA (ácido alfa-hidroximetilvalérico)  
10 o una combinación de los mismos.

En otra forma de ejecución, la composición nutritiva puede contener minerales, por ejemplo sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, cloruro, hierro, cinc, cobre, manganeso, fluoruro, cromo, molibdeno, selenio, yodo o cualquier combinación de los mismos.  
15

En otra forma de ejecución, la composición nutritiva contiene también vitaminas, por ejemplo la vitamina A, la vitamina E, la vitamina C, la vitamina B1, la vitamina B2, el ácido pantoténico, la vitamina B6, la vitamina B12, la niacina, el ácido fólico, la biotina, la colina o cualquier combinación de los mismos.

20 En otra forma de ejecución, la composición nutritiva incluye también uno o más prebióticos. Tal como se emplea aquí el término prebiótico indica un ingrediente fermentado selectivamente que permite cambios específicos no solo en la composición sino también en la actividad en la microflora gastrointestinal, lo cual aporta también beneficios al bienestar y la salud del hospedante. Los ejemplos no limitantes de prebióticos incluyen a los fructooligosacáridos, la inulina, la lactulosa, los galactooligosacáridos, la goma acacia, los oligosacáridos de la soja, los xilooligosacáridos,  
25 los isomaltooligosacáridos, los gentiooligosacáridos, la lactosucrosa, los glucooligosacáridos, los pecticooligosacáridos, la goma guar, en especial la goma guar hidrolizada, los alcoholes del azúcar, el alfa-glucano, el beta-glucano o una combinación de los mismos.

En otra forma de ejecución, la composición nutritiva contiene además uno o más probióticos. Como probióticos se toman en consideración con preferencia los microorganismos (vivos, incluidos los semiviables o debilitados y/o los no replicantes), los metabolitos, las preparaciones de células microbianas o componentes de células microbianas que puedan aportar beneficios para la salud del hospedante cuando se administran en cantidades adecuadas, de manera más específica que afectan de modo beneficioso al hospedante mejorando su equilibrio microbiano intestinal, lo cual se traduce en efectos para la salud o el bienestar del hospedante. Se cree en general que estos probióticos inhiben y/o influyen en el crecimiento y/o el metabolismo de las bacterias patógenas del tracto intestinal. Los probióticos pueden activar también la función inmune del hospedante. Los ejemplos no limitantes de probióticos incluyen a los *Saccharomyces*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Torulopsis*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*,  
30 *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus*, *Lactobacillus* o una combinación de los mismos.  
35

En otra forma de ejecución, las composiciones nutritivas contienen además un simbiótico. El simbiótico es un suplemento que contiene no solo prebiótico(s) sino también probiótico(s). Los prebiótico(s) y los probiótico(s) cooperan para mejorar la microflora del intestino. El simbiótico contiene cualquier combinación de prebiótico(s) y probiótico(s) recién definidos.  
40  
45

En otra forma de ejecución, la composición nutritiva contiene un vehículo farmacéuticamente aceptables y/o un agente saborizantes y/o colorantes. El uso de un agente saborizantes proporciona un mejor sabor a la composición nutritiva que hace que la composición nutritiva sea más aceptable para el gusto de los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn).  
50

En una forma preferida de ejecución, la composición nutritiva se presenta en forma de polvo, que puede reconstituirse con un líquido.

55 La composición nutritiva puede presentarse en una forma administrable, por ejemplo en forma de formulaciones farmacéuticas, formulaciones nutritivas, formulaciones administradas por sonda (tubo), suplementos dietéticos, alimentos funcionales, productos de tipo bebida o una combinación de los mismos.

60 Tal como se emplea aquí, una formulación "administrada con sonda" es con preferencia un producto nutritivo completo o incompleto que se introduce en el tracto gastrointestinal del paciente, por una administración distinta de la oral, que incluye, pero no se limita a una sonda nasogástrica, una sonda orogástrica, una sonda gástrica, una sonda de yeyunotomía (sonda Y), un puerto para la gastrotomía endoscópica percutánea (PEG), por ejemplo un puerto en la pared torácica que permite el acceso al estómago, al yeyuno y otros puertos adecuados de acceso.

La composición nutritiva de la presente invención es ventajosa para los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn), que desean evitar el tratamiento con terapia farmacológica y evitar los efectos secundarios asociados a dicha terapia farmacológica.

5 La composición nutritiva de la presente invención puede emplearse en pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn) como suplemento de la terapia farmacológica.

10 La composición nutritiva de la presente invención es ventajosa para los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn), que no consiguen responder satisfactoriamente a la medicación.

**Ejemplo**

15 La composición nutritiva de la presente invención se fabrica con arreglo a la tabla 1.

En la columna “Ejemplo de composición nutritiva - componente por 100 g” se incluye un ejemplo de la composición nutritiva basado en los componentes de la composición nutritiva por 100 g de la composición nutritiva, cuando la composición nutritiva se presenta en forma de polvo.

20 En la columna “Valor declarado por servicio: 20,4 g de la composición nutritiva (polvo) por 84 ml de agua para formar 100 ml de fórmula reconstituida” se incluye la composición nutritiva basada en los componentes de la composición nutritiva cuando se reconstituyen 20,4 g de la composición nutritiva del ejemplo con 84 ml de agua para formar 100 ml de composición nutritiva en forma de líquido.

25 Tabla 1

componente de la composición nutritiva	unidades de cantidad	ejemplo de composición nutritiva - componente por 100 g	Valor declarado por servicio: 20,4 g de la composición nutritiva (polvo) por 84 ml de agua para formar 100 ml de fórmula reconstituida	cantidad del valor declarado / 100 kcal	FSMP mín. 100 kcal	FSMP máx. 100 kcal
energía kcal		493		100		
kJ		2067		419		
proteína caseína (14 % AET)	g	17,5	3,6	3,5		
hidratos de carbono (44 % AET)	g	54	11,0	11,0		
de los cuales:						
azúcares	g	0	0,0	0,0		
lactosa	g	0	0,0	0,0		
lípidos (42 % AET)	g	23	4,7	4,7		
triglicéridos de cadena media	g	5,7	1,2	1,2		
-ácidos grasos saturados	g	7,00	1,4	1,4		
-ácidos grasos monoinsaturados	g	9,28	1,9	1,9		
-ácidos grasos poliinsaturados	g	4,54	0,9	0,9		
ácido alfa-linolénico C18:2 n-3	g	0,66	0,1	0,1		
ácido linoléico C:18 n-6	g	3,6	0,7	0,7		
fibras (0% AET)	g	0	0,0	0,0	-	-
<b>minerales</b>						
sodio	mg	200	40,8	40,6	30	175
potasio	mg	750	153,0	152,1	80	295
calcio	mg	600	122,4	121,7	35	250
fósforo	mg	390	79,6	79,1	30	80
magnesio	mg	100	20,4	20,3	7,5	25
cloruro	mg	390	79,6	79,1	30	175
hierro	mg	5,40	1,10	1,10	0,5	2

componente de la composición nutritiva	unidades de cantidad	ejemplo de composición nutritiva - componente por 100 g	Valor declarado por servicio: 20,4 g de la composición nutritiva (polvo) por 84 ml de agua para formar 100 ml de fórmula reconstituida	cantidad del valor declarado / 100 kcal	FSMP mín. 100 kcal	FSMP máx. 100 kcal
cinc	mg	3,40	0,69	0,69	0,5	1,5
cobre	mg	0,4	0,08	0,08	0,06	0,5
manganeso	µg	980	199,9	198,8	50	500
fluoruro	mg	0	0,0	0,0	0	0,20
cromo	µg	22	4,49	4,46	1,25	15
molibdeno	µg	35	7,14	7,10	3,5	18
selenio	µg	30	6,12	6,09	2,5	10
yodo	µg	49	10,0	9,9	6,5	35
<b>vitaminas</b>						
vitamina A, total	µg	410	83,6	83,2	35,0	180
vitamina A (beta-caroteno)	µg	140	28,6	28,4		
vitamina A (retinol)	µg	270	55	54,8		
vitamina D	µg	11,6	2,4	2,4	0,5	3
vitamina E	mg	6,5	1,3	1,3	0,50	3,00
vitamina K (K1:K2 = 1:1)	µg	27	5,5	5,5	3,5	20
vitamina C	mg	47	9,6	9,5	2,25	22
vitamina B1	mg	0,6	0,1	0,1	0,06	0,5
vitamina B2	mg	0,60	0,1	0,1	0,08	0,5
ácido pantoténico	mg	2,4	0,5	0,5	0,15	1,5
vitamina B6	mg	0,800	0,2	0,2	0,08	0,5
vitamina B12	µg	1,5	0,3	0,3	0,07	0,7
niacina	mg	7,8	1,6	1,6	0,9	3
ácido fólico	µg	120	24,5	24,3	10	50
biotina	µg	16	3,3	3,2	0,75	7,5
colina	mg	150	30,6	30,4		
(La “.” indica en esta tabla puntos decimales y debe interpretarse como “.” para aquellas regiones del mundo, en las que los puntos decimales se indican con “.”, por ejemplo en los Estados Unidos.)						

Se administra la formulación nutritiva reconstituida a los niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn) durante un período de doce semanas.

- 5 Después de anotar las características de la línea de base, se administra la composición nutritiva a los niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn) durante 4 semanas como único apoyo nutritivo para alcanzar la remisión clínica. Después se continúa la administración durante 8 semanas.
- 10 Se hace un seguimiento de los niños de edad comprendida entre los 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn) durante 4 y 12 semanas después de la primera visita. Se miden la superficie transversal del músculo y la densidad ósea en la primera visita y al cabo de 12 semanas.

15 Se obtiene un perfil metabólico del plasma de los niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn) en la primera visita y después de 4 semanas de la intervención nutricional mediante una estrategia metabonómica. La estrategia metabonómica consiste en el uso del kit Biocrates Life Sciences Absolute IDQ™ con arreglo a las instrucciones del fabricante. Se procesa el perfil metabólico del plasma de los niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn) con una estadística multivariable para identificar la información metabólica (biomarcadores). La información metabólica (biomarcadores) es un indicativo del estado fisiológico de los niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn) en respuesta a la intervención con la composición nutritiva. Se observan a lo largo del tiempo las trayectorias del perfil metabólico en el plasma, que están asociadas con distintas diferencias de los aminoácidos y lípidos en circulación.

25 Se observan diferencias significativas.

Se observa que una intervención de 4 semanas con la composición nutritiva es capaz de restablecer parcialmente un perfil metabólico en los niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad del intestino

inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn). La comparación del perfil inicial de aminoácidos y lípidos de los niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn) de la primera visita con los controles asociados a la edad pone de manifiesto una reducción significativa del número de metabolitos.

5 La intervención de 4 semanas con la composición nutritiva no solo es capaz de inducir la remisión de un efecto de episodio agudo de la enfermedad del intestino inflamatorio, sino que también y de modo sorprendente restablece los niveles de los aminoácidos treonina, histidina y triptófano. Además se observan también tendencias definitivas de restablecimiento de los aminoácidos prolina y glutamina. Por lo tanto, la composición nutritiva puede contener además aminoácidos para la restauración de los niveles de aminoácidos existentes en un paciente en un estado de remisión de un efecto de episodio agudo de la enfermedad del intestino inflamatorio.

15 Aparte de la respuesta catabólica proteica, se observa también una reducción de varios tipos de lípidos después de la primera visita, si se compara con los controles asociados con la edad. De modo similar a la respuesta de los aminoácidos, la intervención nutricional es capaz de restablecer la respuesta anabólica en múltiples metabolitos lípidos después de 4 semanas. Los resultados indican que la composición nutritiva puede desviar la respuesta catabólica convirtiéndola en respuesta anabólica.

20 Se ha encontrado también que la composición nutritiva de la presente invención reduce de modo significativo el índice PCDAI (Paediatric Crohn Disease Activity Index) en las primeras cuatro semanas de tratamiento, reduciéndolo al valor mínimo en 8 semanas tal como se representa en la figura 1.

25 Además, dado que el fallo muscular se cree que contribuye a la concentración de aminoácidos en el plasma, la intervención nutricional, que restablece estos aminoácidos del modo antes descrito, reducirá el estrés catabólico de los músculos. Con el fin de demostrar este efecto se establece una puntuación Z para la superficie transversal del músculo en la primera visita y después de 12 semanas. La puntuación Z es una medida del cambio de la superficie transversal del músculo por comparación con una población de referencia. Tal como se representa en la figura 2, una intervención de 4 semanas con la composición nutritiva es capaz de aliviar la pérdida de la superficie transversal del músculo y promover dicha superficie transversal del músculo en 12 semanas. De este modo se demuestra que una intervención nutricional en los niños de edad comprendida entre 6,6 y 17,7 años que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn) es capaz de corregir la ruptura metabólica y, de este modo, aliviar los cambios sufridos en el aparato locomotor asociados con la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn).

35 Se observa además que la administración de la composición nutritiva en terapias de mantenimiento conduce a un período mucho más prolongado hasta la siguiente recaída. Por lo tanto la composición nutritiva promueve períodos de remisión más prolongados con una mejor sección transversal de los músculos y una mejor densidad ósea durante la fase de remisión en los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (p. ej. la enfermedad de Crohn).

40 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que las cantidades de los componentes empleados con proporciones comprendidas dentro de los intervalos anteriores desempeñan un papel importante y son ventajosas cuando la composición se emplea en pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio. La composición nutritiva promueve y mejora la sección transversal de los músculos y la densidad ósea, la composición nutritiva conduce además a un período significativamente más prolongado hasta la siguiente recaída en los pacientes que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio.

50 Después de describir la presente invención con detalle y sus ventajas, se da por supuesto que la descripción detallada de la invención que antecede no tiene como objetivo limitar el alcance de dicha invención.

Los expertos serán capaces de poner en práctica la invención combinando los distintos aspectos y formas de ejecución de la misma. La invención no se limita a la descripción detallada ni a los ejemplos.

55 Lo que se desea proteger con los derechos patentarios se define en las reivindicaciones siguientes.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición nutritiva que contiene:

5 proteínas de la caseína ácida,  
vitamina K en una proporción de vitaminas K1:K2 comprendida entre 3:1 y 1:3 y la vitamina K está presente en una  
cantidad comprendida entre 17,5 y 100 µg/100 g de la composición nutritiva, la vitamina D está presente en una  
cantidad comprendida entre 2,5 y 75 µg/100 g de la composición nutritiva; y  
10 los ácidos grasos n6/n3 están presentes en una proporción comprendida entre 5:1 y 1:5 y las mezclas de los mis-  
mos.

2. La composición nutritiva de la reivindicación 1, en la que los ácidos grasos omega-6 n6 se eligen entre el grupo  
formado por el ácido linoléico (LA) C18:2, el ácido gamma-linolénico (GLA) C18:3, el ácido eicosadienoico C20:2, el  
ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA) C20:3, el ácido araquidónico (AA) C20:4, el ácido docosadienoico C22:2, el  
15 ácido adrenico C22:4, el ácido docosapentaenoico C22:5, el ácido tetracosatetraenoico C24:4, el ácido tetracosapentaenoico C24:5, el ácido caléndico C18:3 y las mezclas de los mismos.

3. La composición nutritiva de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los ácidos grasos omega-  
3 n3 se eligen entre el grupo formado por el ácido hexadecatrienoico (HTA) C16:3, el ácido alfa-linolénico (ALA)  
C18:3, el ácido estearidónico (SDA) C18:4, el ácido eicosatrienoico (ETE) C20:3, el ácido eicosatetraenoico (ETA)  
C20:4, el ácido eicosapentaenoico (EPA) C20:5, el ácido heneicosapentaenoico (HPA) C21:5, el ácido docosapentaenoico (DPA) C22:5, el ácido docosahexaenoico (DHA) C22:6, el ácido tetracosapentaenoico C24:5, el ácido tetracosahexaenoico C24:6 y las mezclas de los mismos.

4. La composición nutritiva de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene además uno o varios  
aminoácidos elegidos entre el grupo formado por la alanina, la arginina, la asparagina, el aspartato, la citrulina, la  
cisteína, el glutamato, la glutamina, la glicina, la histidina, la hidroxiprolina, la hidroxiserina, la hidroxitirosina, la  
hidroxilisina, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, la fenilalanina, la prolina, la serina, la taurina, la treoni-  
na, el triptófano, la tirosina, la valina, el HICA (ácido alfa-hidroxiisocaproico), el HIVA (ácido alfa-hidroxiisovalérico),  
30 el HIMVA (ácido alfa-hidroximetilvalérico) y una combinación de los mismos.

5. La composición nutritiva de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene además uno o varios  
minerales elegidos entre el grupo formado por el sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, cloruro, hierro, cinc,  
35 cobre, manganeso, fluoruro, cromo, molibdeno, selenio, yodo y cualquier combinación de los mismos.

6. La composición nutritiva de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene además una o varias  
vitaminas adicionales elegidas entre el grupo formado por la vitamina A, la vitamina E, la vitamina C, la vitamina B1,  
la vitamina B2, el ácido pantoténico, la vitamina B6, la vitamina B12, la niacina, el ácido fólico, la biotina, la colina y  
cualquier combinación de los mismos.

7. La composición nutritiva de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene además uno o varios  
prebióticos elegidos entre el grupo formado por los fructooligosacáridos, la inulina, la lactulosa, los galactooligosacá-  
ridos, la goma acacia, los oligosacáridos de la soja, los xilooligosacáridos, los isomaltoligosacáridos, los gentioli-  
gosacáridos, la lactosucrosa, los glucooligosacáridos, los pectooligosacáridos, la goma guar, la goma guar par-  
cialmente hidrolizada, los alcoholes del azúcar, el alfa-glucano, el beta-glucano y una combinación de los mismos.

8. La composición nutritiva de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene además uno o varios  
probióticos elegidos entre el grupo formado por los *Saccharomyces*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Torulopsis*,  
*Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*,  
50 *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pedio-  
coccus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus*, *Lactobacillus* y una combinación de los  
mismos.

9. La composición nutritiva de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene además un vehículo  
farmacéuticamente aceptable, un agente saborizantes y un colorante o una combinación cualquiera de los mismos.

10. Una formulación farmacéutica, una formulación nutritiva, una formulación administrada por tubo o sonda, un  
suplemento dietético, un alimento funcional, un producto en forma de bebida o una combinación de los mismos que  
60 contiene la composición nutritiva de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

11. Una composición nutritiva según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para el uso en la mejora de la salud  
del aparato locomotor.

12. Una composición nutritiva que contiene las proteínas de la caseína ácida, la vitamina K en una proporción de  
vitaminas K1:K2 comprendida entre 3:1 y 1:3 y la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 17,5  
y 100 µg/100 g de la composición nutritiva, la vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 2,5 y 75

µg/100 g de la composición nutritiva; y los ácidos grasos n6/n3 están presentes en una proporción comprendida entre 5:1 y 1:5 y las mezclas de los mismos, para el uso en la mejora de la salud del aparato locomotor de pacientes, dichos pacientes pueden ser opcionalmente pacientes pediátricos o adolescentes.

5 13. La composición nutritiva que contiene las proteínas de la caseína ácida, la vitamina K en una proporción de  
 10 vitaminas K1:K2 comprendida entre 3:1 y 1:3 y la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 17,5  
 y 100 µg/100 g de la composición nutritiva, la vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 2,5 y 75  
 µg/100 g de la composición nutritiva; y los ácidos grasos n6/n3 están presentes en una proporción comprendida  
 entre 5:1 y 1:5 y las mezclas de los mismos para el uso según la reivindicación 12, en el que el paciente presenta  
 por lo menos uno de los siguientes: un retraso en el desarrollo, un fallo para medrar (crecer), la enfermedad del  
 intestino inflamatorio, la enfermedad de Crohn, la osteopenia asociada a la enfermedad de Crohn, malnutrición o  
 cualquier combinación de los mismos.

15 14. La composición nutritiva que contiene las proteínas de la caseína ácida, la vitamina K en una proporción de  
 20 vitaminas K1:K2 comprendida entre 3:1 y 1:3 y la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 17,5  
 y 100 µg/100 g de la composición nutritiva, la vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 2,5 y 75  
 µg/100 g de la composición nutritiva; y los ácidos grasos n6/n3 están presentes en una proporción comprendida  
 entre 5:1 y 1:5 y las mezclas de los mismos para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, en la  
 que la mejora de la salud del aparato locomotor consiste en una mejora de la densidad ósea.

25 15. La composición nutritiva que contiene las proteínas de la caseína ácida, la vitamina K en una proporción de  
 30 vitaminas K1:K2 comprendida entre 3:1 y 1:3 y la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 17,5  
 y 100 µg/100 g de la composición nutritiva, la vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 2,5 y 75  
 µg/100 g de la composición nutritiva; y los ácidos grasos n6/n3 están presentes en una proporción comprendida  
 entre 5:1 y 1:5 y las mezclas de los mismos para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 14, en  
 la que la mejora de la salud del aparato locomotor consiste en una mejora de la sección transversal de los músculos.

35 16. La composición nutritiva que contiene las proteínas de la caseína ácida, la vitamina K en una proporción de  
 30 vitaminas K1:K2 comprendida entre 3:1 y 1:3 y la vitamina K está presente en una cantidad comprendida entre 17,5  
 y 100 µg/100 g de la composición nutritiva, la vitamina D está presente en una cantidad comprendida entre 2,5 y 75  
 µg/100 g de la composición nutritiva; y los ácidos grasos n6/n3 están presentes en una proporción comprendida  
 entre 5:1 y 1:5 y las mezclas de los mismos para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones de 12 a 15,  
 dicha composición nutritiva se presenta en una forma administrable elegida entre el grupo formado por una formula-  
 ción farmacéutica, una formulación nutritiva, una formulación administrada por tubo o sonda, un suplemento dietéti-  
 co, un alimento funcional, un producto en forma de bebida y una combinación de los mismos.

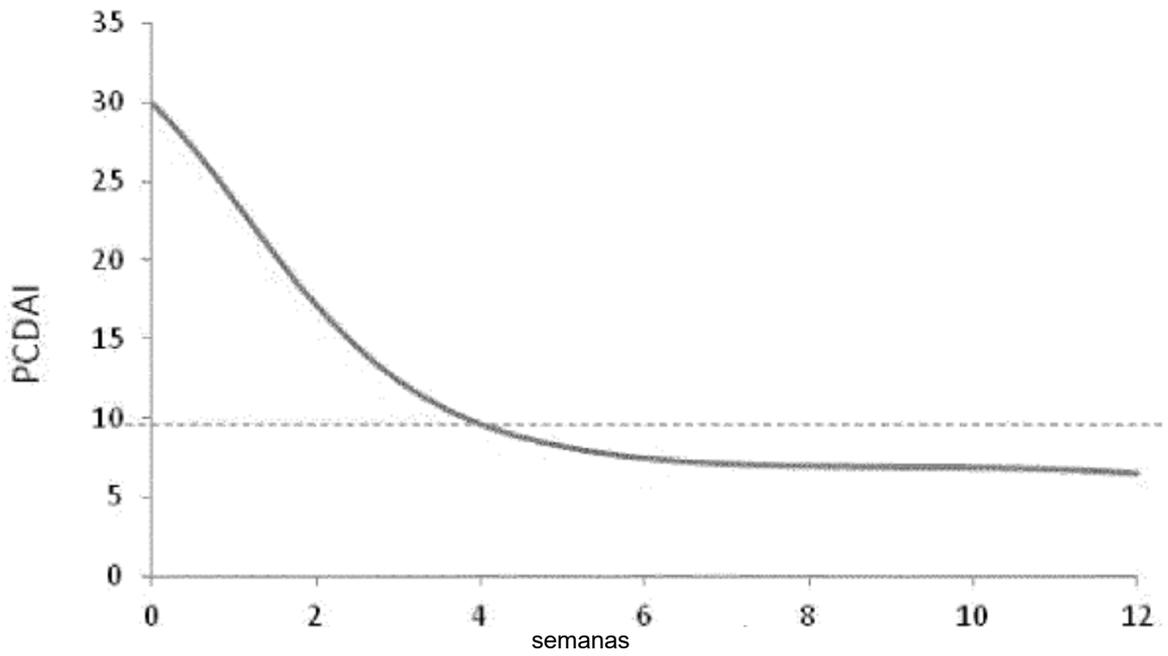


Figura 1

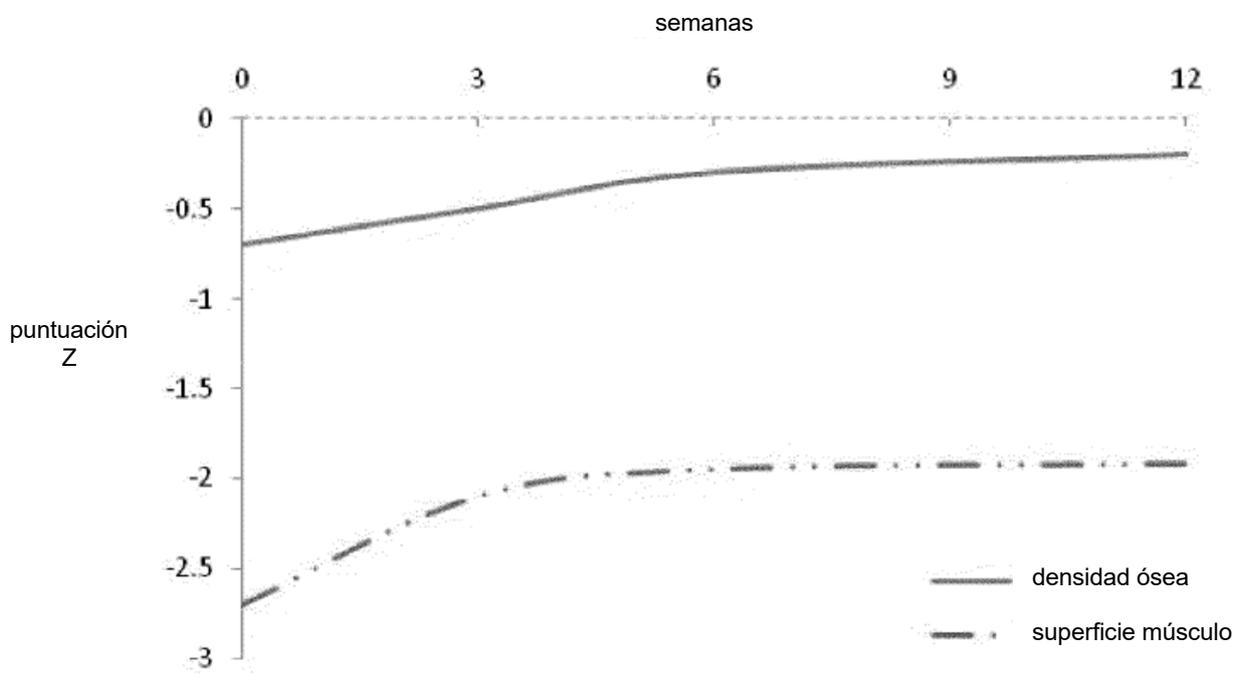


Figura 2