

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 004**

51 Int. Cl.:

A23L 33/00 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 35/00 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2010 PCT/US2010/047468**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2011 WO11031602**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010 E 10752497 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2477510**

54 Título: **Composiciones nutricionales para modular la inflamación, que incluyen vitamina K₂ exógena**

30 Prioridad:

14.09.2009 US 242087 P

12.10.2009 US 250847 P

25.05.2010 US 347945 P

09.08.2010 US 371846 P

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

23.05.2018

73 Titular/es:

NESTEC S.A. (100.0%)

Avenue Nestlé 55

1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

BOLSTER, DOUGLAS RICHARD y

ROUGHEAD, ZAMZAM KABIRY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 669 004 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones nutricionales para modular la inflamación, que incluyen vitamina K₂ exógena

5 ANTECEDENTES

La presente divulgación se refiere en general a salud y nutrición. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a composiciones nutricionales que incluyen vitamina K₂ exógena y métodos para preparar y usar las composiciones nutricionales.

10 Hay muchos tipos de composiciones nutricionales actualmente en el mercado. Las composiciones nutricionales pueden dirigirse a ciertos tipos de consumidores, por ejemplo, jóvenes, ancianos, deportistas, etc., basados en los ingredientes específicos de la composición nutricional. Las composiciones nutricionales también pueden formularse basándose en ciertas condiciones fisiológicas que las composiciones nutricionales están destinadas a tratar o mejorar.

RESUMEN

20 Se proporcionan composiciones nutricionales que tienen vitamina K₂ exógena y métodos para preparar y usar las composiciones nutricionales. En una realización general, la presente descripción proporciona una composición nutricional que incluye K₂ exógena para uso en la modulación de los efectos de la inflamación, en la que dicha modulación de los efectos de la inflamación conserva la tasa fraccionada de síntesis de proteína muscular mixta en condiciones de inflamación. La composición nutricional puede ser un complemento nutricional completo o un suplemento nutricional oral (nutrición incompleta). La composición nutricional puede estar en una formulación diseñada para cualquier mamífero tal como un ser humano o un animal. Los ingredientes activos en la composición nutricional también se pueden proporcionar como un producto modular. Un producto modular se puede definir como un método para administrar uno o más nutrientes específicos como un suplemento y no para ser utilizado como fuente única de nutrición.

30 En una realización, la composición nutricional incluye además uno o más prebióticos. Los prebióticos pueden ser fructooligosacáridos, inulina, lactulosa, galactooligosacáridos, goma de acacia, sojaoligosacáridos, xilooligosacáridos, isomaltoligosacáridos, gentiooligosacáridos, lactosacarosa, glucooligosacáridos, pecticoligosacáridos, goma guar, goma guar parcialmente hidrolizada, alcoholes de azúcar, alfa glucano, beta glucano o una combinación de los mismos.

35 En una realización, la composición nutricional incluye además uno o más probióticos. El probiótico puede ser *Saccharomyces*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Torulopsis*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus*, *Lactobacillus* o una combinación de los mismos.

45 En otra realización, la composición nutricional incluye además uno o más aminoácidos. El aminoácido puede ser alanina, arginina, asparagina, aspartato, citrulina, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, histidina, hidroxiprolina, hidroxiserina, hidroxitirosina, hidroxilisina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, taurina, treonina, triptófano, tirosina, valina, HICA (ácido alfa-hidroxiisocaproico), HIVA (ácido alfa-hidroxiisovalérico), HIMVA (ácido alfa-hidroximetilvalérico) o una combinación de los mismos.

En una realización, la composición nutricional incluye además una o más proteínas.

50 En una realización, la composición nutricional incluye además uno o más nucleótidos.

En una realización, la composición nutricional incluye además uno o más simbióticos, aceites de pescado, ácidos grasos omega-3 no marinos que contienen fuentes de grasa dietéticas, fitonutrientes y/o antioxidantes. Los antioxidantes pueden ser, por ejemplo, vitamina A, vitamina B₁, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina D, vitamina E, carotenoides, selenio, flavonoides, lacto-goji, goji, polifenoles, licopeno, luteína, lignano, coenzima Q10 ("CoQ10"), hesperidina y glutatión.

60 En una realización, la composición nutricional está en una forma administrable tal como formulaciones farmacéuticas, formulaciones nutricionales, formulaciones de alimentación por tubo, suplementos dietéticos, alimentos funcionales, productos de bebidas o una combinación de los mismos.

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

65

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La vitamina K denota un grupo de vitaminas lipófilas, hidrófobas y esenciales que tienen una estructura de anillo químico común (naftoquinona). Las dos formas más importantes de vitamina K son la vitamina K₁, un compuesto único conocido como filoquinona o fitomenadiona, y la vitamina K₂, una serie de vitaminas conocidas como menaquinonas o menatetrenonas. También hay varias formas sintéticas de vitamina K que incluyen, por ejemplo, las vitaminas K₃, K₄ y K₅.

La vitamina K₁ es la principal forma de vitamina K en una dieta normal y es sintetizada por plantas que incluyen, por ejemplo, ciertas plantas oleosas como canola y soja y en vegetales de hoja verde como espinaca, acelga, brócoli, repollo, coliflor, col rizada y brotes de Bruselas.

La vitamina K₂ es un grupo de compuestos llamados menaquinonas ("MK") que tienen cadenas laterales compuestas por un número variable de residuos isoprenoides insaturados generalmente designados como MK-n, donde n especifica el número de isoprenoides. Las MK más comunes son MK-4 y MK-7. La MK-4 es típicamente sintetizada por órganos de animales y músculo, mientras que la MK-7 típicamente es sintetizada por bacterias durante la fermentación. De acuerdo con esto, la MK-7 es particularmente abundante en productos fermentados que incluyen queso, requesón y natto (soja fermentada) y tiene una semivida particularmente larga en comparación con la vitamina K₁.

El requerimiento promedio estimado de vitamina K en niños de 1 a 18 años en los Estados Unidos se basa en la ingesta media de vitamina K para adultos. Estos niveles están diseñados para cumplir con los niveles de vitamina K requeridos para la coagulación sanguínea normal y no con otras proteínas dependientes de vitamina K como la osteocalcina. La relación de osteocalcina carboxilada (es decir, inactiva) puede ser un marcador sustituto para el estado de vitamina K. La evidencia reciente sugiere que los niños entre las edades de 6 y 18 años tienen niveles elevados de osteocalcina subcarboxilada en relación con los adultos. En lugar de intentar aumentar los niveles de ingesta mediante una mayor ingesta de vitamina K₁, la vitamina K₂ permite la administración de una forma más potente de vitamina K sin afectar negativamente a los parámetros de la anticoagulación.

En comparación con la vitamina K₁, la vitamina K₂ proporciona una mejor absorción y niveles séricos más estables a través de una vida media más prolongada. La biodisponibilidad mejorada de vitamina K₂ a tejido extrahepático también puede permitir un mayor impacto sobre la salud ósea (es decir, mineralización, microarquitectura y resistencia) durante el crecimiento y desarrollo normal. Por lo tanto, la vitamina K₂ proporciona una forma más potente de la vitamina en la que su biodisponibilidad mejorada puede afectar la salud ósea durante el crecimiento y desarrollo normal.

En lugar de intentar aumentar los niveles de ingesta a través de una mayor ingesta de vitamina K₁, la vitamina K₂ permite una forma más potente de vitamina K sin afectar negativamente a los parámetros de la anticoagulación. Específicamente, la vitamina K₂ proporciona una mejor absorción y niveles séricos más estables a través de una vida media más prolongada en comparación con las filoquinonas (vitamina K₁). La biodisponibilidad mejorada de la vitamina K₂ en el tejido extrahepático puede permitir un mayor impacto para mejorar la salud musculoesquelética en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (enfermedad de Crohn y colitis), especialmente pacientes pediátricos. La incidencia de baja masa ósea oscila entre 30-50% en niños con EII. La vitamina K es una deficiencia de nutrición citada en esta población y su disponibilidad limitada puede reducir la carboxilación de la osteocalcina y reducir la fortaleza ósea, la mineralización ósea y la microarquitectura ósea. Además, un bajo nivel de vitamina K puede ser un factor causal en la osteopenia asociada a la enfermedad de Crohn. La osteopenia y la rata elevada de resorción ósea observada en algunos pacientes con enfermedad de Crohn es un proceso multifactorial y la deficiencia de vitamina K es ciertamente solo un factor en este proceso. Los niveles bajos de vitamina K pueden conducir a un aumento en la rata de resorción ósea, sin un aumento compensatorio en la rata de formación de hueso. Una mayor rata de recambio óseo se asocia con un mayor riesgo de pérdida ósea en pacientes con enfermedad de Crohn. En términos de factores etiológicos relacionados con la nutrición para la osteopenia, hay indicios de que, en pacientes con enfermedad de Crohn de larga duración, la deficiencia de vitamina K tiene una mayor influencia en el recambio óseo que las concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D. La vitamina K₂ puede servir como un micronutriente crítico para optimizar la regulación ósea en esta población objetivo.

El documento WO2008/006607 describe el uso de vitamina K₂ en combinación con un PUFA en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, cartilagosos y óseos. El documento WO2005/107731 informa que la menatetrenona tiene actividad en la inhibición de la activación de NF-KappaB, la fosforilación de I kappa B y la expresión de ciclina D1.

En una realización general, la presente divulgación proporciona una composición nutricional que incluye vitamina K₂ exógena para uso en la modulación de los efectos de la inflamación, en la que dicha modulación de los efectos de la inflamación está preservando la rata fraccionada de síntesis de proteína muscular mixta en condiciones de inflamación. La composición nutricional puede incluir adicionalmente un componente seleccionado del grupo que consiste en fósforo, magnesio, zinc, hierro, cobre, manganeso, calcio, vitamina D, osteopontina y combinaciones de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "composición nutricional" incluye, pero no se limita a, composiciones nutricionales completas, composiciones nutricionales parciales o incompletas, y composiciones nutricionales específicas de enfermedades o afecciones. Una composición nutricional completa (es decir, aquellas que contienen todos los macro y micronutrientes esenciales) se puede usar como única fuente de nutrición para el paciente. Los pacientes pueden recibir el 100% de sus requerimientos nutricionales a partir de una composición nutricional tan completa. Una composición nutricional parcial o incompleta no contiene todos los macro y micronutrientes esenciales y no puede utilizarse como única fuente de nutrición para el paciente. Las composiciones nutricionales parciales o incompletas se pueden usar como un suplemento nutricional. Una composición nutricional específica de una enfermedad o condición es una composición que proporciona nutrientes o productos farmacéuticos y puede ser una composición nutricional completa o parcial.

La vitamina K₂ exógena se puede combinar con otros ingredientes para promover el crecimiento óseo y la calidad ósea. Por ejemplo, la vitamina K₂ exógena podría funcionar más eficazmente para apoyar la salud ósea en pacientes pediátricos cuando se utiliza en combinación con un componente seleccionado del grupo que consiste en fósforo, magnesio, zinc, hierro, cobre, manganeso, calcio, vitamina D, osteopontina y combinaciones de los mismos. La vitamina K₂ exógena también puede funcionar más eficazmente para mantener la salud ósea cuando se utiliza en combinación con aminoácidos (por ejemplo, leucina), proteínas con bajo contenido de aminoácidos que contienen azufre, lípidos (n3:n6), péptidos bioactivos, inhibidores de la proteasa, creatina, etc.

En una realización, la composición nutricional incluye además uno o más prebióticos. Como se usa en el presente documento, un prebiótico es un ingrediente fermentado selectivamente que permite cambios específicos, tanto en la composición y/o actividad en la microflora gastrointestinal, que confiere beneficios sobre el bienestar y la salud del huésped. Ejemplos no limitantes de prebióticos incluyen fructooligosacáridos, inulina, lactulosa, galactooligosacáridos, goma de acacia, sojaoligosacáridos, xilololosacáridos, isomaltoligosacáridos, gentiooligosacáridos, lactosacarosa, glucooligosacáridos, pecticoligosacáridos, goma guar, goma guar parcialmente hidrolizada, alcoholes de azúcar, alfa glucano, beta glucano o una combinación de los mismos.

En una realización, la composición nutricional incluye además uno o más probióticos. Como se usa en el presente documento, los microorganismos probióticos (en adelante "probióticos") son preferiblemente microorganismos (vivos, incluidos semiviables o debilitados, y/o no replicantes), metabolitos, preparaciones de células microbianas o componentes de células microbianas que podrían conferir beneficios para la salud en el huésped cuando se administran en cantidades adecuadas. Más específicamente, afectan beneficiosamente a un huésped al mejorar su equilibrio microbiano intestinal, lo que produce efectos en la salud o el bienestar del huésped. En general, se cree que estos microorganismos inhiben o influyen en el crecimiento y/o metabolismo de bacterias patógenas en el tracto intestinal. Los probióticos también pueden activar la función inmune del huésped. Por esta razón, ha habido muchas metodologías diferentes para incluir los probióticos en los productos alimenticios. Ejemplos no limitantes de probióticos incluyen *Saccharomyces*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Torulopsis*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus*, *Lactobacillus* o una combinación de los mismos.

En otra realización, la composición nutricional incluye además uno o más aminoácidos. Ejemplos no limitantes de aminoácidos incluyen alanina, arginina, asparagina, aspartato, citrulina, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, histidina, hidroxiprolina, hidroxieserina, hidroxitirosina, hidroxilisina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, taurina, treonina, triptófano, tirosina, valina, HICA (ácido alfa-hidroxiisocaproico), HIVA (ácido alfa-hidroxiisovalérico), HIMVA (ácido alfa-hidroximetilvalérico) o una combinación de los mismos. En una realización preferida, ejemplos no limitantes de aminoácidos incluyen prolina, hidroxiprolina, hidroxitirosina, hidroxilisina e hidroxieserina y combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición nutricional incluye además una o más proteínas.

En una realización, la composición nutricional incluye además uno o más nucleótidos.

En una realización, la composición nutricional incluye además uno o más simbióticos, aceites de pescado, ácidos grasos omega-3 no marinos que contienen fuentes de grasa dietéticas, inhibidor de Bowman Birk, fitonutrientes y/o antioxidantes. Como se usa en el presente documento, un simbiótico es un suplemento que contiene tanto un prebiótico como un probiótico que trabajan juntos para mejorar la microflora del intestino. Ejemplos no limitantes de aceites de pescado incluyen ácido docosahexaenoico ("DHA") y ácido eicosapentaenoico ("EPA"). Ejemplos no limitantes de fitonutrientes incluyen quercetina, curcumina y limonina. Los antioxidantes son moléculas capaces de ralentizar o prevenir la oxidación de otras moléculas. Ejemplos no limitantes de antioxidantes incluyen vitamina A, carotenoides, vitamina C, vitamina E, selenio, flavonoides, Lactogoji, Goji, polifenoles, licopeno, luteína, lignano, coenzima Q10 ("CoQ10"), hesperidina y glutatión.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para preparar una composición nutricional. El método comprende añadir una cantidad efectiva de K₂ exógeno y un componente seleccionado del grupo que consiste en fósforo, magnesio, zinc, hierro, cobre, manganeso, calcio, vitamina D, osteopontina o combinaciones de

los mismos a una composición nutricional, por ejemplo, para mejorar la salud ósea de pacientes pediátricos. La composición nutricional puede estar en una forma administrable tal como formulaciones farmacéuticas, formulaciones nutricionales, formulaciones de alimentación por tubo, suplementos dietéticos, alimentos funcionales, productos de bebida o una combinación de los mismos.

5 Como se usa en el presente documento, una formulación de "alimentación por tubo" es preferiblemente un producto nutricional completo o incompleto que se administra al sistema gastrointestinal de un animal, excepto por administración oral, que incluye pero no se limita a una sonda nasogástrica, tubo orogástrico, tubo gástrico, tubo de yeyunostomía (tubo en J), gastrostomía endoscópica percutánea (PEG), puerto, como un puerto de pared torácica que proporciona acceso al estómago, al yeyuno y a otros puertos de acceso adecuados.

15 Como se usa en el presente documento, "cantidad efectiva" es preferiblemente una cantidad que previene una deficiencia, trata una enfermedad o afección médica en un individuo o, más generalmente, reduce los síntomas, gestiona la progresión de las enfermedades o proporciona un beneficio nutricional, fisiológico o médico al individuo. Un tratamiento puede estar relacionado con el paciente o el médico. Además, aunque los términos "individuo" y "paciente" se usan a menudo en la presente memoria para referirse a un ser humano, la invención no está tan limitada. Por consiguiente, los términos "individuo" y "paciente" se refieren a cualquier animal, mamífero o ser humano que tenga o esté en riesgo de una afección médica que pueda beneficiarse del tratamiento.

20 Como se usa en este documento, los animales incluyen, pero no se limitan a mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, roedores, mamíferos acuáticos, animales domésticos tales como perros y gatos, animales de granja tales como ovejas, cerdos, vacas y caballos, y humanos. Cuando se usan los términos animal o mamífero o sus plurales, se contempla que también se aplica a cualquier animal que sea capaz del efecto exhibido o destinado a ser exhibido por el contexto de la expresión.

25 Como se usa en el presente documento, "nutrición completa" son preferiblemente productos nutricionales que contienen tipos y niveles suficientes de macronutrientes (proteína, grasas e hidratos de carbono) y micronutrientes para ser suficientes como fuente única de nutrición para el animal al que se está administrando.

30 Como se usa en el presente documento, "nutrición incompleta" son preferiblemente productos nutricionales que no contienen niveles suficientes de macronutrientes (proteínas, grasas e hidratos de carbono) o micronutrientes para ser suficientes como fuente única de nutrición para el animal al que se está administrando.

35 Como se usa en el presente documento, las "administraciones a largo plazo" son preferiblemente administraciones continuas durante más de 6 semanas.

40 Como se usa en el presente documento, los mamíferos preferiblemente incluyen, pero no se limitan a, roedores, mamíferos acuáticos, animales domésticos tales como perros y gatos, animales de granja tales como ovejas, cerdos, vacas y caballos, y humanos. Cuando se usa el término mamífero, se contempla que también se aplica a otros animales que son capaces del efecto exhibido o destinado a ser exhibido por el mamífero.

El término "microorganismo" pretende incluir la bacteria, levadura y/u hongos, un medio de crecimiento celular con el microorganismo o un medio de crecimiento celular en el que se cultivó el microorganismo.

45 Como se usa en el presente documento, un "prebiótico" es preferiblemente una sustancia alimenticia que promueve selectivamente el crecimiento de bacterias beneficiosas o inhibe el crecimiento de bacterias patógenas en los intestinos. No se inactivan en el estómago y/o en el intestino superior ni se absorben en el tracto GI de la persona que los ingiere, sino que son fermentados por la microflora gastrointestinal y/o por los probióticos. Los prebióticos están definidos, por ejemplo, por Glenn R. Gibson y Marcel B. Roberfroid, Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics, J. Nutr. 1995 125: 1401-1412.

50 Tal como se usa en el presente documento, las "administraciones a corto plazo" son preferiblemente administraciones continuas durante menos de 6 semanas.

55 Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar" se refieren preferentemente a un tratamiento profiláctico o preventivo (que previene y/o ralentiza el desarrollo de un trastorno o trastorno patológico específico) y tratamiento curativo, terapéutico o modificador de la enfermedad, que incluye medidas terapéuticas que curan, disminuyen la velocidad, disminuyen los síntomas de, y/o detienen la progresión de un trastorno o trastorno patológico diagnosticado; y tratamiento de pacientes con riesgo de contraer una enfermedad o que se sospecha que han contraído una enfermedad, así como pacientes que están enfermos o que han sido diagnosticados con una enfermedad o condición médica. Los términos "tratamiento" y "tratar" también se refieren al mantenimiento y/o promoción de la salud en un individuo que no padece una enfermedad pero que puede ser susceptible al desarrollo de una condición no saludable, como desequilibrio de nitrógeno o pérdida muscular. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar" también pretenden incluir la potenciación o mejora de otra manera de una o más medidas profilácticas o terapéuticas primarias.

Como se usa en el presente documento, un simbiótico es un suplemento que contiene tanto un prebiótico como un probiótico que trabajan juntos para mejorar la microflora del intestino.

5 Como se usa en el presente documento, el "crecimiento óseo normal" preferiblemente incluye: durante la infancia y la adolescencia, los huesos se esculpen por modelación, lo que permite la formación del hueso nuevo en un sitio y la extracción de hueso viejo de otro sitio del interior.

10 Como se usa en este documento, se entiende preferiblemente que un "nucleótido" es una subunidad de ácido desoxirribonucleico ("ADN") o ácido ribonucleico ("ARN"). Es un compuesto orgánico compuesto por una base nitrogenada, una molécula de fosfato y una molécula de azúcar (desoxirribosa en el ADN y ribosa en el ARN). Los monómeros de nucleótidos individuales (unidades únicas) se unen para formar polímeros o cadenas largas. Los nucleótidos exógenos se proporcionan específicamente mediante la administración de suplementos dietéticos. El nucleótido exógeno puede estar en una forma monomérica tal como, por ejemplo, 5'-monofosfato de adenosina ("5'-AMP"), 5'-monofosfato de guanosina ("5'-GMP"), 5'-citosina monofosfato ("5'-CMP"), 5'-Uracil Monofosfato ("5'-UMP"), 5'-inosina monofosfato ("5'-IMP"), 5'-timina monofosfato ("5'-TMP") o una combinación de los mismos. El nucleótido exógeno también puede estar en una forma polimérica tal como, por ejemplo, un ARN intacto. Puede haber múltiples fuentes de la forma polimérica tal como, por ejemplo, ARN de levadura.

20 Se entiende preferiblemente que los productos nutricionales incluyen adicionalmente cualquier cantidad de ingredientes adicionales, que incluyen, por ejemplo, uno o más, vitamina, mineral, azúcar, un vehículo, excipiente, agente aromatizante o colorantes farmacéuticamente aceptables.

25 El término "proteína", "péptido", "oligopéptidos" o "polipéptido" como se usa en la presente memoria se entiende preferiblemente como referencia a cualquier composición que incluye, un único aminoácido (monómero), dos o más aminoácidos unidos por un enlace peptídico (dipéptido, tripéptido o polipéptido), colágeno, precursor, homólogo, análogo, mimético, sal, profármaco, metabolito o fragmento del mismo o combinación. En aras de la claridad, el uso de cualquiera de los términos anteriores es intercambiable a menos que se especifique lo contrario. Se apreciará que los polipéptidos (o péptidos o proteínas u oligopéptidos) a menudo contienen aminoácidos distintos a los 20 aminoácidos que se conocen comúnmente como los 20 aminoácidos naturales, y que muchos aminoácidos, incluidos los aminoácidos terminales, pueden modificarse en un polipéptido dado, ya sea por procesos naturales tales como glicosilación y otras modificaciones postraduccion, o por técnicas de modificación química que son bien conocidas en el arte. Entre las modificaciones conocidas que pueden estar presentes en los polipéptidos de la presente invención se incluyen, entre otros, acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, unión covalente de un flavonoide o una unidad estructural hemo, unión covalente de un polinucleótido o derivado de polinucleótido, unión covalente de un lípido o derivado lipídico, unión covalente de fosfatidilinositol, entrecruzamiento, ciclación, formación de enlaces disulfuro, desmetilación, formación de enlaces cruzados covalentes, formación de cistina, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glicación, glicosilación, formación de anclaje de membrana por glicosilfosfatidil inositol (GPI), hidroxilación, yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, transferencia mediada por ARN de aminoácidos a polipéptidos tales como arginilación y ubiquitinación. El término "proteína" también incluye "proteínas artificiales" que se refieren a polipéptidos lineales o no lineales, que consisten en repeticiones alternas de un péptido.

45 Como se usa en este documento, los "fitoquímicos" o "fitonutrientes" son compuestos no nutritivos que se encuentran en muchos alimentos. Los fitoquímicos son alimentos funcionales que tienen beneficios para la salud más allá de la nutrición básica, y son compuestos que promueven la salud y provienen de fuentes vegetales. Tal como se usan en el presente documento, "fitoquímicos" y "fitonutrientes" se refieren a cualquier sustancia química producida por una planta que imparte uno o más beneficios para la salud al usuario. Los fitoquímicos pueden administrarse por cualquier medio, incluidos tópicamente, enteralmente y/o parenteralmente. Como se usa en el presente documento, ejemplos no limitantes de fitoquímicos y fitonutrientes incluyen los que son:

55 1. Compuestos fenólicos que incluyen monofenoles (como: apiol, carnosol, carvacrol, dilapiol, rosmarinol); flavonoides (polifenoles) incluyendo flavonoles (como: quercetina, gingerol, kaempferol, miricetina, rutina, isorhamnetina), flavanonas (como: hesperidina, naringenina, silibina, eriodictiol), flavonas (como: apigenina, tangeritina, luteolina), flavan-3-oles (como: catequinas, (+)-catequina, (+)-gallocatequina, (-)-epicatequina, (-)-epigallocatequina, (-)-galato de epigallocatequina (EGCG), (-)-epicatequina 3-galato, teaflavina, teaflavina-3-galato, teaflavina-3'-galato, teaflavina-3,3'-digalato, tearrubiginas), antocianinas (flavonales) y antocianidinas (como: pelargonidina, peonidina, cianidina, delfinidina, malvidina, petunidina), isoflavonas (fitoestrógenos) (tales como: daidzeina (formononetina), genisteina (biocanina A), dihidroflavonoles, chalconas, coumestanos (fitoestrógenos), y coumestrol; ácidos fenólicos (tales como: ácido elágico, ácido gálico, ácido tánico, vainillina, curcumina); ácidos hidroxicinnámicos (tales como: ácido cafeico, ácido clorogénico, ácido cinámico, ácido ferúlico, cumarina); lignanos (fitoestrógenos), silimarina, secoisolaricirresinol, pinorresinol y laricirresinol); ésteres de tirosol (tales como: tirosol, hidroxitirosol, oleocantal, oleuropeina); estilbenoides (tales como: resveratrol, pterostilbeno, piceatannol) y punicalaginas;

65

- 5 2. Terpenos (isoprenoides) que incluyen carotenoides (tetraterpenoides) incluyendo carotenos (como: α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, δ -caroteno, licopeno, neurosporeno, fitoflono, fitoeno) y xantofilas (como: cantaxantina, criptoxantina, zeaxantina, astaxantina, luteína, rubixantina); monoterpenos (tales como: limoneno, alcohol perílico); saponinas; lípidos que incluyen: fitoesteroles (como: campesterol, beta sitosterol, gamma sitosterol, estigmasterol), tocoferoles (vitamina E) y ácidos grasos omega-3, 6 y 9 (como: ácido gamma-linolénico); triterpenoides (tales como: ácido oleanólico, ácido ursólico, ácido betulínico, ácido morónico);
- 10 3. Betalaínas que incluyen betacianinas (tales como: betanina, isobetanina, probetanina, neobetanina); y betaxantinas (versiones no glicosídicas) (tales como: indicaxantina y vulgaxantina);
- 15 4. Organosulfuros que incluyen ditiolionas (isotiocianatos) (tales como: sulforafano); y tiosulfonatos (compuestos de alio) (tales como: trisulfuro de ailil metilo y sulfuro de dialilo), indoles, glucosinolatos que incluyen indol-3-carbinol; sulforafano; 3,3'-diindolilmetano; sinigrina; alicina; aliina; isotiocianato de alilo; piperina; sin-propanetial-S-óxido;
- 20 5. Inhibidores de proteína que incluyen inhibidores de proteasa;
6. Otros ácidos orgánicos que incluyen ácido oxálico, ácido fítico (hexafosfato de inositol); ácido tartárico; y ácido anacárdico; y
7. combinaciones de los mismos.

25 Como se usa en el presente documento, se entiende que el término "antioxidante" incluye una o más de varias sustancias (como betacaroteno (un precursor de vitamina A), vitamina C, vitamina E y selenio) que inhiben la oxidación o reacciones promovidas por especies con oxígeno reactivo (ROS) y otras especies radicales y no radicales.

30 Como se usa en el presente documento, el término "vitamina" se entiende preferiblemente que incluye cualquiera de diversas sustancias orgánicas solubles en agua o solubles en grasa (ejemplos no limitantes incluyen vitamina A, vitamina B₁, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina D, vitamina E) esenciales en cantidades diminutas para el crecimiento normal y la actividad del cuerpo y se obtienen de forma natural a partir de alimentos vegetales y animales o fabricadas sintéticamente, e incluyen sus provitaminas, derivados y análogos.

35 Como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un polipéptido" incluye una mezcla de dos o más polipéptidos y similares.

40 Como se usa en el presente documento, se entiende preferiblemente que "aproximadamente" se refiere a números en un intervalo de números. Además, debe entenderse que todos los rangos numéricos en este documento incluyen todos los enteros, completos o fracciones, dentro del rango.

45 La presente divulgación proporciona un método para preparar una composición nutricional. El método comprende añadir vitamina K₂ exógena y un componente seleccionado del grupo que consiste en fósforo, magnesio, zinc, hierro, cobre, manganeso, calcio, vitamina D, análogos de la vitamina, osteopontina o combinaciones de los mismos a una composición nutricional.

50 La composición nutricional puede incluir la vitamina K₂ exógena en una cantidad para ser administrada que varía de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{día}$ a aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{día}$. La vitamina K₂ exógena también se puede administrar en una cantidad que varía de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ a aproximadamente 95 $\mu\text{g}/\text{día}$, o de aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{día}$ a aproximadamente 90 $\mu\text{g}/\text{día}$, o de aproximadamente 30 $\mu\text{g}/\text{día}$ a aproximadamente 85 $\mu\text{g}/\text{día}$, o de aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ a aproximadamente 80 $\mu\text{g}/\text{día}$, o 1 $\mu\text{g}/\text{día}$, 5 $\mu\text{g}/\text{día}$, o 10 $\mu\text{g}/\text{día}$, o 15 $\mu\text{g}/\text{día}$, o 20 $\mu\text{g}/\text{día}$, o 25 $\mu\text{g}/\text{día}$ o 30 $\mu\text{g}/\text{día}$ o 35 $\mu\text{g}/\text{día}$ o 40 $\mu\text{g}/\text{día}$ o 45 $\mu\text{g}/\text{día}$ o 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ o 55 $\mu\text{g}/\text{día}$ o 60 $\mu\text{g}/\text{día}$ o 65 $\mu\text{g}/\text{día}$, o 70 $\mu\text{g}/\text{día}$, o 75 $\mu\text{g}/\text{día}$, u 80 $\mu\text{g}/\text{día}$, o 85 $\mu\text{g}/\text{día}$, o 90 $\mu\text{g}/\text{día}$, 95 $\mu\text{g}/\text{día}$ o 100 $\mu\text{g}/\text{día}$.

55 K2 E INFLAMACIÓN

60 El control agudo de las ratas globales de síntesis de proteínas se ejecuta predominantemente en el nivel de iniciación de la traducción con la modulación de diversos factores de iniciación eucarióticos (eIFs). La proteína quinasa a la que se hace referencia como diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR), que sirve como punto de convergencia para la señalización por factores de crecimiento y aminoácidos para la etapa de unión al ARNm de la traducción, participa en la modulación de la fosforilación de la proteína de unión para el factor de iniciación eucariótico 4E, *es decir*, 4E-BP1. También actúa para controlar el estado de fosforilación de la proteína ribosómica S6 quinasa de 70 kDa (S6K1). La modulación de estos eventos de iniciación de la traducción permite un control más inmediato de la síntesis de proteínas y responde a los cambios asociados con alteraciones metabólicas o nutricionales agudas.

La ruta canónica de NF- κ B implica el transporte nuclear de un heterodímero p65-p50. La activación de NF- κ B ocurre cuando los I κ Bs son fosforilados por el complejo I κ B quinasa, lo que conduce a la ubiquitinación y degradación de I κ B y la translocación nuclear del dímero NF- κ B. Las citoquinas como TNF- α son potentes activadores del heterodímero NF- κ B canónico, y esta activación se asocia con la pérdida de proteína muscular.

5

MÉTODOS

Se mantienen ratas macho Sprague-Dawley (175 g) en un ciclo de luz:oscuridad de 12 horas con alimento (Harlan-Teklad Rodent Chow, Madison, WI) y agua suministrada libremente. A los animales se les administran dosis diarias de vitamina K2 (MK-7) o solución salina (control) mediante sonda oral durante 7 días. Se preparan soluciones madre de vitamina K2 que contienen 3.5 g/L de HCO-60 y 1 g/L de M &-7 en regulador A (0.15 M de NaCl, 0.05 M de Tris-HCl, pH 7.5). El K2 se disuelve por sonicación durante cinco pulsos de 5 conjuntos con una amplitud de 6 pm. Las soluciones así obtenidas son claras, homogéneas y estables. Poco antes de la administración de vitamina K, las soluciones madre se diluyen cinco veces con el regulador A, lo que conduce a una concentración final de HCO-60 de 0.7 g/L. Se realizan diluciones adicionales (según se requiera) con 0.7 g/L de HCO-60 en el regulador A. Cada etapa de dilución se sigue por sonicación como se describió anteriormente. En todos los casos, la vitamina K2 se administra a las ratas en muestras de 0.5 mL, con dosis orales de 25 o 50 microgramos.

El último día (Día 7), los roedores reciben vitamina K2 y 2 horas más tarde recibieron una dosis IP de LPS (*Escherichia coli* serotipo O111: B4, L2630, Sigma) por vía intraperitoneal (0.5 mg/kg de peso corporal). Cuatro horas más tarde los animales son sacrificados.

Medición de la síntesis de proteínas: La rata fraccionada de síntesis (Ks) se estima a partir de la rata de incorporación de fenilalanina radiactiva en la proteína muscular mixta total utilizando la radiactividad específica de la fenilalanina sérica como representante del grupo de precursores. El tiempo real para la incorporación de la fenilalanina radiomarcada en la proteína se toma como el tiempo transcurrido desde la inyección hasta la congelación del músculo en nitrógeno líquido.

Análisis de la señalización de mTOR a eIFs- Se pesan y homogeneizan los músculos Gastrocnemius en 7 volúmenes de regulador que contiene HEPES 20 mM (pH 7.4), cloruro de potasio 100 mM, EDTA 0.2 mM, EGTA 2 mM, fluoruro de sodio 50 mM, glicerofosfato 50 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0.1 mM, benzamidina 1 mM, ditiotreitolo 1 mM (DTT) y vanadato de sodio 0.5 mM. El homogenizado restante se centrifuga a 10,000 x g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante resultante se combina con un volumen igual de regulador de muestra SDS y luego se somete a análisis de inmunoprecipitación de proteína. Las muestras se analizaron para determinar el estado de fosforilación de 4E-BP1 (Thr37) y la proteína ribosómica S6 (Ser 235/236), los anticuerpos antifosfoespecíficos se obtuvieron de Cell Signaling Technology, Beverly, MA. Adicionalmente, las muestras se analizan para IKK α / β fosforilada (Ser176/180; Cell Signaling Technology) y p65 fosforilada (Ser536; Cell Signaling Technology).

RESULTADOS

El tratamiento de roedores con K2 da como resultado una disminución significativa del aumento de TNF- α en plasma en comparación con los animales tratados con LPS. Además, la vitamina K2 da como resultado un embotamiento significativo de la caída en la fosforilación para la inducción de IKK α / β y NF κ B p65 en comparación con el tratamiento con LPS. Finalmente, K2 anula la disminución de 4E-BP1 (Thr-37) y la fosforilación de la proteína ribosómica S6 en comparación con el tratamiento con LPS junto con una mayor preservación de la rata fraccionada de síntesis de proteína muscular mixta en condiciones de sepsis inflamatoria.

En otra realización, esta invención proporciona una composición nutricional que comprende vitamina K2 exógena para uso en la modulación de los efectos de la inflamación, en la que dicha modulación de los efectos de la inflamación conserva la rata fraccionada de la síntesis muscular mixta. En otra realización, esta composición nutricional comprende además un componente seleccionado del grupo que consiste en fósforo, magnesio, zinc, hierro, cobre, manganeso, calcio, vitamina D, osteopontina y combinaciones de los mismos. En otra realización, esta composición nutricional comprende además al menos un antioxidante. En otra realización, esta composición nutricional comprende además al menos un fitonutriente. En otra realización, el paciente es un niño.

En otra realización, esta invención proporciona un método para preservar la rata fraccionada de la síntesis de proteína muscular mixta en condiciones de inflamación, comprendiendo el método: administrar a un paciente que necesita la misma composición nutricional que comprende vitamina K2 exógena. En otra realización, esta composición nutricional comprende además un componente seleccionado del grupo que consiste en fósforo, magnesio, zinc, hierro, cobre, manganeso, calcio, vitamina D, osteopontina y combinaciones de los mismos. En otra realización, esta composición nutricional comprende además al menos un antioxidante. En otra realización, esta composición nutricional comprende además al menos un fitonutriente. En otra realización, el paciente es un niño.

60

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición nutricional que comprende una cantidad eficaz de vitamina K2 exógena para uso en la modulación de los efectos de la inflamación, en el que dicha modulación de los efectos de la inflamación preserva la rata fraccionada de la síntesis de proteína muscular mixta en condiciones de inflamación.
2. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que la vitamina K2 exógena se selecciona del grupo que consiste en MK-4, MK-7 y combinaciones de los mismos.
- 10 3. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que la vitamina K2 exógena es MK-7.
4. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que la cantidad efectiva de vitamina K2 exógena es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 µg, preferiblemente de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 90 µg de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 80 µg.
- 15 5. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que la composición nutricional está en una forma administrable seleccionada del grupo que consiste en formulaciones farmacéuticas, formulaciones nutricionales, formulaciones de alimentación por tubo, suplementos dietéticos, alimentos funcionales y productos de bebida.
- 20 6. La composición nutricional de la reivindicación 1, comprendiendo además la composición nutricional al menos uno de prebióticos, probióticos, simbióticos, aminoácidos, proteínas, nucleótidos, aceite de pescado, ácidos grasos omega-3 no marinos que contienen fuente de grasa dietética, fitonutrientes, antioxidantes, y combinaciones de los mismos.
- 25 7. La composición nutricional de la reivindicación 6, en la que el aminoácido se selecciona del grupo que consiste en prolina, hidroxiprolina, hidroxitirosina, hidroxilisina e hidroxiserina y combinaciones de los mismos.
- 30 8. La composición nutricional de la reivindicación 1, en la que el paciente tiene al menos uno de retraso del desarrollo, falla de crecimiento, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, osteopenia asociada a la enfermedad de Crohn, colitis, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, intolerancia al gluten, disfunción neuromuscular, fibrosis quística, disfunción renal, deficiencia de andrógenos, alergia alimentaria grave, síndrome de intestino corto o combinaciones de los mismos.