

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 429**

51 Int. Cl.:

A61K 31/702 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2010 E 10734842 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2453902**

54 Título: **Mezcla de oligosacáridos no digeribles para estimular el sistema inmunológico**

30 Prioridad:

15.07.2009 EP 09165543
29.10.2009 US 255950 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2013

73 Titular/es:

N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer , NL

72 Inventor/es:

STAHL, BERND;
NAUTA, ALMA JILDou;
GARSSEN, JOHAN;
SAMAIN, ERIC y
DROUILLARD, SOPHIE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 433 429 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

Mezcla de oligosacáridos no digeribles para estimular el sistema inmunológico.

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a la nutrición con una mezcla de oligosacáridos no digeribles como especificado en las reivindicaciones, y en particular al uso de la misma para la estimulación del sistema inmunológico.

10

Antecedentes de la invención

[0002] Los bebés alimentados con leche humana tienen una tasa menor de incidencia de infecciones, incluyendo infecciones víricas, que los bebés alimentados con fórmula. Muchos componentes en la leche humana, incluyendo inmunoglobulinas (tal como IgA), interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8; IL-10, interferón- γ (IFN- γ), células inmunocompetentes, factor- de crecimiento de transformación β (TGF- β), lactoferrina, nucleótidos, y oligosacáridos no digeribles (NDO) se considera que no están implicados en la protección contra la infección con patógenos respiratorios o entéricos.

[0003] NDO son un constituyente principal de leche humana y un elemento principal del sistema inmunológico innato de leche humana. Los NDO humanos promueven el crecimiento de una microbiota beneficiosa dominada por bifidobacterias y lactobacilos. Algunos NDO humanos son también conocidos por ser capaces de prevenir directamente la adhesión de patógenos y toxinas.

[0004] La leche humana es el alimento preferido para bebés. No obstante, no siempre es posible o deseable alimentar a pecho a un bebé. En tales casos las fórmulas infantiles o las fórmulas de continuación son una buena alternativa. Estas fórmulas deberían tener una composición óptima para imitar los efectos beneficiosos de leche materna tanto como sea posible.

[0005] WO 2007/067053 divulga una fórmula infantil que comprende inulina prebiótica derivada de plantas y oligosacárido de ácido galacturónico y prebiótico transgalacto-oligosacárido sintetizado de lactosa para reducir infecciones.

[0006] WO 2005/039597 se refiere al uso de ácido oligosacárido y oligosacárido neutro para reforzar el sistema inmunológico y el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con el sistema inmunológico.

[0007] WO 01/642255 se refiere a una composición nutricional que comprende un prebiótico para aumentar una respuesta inmune.

[0008] US 6,576,251 divulga una mezcla de carbohidrato para alimentos dietéticos administrados por vía parenteral o enteral que consiste en (a) monosacárido(s), (b) oligosacárido(s) (a lo sumo hexasacáridos) y (c) polisacárido(s) (al menos heptasacáridos), donde la proporción de mezcla a, b, c, respecto a peso, es: $\alpha=1$; $b=40$ a 1000 , y $c=1$ a 50 , y que contiene al menos l por ciento en peso de fucosa que se encuentra o bien libre y/o ligada a un oligosacárido y/o un polisacárido. Se considera que la mezcla de carbohidrato tiene un efecto tanto nutritivo como efecto biológico que es considerablemente mayor que la acción correspondiente a los constituyentes individuales.

[0009] WO 99/11773 se refiere a métodos de producción de mamíferos transgénicos no-humanos que producen varios oligosacáridos y glicoconjugados en su leche. El objeto que se reivindica en este documento se refiere a los mamíferos mismos, la leche que éstos producen, las composiciones que comprenden la leche, fracciones de la leche, y los oligosacáridos purificados, así como los glicoconjugados presentes en la leche.

[0010] WO 2005/055944 divulga una composición farmacéutica que comprende una molécula que comprende un grupo de fucosa en un enlace α -1,2, un enlace α -1,3 o un enlace α -1,4 a un grupo de galactosa y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0011] WO 2007/105945 se refiere a un alimento o suplemento para mujeres embarazadas que comprende sacáridos hidrosolubles no digeribles. La composición se utiliza para mejorar la flora y/o sistema inmunológico de las mujeres embarazadas, para mejorar el sistema inmunológico del bebé y para mejorar la flora intestinal del bebé después del nacimiento.

[0012] EP 1 629 850 proporciona un método y composición para el tratamiento y/o prevención de infección del tracto respiratorio y/o enfermedad infecciosa del tracto respiratorio, comprendiendo dicho método la administración por vía oral de una composición a un mamífero, comprendiendo dicha composición una galactosa que contiene oligosacárido indigerible y al menos 5 % en peso de sacárido de galactosa digerible.

[0013] Se dedica mucho esfuerzo a encontrar otras soluciones para equilibrar y estimular el sistema inmunológico.

Resumen de la invención

5 [0014] La leche humana se diferencia de la leche de animales domésticos en que ésta comprende más NDO y que los NDO son estructuralmente diferentes. Los NDO humanos son muy complejos, puesto que éstos representan un grupo heterogéneo superior a 130 compuestos diferentes con composición de azúcares diversas. Debido a su estructura compleja y polimórfica, la síntesis a gran escala es complicada. Por lo tanto todavía no es técnica y económicamente factible preparar nutrición infantil con una composición de NDO idéntica a la leche humana.

10 [0015] Recientemente, han llegado a ser disponibles técnicas nuevas para sintetizar químicamente tipos de NDO idénticos a NDO humanos específicos, ofreciendo así la oportunidad de probar la capacidad inmunomoduladora de NDO humanos específicos en ensayos in vivo e in vitro.

15 [0016] Los inventores han descubierto de forma imprevista que la fucosilactosa (FL), un oligosacárido presente en la leche humana y con una estructura relativamente simple, cuando combinada con betagalacto-oligosacáridos y preferiblemente también con fructo-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido urónico, mostraron un efecto sinérgico en la estimulación del sistema inmunológico. Una respuesta aumentada en la reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, indicativa para una respuesta de Th1 aumentada, se observó después de la vacunación con una vacuna de gripe en animales que habían consumido la presente combinación de FL y betagalacto-oligosacáridos, en comparación con animales que habían consumido los componentes aislados.

20 [0017] Se descubrió que la presente combinación, es decir la combinación que comprende fucosilactosa y betagalacto-oligosacáridos y que preferiblemente comprende además fructo-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido urónico aumentó la respuesta Th1. El efecto observado fue de forma imprevista superior a la suma de los efectos de los componentes aislados.

25 [0018] La presente combinación es especialmente ventajosa para humanos con una respuesta de Th1 reducida en comparación con adultos saludables, en particular bebés recién nacidos, personas mayores sufriendo de inmunosenescencia, seres humanos sufriendo de SIDA o infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, y pacientes con cáncer que son o han sido sometidos a quimioterapia, radiación y pacientes con cáncer que estén caquéticos.

30 [0019] La presente combinación es adecuada para el tratamiento y/o prevención de infecciones, y/o para apoyar la respuesta a la vacunación antes de, durante y/o después de la vacunación.

35 [0020] La presente combinación es especialmente adecuada para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se pueden evitar y/o tratar con un aumento en la respuesta Th1 y/o equilibrio Th1/Th2, en particular alergia, dermatitis atópica, asma, alergia alimenticia, rinitis alérgica (e. g. alergia al polen), alergia a ácaros y otras formas de hipersensibilidad como anafilaxia sistémica y urticaria aguda.

40 Descripción detallada

[0021] La presente invención se refiere por tanto a una composición nutricional, que no es leche humana, que comprende fucosilactosa y betagalacto-oligosacáridos con la estructura [galactosa]_n-glucosa donde n es un número entero de 2 a 60, donde las unidades de galactosa están en su mayoría enlazadas entre sí a través de un enlace beta.

45 [0022] En el contexto de esta invención la combinación que comprende fucosilactosa y betagalacto-oligosacáridos y preferiblemente comprende además fructo-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido urónico es también referida en la presente combinación. En el contexto de esta invención, los términos una composición según la invención o la composición o la presente composición significa una composición que comprende la presente combinación.

50 Fucosilactosa

[0023] La presente combinación comprende fucosilactosa. Fucosilactosa (FL) es un oligosacárido no digerible presente en leche humana. No está presente en leche bovina. Consiste en tres unidades de monosa, fucosa, galactosa y glucosa enlazados entre sí. La lactosa es una unidad de galactosa enlazada a una unidad de glucosa a través de un enlace beta 1,4. Una unidad de fucosa se enlaza a una unidad de galactosa de una molécula de lactosa a través de una conexión de alfa 1,2 (2'-fucosilactosa; 2'-FL) o a través de una conexión de alfa 1,3 a la unidad de glucosa de una lactosa (3-fucosilactosa, 3-FL).

La presente composición preferiblemente comprende 2'-FL.

60 [0024] 2'-FL, preferiblemente α -L-Fuc-(1→2)- β -D-Gal-(1→4)-D-Glc, y 3-FL, preferiblemente α -L-Fuc-(1→3)-[β -D-Gal-(1→4)]-D-Glc, están disponibles comercialmente por ejemplo de Sigma-Aldrich. Alternativamente, pueden ser aislados de la leche humana, por ejemplo como se describe en el Andersson & Donald, 1981, J Chromatogr. 211:170-1744, o ser producidos por microorganismos genéticamente modificados, por ejemplo como se describe en Albermann et al, 2001, Carbohydrate Res. 334:97-103.

5 [0025] Preferiblemente, una composición según la invención comprende 1 mg a 3 g de fucosilactosa por 100 ml, más preferiblemente 10 mg a 2 g, incluso más preferiblemente 20 mg a 100 mg FL por 100 ml. Basado en peso en seco, la presente composición preferiblemente comprende 0.007 % en peso a 20 % en peso de fucosilactosa, más preferiblemente 0.07 % en peso a 10 % en peso, incluso más preferiblemente 0.15 % en peso a 1 % en peso. Una cantidad inferior de fucosilactosa será menos eficaz en la estimulando del sistema inmunológico, mientras que una cantidad demasiado alta supondrá costes innecesariamente altos del producto.

Betagalacto-oligosacáridos,

10 [0026] La presente combinación comprende betagalacto-oligosacáridos. Se descubrió que la presencia de betagalacto-oligosacáridos diferentes del FL junto con FL tienen un efecto sinérgico en la estimulación inmunológica, en particular respuesta a vacunación.

15 [0027] Betagalacto-oligosacárido puede también denominarse transgalacto-oligosacárido. La presente composición comprende betagalacto-oligosacáridos ([galactosa]_n-glucosa; donde n es un número entero de 2 a 60, es decir 2, 3, 4, 5, 6, ..., 59 .60 preferiblemente n es seleccionado a partir de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10), donde las unidades de galactosa están en su mayoría enlazadas entre sí a través de un enlace beta. Betagalacto-oligosacáridos (TOS) son por ejemplo vendidos bajo la marca registrada Vivinal(TM) (Borculo Domo ingredients, Netherlands). Otra fuente adecuada es Bi2Munno (Classado). Preferiblemente los betagalacto-oligosacáridos comprenden enlaces de beta 1,6 y beta 1,4. 20 Preferiblemente los betagalacto-oligosacáridos tienen más del 80 % de enlaces beta 1,4 y enlaces de beta 1,6, más preferiblemente más del 90% basado en los enlaces totales que enlazan las unidades de carbohidrato monomérico.

25 [0028] Preferiblemente la presente composición comprende oligosacáridos no digeribles adicionales con un DP entre 2 y 250, más preferiblemente 2 a 60. El oligosacárido no digerible es preferiblemente al menos uno, más preferiblemente al menos dos, seleccionados del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico.

30 [0029] El grupo de fructo-oligosacáridos incluye Inulinas. Fructo-oligosacárido es un NDO que comprende una cadena de unidades de fructosa enlazadas por beta con un DP o media de DP de 2 a 250, más preferiblemente 2 a 100, incluso más preferiblemente 10 a 60. El fructo-oligosacárido incluye inulina, levano y/o un tipo mezclado de polifructano. Un fructo- oligosacárido especialmente preferido es inulina. El fructo-oligosacárido adecuado para uso en las composiciones está también disponible comercialmente, por ejemplo Raftiline®HP (Orafti).,por ejemplo Raftiline®HP (Orafti). Preferiblemente el fructo-oligosacárido tiene un DP medio por encima de 20.

35 [0030] El grupo de oligosacáridos de ácido urónico incluye ácido manurónico, ácido gularónico, oligosacáridos de ácido galacturónico, productos de degradación de alginato y productos de degradación de pectina. Oligosacáridos de ácido urónico son preferiblemente obtenidos de productos de degradación de pectina. Por lo tanto la presente composición preferiblemente comprende un producto de degradación de pectina con un DP entre 2 y 100. Preferiblemente el producto de degradación de pectina se obtiene a partir de pectina de manzana, pectina de remolacha y/o pectina cítrica. 40 Preferiblemente el oligosacárido de ácido urónico es un oligosacárido de ácido galacturónico.

45 [0031] En una forma de realización preferida la composición comprende una mezcla de betagalacto-oligosacáridos y fructo- oligosacáridos seleccionados del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos de cadena corta e inulina, más preferiblemente inulina. Una mezcla de al menos dos oligosacáridos no digeribles diferentes estimula ventajosamente las bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal en mayor medida. Preferiblemente la proporción en peso en una mezcla de betagalacto-oligosacáridos y fructo-oligosacárido, está entre 25 y 0.05, más preferiblemente entre 20 y 1. Preferiblemente la presente composición comprende betagalacto-oligosacáridos con un grado de polimerización (DP) de 2 a 10 y/o fructo-oligosacáridos con un DP de 2 a 60.

50 [0032] Además de FL, de la forma más preferible la composición comprende betagalacto-oligosacárido, fructo-oligosacárido y un oligosacárido de ácido urónico. Se descubrió que tal combinación actúa sinérgicamente con fucosilactosa, en particular 2'-fucosilactosa. La proporción en peso de betagalacto-oligosacárido: fructo-oligosacárido: oligosacárido de ácido urónico es preferiblemente (20 a 2): 1: (1 a 20), más preferiblemente (20 a 2): 1: (1 a 10), incluso más preferiblemente (20 a 2): 1: (1 a 3), incluso más preferiblemente (12 a 7): 1: (1 a 2). De la forma más preferible la proporción en peso es aproximadamente 9: 1: 1.1. Preferiblemente, la proporción en peso de FL a Betagalacto-oligosacárido, preferiblemente TOS, es de 5 a 0.05, más preferiblemente 5 a 0.1, más preferiblemente de 2 a 0.1. 55 Preferiblemente la proporción en peso de FL a fructo-oligosacárido, preferiblemente inulina, es de 10 a 0.05, más preferiblemente 10 a 0.1, más preferiblemente de 2 a 0.5. Preferiblemente la proporción en peso de FL a oligosacárido de ácido urónico, preferiblemente derivado de pectina, es de 10 a 0.05, más preferiblemente 10 a 0.1 más preferiblemente de 2 a 0.5.

60 [0033] Preferiblemente, la composición comprende 80 mg a 4 g de oligosacáridos no digeribles, incluyendo fucosilactosa y betagalacto-oligosacáridos, por 100 ml, más preferiblemente 150 mg a 2 g, incluso más preferiblemente 300 mg a 1 g oligosacáridos no digeribles por 100 ml. Basado en el peso en seco, la composición preferiblemente comprende 0.25 % en peso a 25 % en peso de oligosacáridos no digeribles, más preferiblemente 0.5 % en peso a 10 % en peso, incluso 65 más preferiblemente 1.5 % en peso a 7.5 % en peso. Una cantidad inferior de oligosacáridos no digeribles será menos eficaz en la estimulación de las bacterias beneficiosas en la microbiota, mientras que una cantidad demasiado alta

resultará en efectos secundarios de hinchamiento e incomodidad abdominal.

Composición nutricional

- 5 [0034] La presente combinación de FL y betagalato-oligosacáridos es preferiblemente una composición nutricional. La composición de la presente invención no es leche humana. La presente composición es preferiblemente administrada de forma enteral, más preferiblemente por vía oral.
- 10 [0035] La presente composición es preferiblemente una fórmula nutricional, preferiblemente una fórmula infantil. La presente composición puede ser aplicada ventajosamente como una nutrición completa para bebés. La presente composición preferiblemente comprende un componente lipídico, componente de proteína y componente de carbohidrato y es preferiblemente administrada en forma líquida. La presente invención incluye alimento seco, preferiblemente polvos que se acompañan de instrucciones en cuanto a mezclar dicha mezcla de alimento seco con un líquido adecuado, preferiblemente con agua.
- 15 [0036] La presente invención proporciona ventajosamente una composición donde el componente lipídico proporciona 5 a 50% de las calorías totales, el componente de proteína proporciona 5 a 50% de las calorías totales, y el componente de carbohidrato digerible proporciona 15 a 85% de las calorías totales. La presente invención proporciona ventajosamente una composición donde el componente lipídico proporciona 20 a 50% de las calorías totales, el componente de proteína proporciona 5 a 30% de las calorías totales, y el componente de carbohidrato digerible proporciona 30 a 70% de las calorías totales. Preferiblemente, en la presente composición el componente lipídico proporciona 35 a 50% de las calorías totales, el componente de proteína proporciona 7.5 a 12.5% de las calorías totales, y el componente de carbohidrato digerible proporciona 40 a 55% de las calorías totales. Para el cálculo del % de calorías totales para el componente de proteína, el total de energía proporcionado por las proteínas, péptidos y aminoácidos tiene que ser tenido en cuenta.
- 20 [0037] La presente composición preferiblemente comprende al menos un lípido seleccionada del grupo que consiste en lípido animal, excluyendo lípidos humanos y lípidos vegetales. Preferiblemente la presente composición comprende una combinación de lípidos vegetales y al menos un aceite seleccionado del grupo que consiste en aceite de pescado, aceite animal, aceite de algas, aceite fúngico, y aceite bacteriano. La presente composición comprende preferiblemente ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA). LC-PUFA son ácidos grasos o cadenas de acilo graso con una longitud de 20 a 24 átomos de carbono, preferiblemente 20 o 22 átomos de carbono que comprenden dos o más enlaces insaturados. Más preferiblemente la presente composición comprende ácido eicosapentanoico (EPA; n-3), ácido docosahexaenoico (DHA; 3 de N) y/o ácido araquidónico (ARA, n-6).
- 30 [0038] Preferiblemente la presente composición comprende al menos 0,1 % en peso, preferiblemente al menos 0,25 % en peso, más preferiblemente al menos 0,6 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 0,75 % en peso LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono basados en contenido de grasa total.
- 35 [0039] El contenido de LC-PUFA, particularmente LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono, preferiblemente no excede del 6 % en peso, más preferiblemente no excede del 3 % en peso del contenido de grasa total puesto que es deseable imitar leche humana tanto como sea posible. Los LC-PUFA se pueden proporcionar como ácidos grasos libres, en la forma de triglicérido, en la forma de diglicérido, en la forma de monoglicérido, en la forma de fosfolípido, o como una mezcla de uno de más de los anteriores. La presente composición preferiblemente comprende entre 5 y 75 % en peso de ácidos grasos poliinsaturados basados en grasa total, preferiblemente entre 10 y 50 % en peso.
- 40 [0040] La proteína usada en la composición nutricional es preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en proteínas animales no humanas (preferiblemente proteínas de leche), proteínas vegetales (preferiblemente proteína de soja y/o proteína de arroz), hidrolizados de las mismas, aminoácidos libres y sus mezclas derivadas. La presente composición contiene preferiblemente caseína, lactosuero, caseína hidrolizada y/o proteína de lactosuero hidrolizado. Preferiblemente la proteína comprende proteínas intactas, más preferiblemente proteínas intactas de lactosuero de bovino y/o proteínas intactas de caseína bovina.
- 45 [0041] La presente composición contiene preferiblemente carbohidratos digeribles seleccionados del grupo que consiste en sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, sólidos de jarabe de maíz, almidón y maltodextrinas, más preferiblemente lactosa.
- 50 [0042] Visto lo anterior, es también importante que el alimento líquido no tenga una densidad calórica excesiva, no obstante todavía proporciona calorías suficientes para alimentar al sujeto. Por lo tanto, el alimento líquido tiene preferiblemente una densidad calórica entre 0.1 y 2.5 kcal/ml, incluso más preferiblemente una densidad calórica de entre 0.5 y 1.5 kcal/ml, de la forma más preferible entre 0.6 y 0.8 kcal/ml.
- 55 [0043] Preferiblemente la presente composición comprende nucleótidos y/o nucleósidos, más preferiblemente nucleótidos. Preferiblemente, la composición comprende citidina 5'-monofosfato, uridina 5'-monofosfato, adenosina 5'-monofosfato, guanosina 5'-monofosfato, y/o inosina 5'-monofosfato, más preferiblemente citidina 5'-monofosfato, uridina 5'-monofosfato, adenosina 5'-monofosfato, guanosina 5'-monofosfato, e inosina 5'-monofosfato. Preferiblemente la
- 60
- 65

composición comprende 5 a 100, más preferiblemente 5 a 50 mg, de la forma más preferible 10 a 50 mg nucleótidos y/o nucleósidos por 100 gramos de peso en seco de la composición. La presencia de nucleótidos y/o nucleósidos estimula ventajosamente la actividad celular NK. Se considera que los nucleótidos y/o nucleósidos actúan sinérgicamente con la fucosilactosa de la presente composición.

5

Solicitud

10

[0044] Se descubrió que la presente combinación de FL y betagalato-oligosacáridos estimulan sinérgicamente el sistema inmunológico. Particularmente fue aumentada la respuesta de Th1. El efecto de la combinación de estos dos componentes es superior a la suma de los efectos de los componentes individuales.

15

[0045] La presente combinación puede ser usada ventajosamente en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, y así la invención se refiere al uso de una combinación según la presente invención para la producción de una composición, preferiblemente una composición nutricional, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad. En otras palabras, la invención se refiere a una composición o composición nutricional que comprende una combinación según la presente invención para el uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad. Preferiblemente el

20

[0046] mamífero es un ser humano, incluso más preferiblemente un bebé humano. Así la invención también se refiere al uso de una combinación según la presente invención para la producción de una composición, preferiblemente una preparación nutricional, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad en un bebé. O en otras palabras la invención se refiere a una composición o composición nutricional que comprende una combinación según la presente invención para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad en un niño.

25

[0047] En el contexto de esta invención, un niño está en la edad de 0 a 6 años, preferiblemente en la edad de 0 a 4 años, preferiblemente en la edad de 0 a 2 años, preferiblemente en la edad de 0 a 1 año.

30

[0048] También la invención se refiere al uso de una combinación según la presente invención para la producción de una composición nutricional para suministrar nutrición a un niño. En otras palabras la invención se refiere a una composición o composición nutricional que comprende una combinación según la presente invención para el uso en la provisión de nutrición a un niño.

35

[0049] La presente combinación puede ser usada ventajosamente para aumentar la respuesta Th1, aumentar el equilibrio Th1/Th2, restaurar el desequilibrio en las respuestas Th1/Th2, mantener un equilibrio de Th1/Th2 favorable y/o para el tratamiento y prevención de trastornos que se asocian a un desequilibrio Th1/Th2. Por lo tanto, composiciones que se publicitan para por ejemplo similar la maduración del sistema inmunológico, mejorar la resistencia a patógenos reforzando el sistema inmunológico y/o apoyar el sistema inmunológico son parte de la presente invención. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la presente combinación para uso en un método para el tratamiento y/o prevención de un trastorno relacionado con el sistema inmunológico. En otro aspecto, la presente invención proporciona la presente combinación para el uso en un método de aumento de la respuesta inmunológica en un mamífero.

40

45

[0050] El sistema inmunológico de bebés humanos recién nacidos se caracteriza por un exceso de respuesta Th2. Durante la maduración del sistema inmunológico, la respuesta Th1 aumenta y el equilibrio Th1/Th2 cambia a valores observados para adultos saludables. Por lo tanto, la presente combinación es especialmente ventajosa para bebés humanos. La presente invención soporta la maduración del sistema inmunológico en bebés. En otra forma de realización, el uso de la invención se refiere a la administración de la presente combinación para seres humanos en la edad de 0 a 6 años, preferiblemente en la edad de 0 a 4 años, preferiblemente en la edad de 0 a 2 años, más preferiblemente en la edad de 0 a 1 año. En una forma de realización preferida el presente uso se refiere a la estimulación de la maduración del sistema inmunológico en sujetos humanos en la edad de 0-6 años, preferiblemente en la edad de 0 a 4 años, preferiblemente en la edad de 0 a 2 años, más preferiblemente en la edad de 0 a 1 año.

50

55

[0051] La composición que comprende fucosilactosa y betagalacto-oligosacáridos aún más ventajosamente se usa en bebés prematuros y/o bebés de peso de nacimiento bajo o muy bajo, ya que estos bebés son incluso más vulnerables y/o propensos a infecciones víricas.

60

[0052] La composición que comprende fucosilactosa y betagalacto-oligosacárido incluso más ventajosamente se usa en niños nacidos por cesárea. Los niños nacidos en el área de cesárea nacen en un hospital en un entorno con más patógenos contra los que los anticuerpos, conferidos por la madre al niño, no son eficaces. Los niños nacidos en la zona de cesárea tienen una colonización aplazada y menos óptima del tracto intestinal grande y por lo tanto son también más propensos a infecciones intestinales.

65

[0053] Un equilibrio de Th1/Th2 demasiado bajo conduce a sensibilidad extrema hacia componentes extraños que podrían llevar a una variedad de reacciones inmunológicas, por ejemplo alergias y enfermedades relacionadas tales como dermatitis atópica, asma, alergia alimentaria, rinitis alérgica (p.ej. alergia al polen), alergia a ácaros y otras formas de hipersensibilidad como anafilaxis sistémica y urticaria aguda. Por lo tanto, la presente combinación es especialmente ventajosa para el tratamiento y/o prevención de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en alergia, alergia

alimentaria, dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica, alergia a los ácaros y urticaria. La presente invención aumenta el equilibrio Th1/Th2.

5 [0054] Un aumento en la respuesta Th1 conduce a un aumento en la respuesta contra las bacterias patógenas y/o virus. Por lo tanto, la presente combinación es conveniente para el tratamiento y/o prevención de infecciones. La presente preparación puede ser ventajosamente usada para el tratamiento y/o prevención de infecciones intestinales, infecciones sistémicas y/o infecciones del tracto respiratorio.

10 [0055] Puesto que se descubrió que la combinación de FL y betagalacto-oligosacáridos mejoró sinérgicamente de forma específica la respuesta Th1, la presente invención es especialmente adecuada para prevenir infecciones víricas, más preferiblemente infecciones víricas provocadas por ortomixoviridae, en particular el virus de gripe, virus del herpes, rotavirus, citomegalovirus, calicivirus, el virus respiratorio sincitial, el virus de inmunodeficiencia humana y/o rinovirus. El uso de la presente invención es por lo tanto preferiblemente para evitar y/o tratar infecciones víricas, más preferiblemente infecciones víricas, como el resfriado común, gripe, sarampión, varicela, diarrea vírica, gastroenteritis vírica, infección VIH y/o infecciones víricas del tracto respiratorio.

15 [0056] También se descubrió que la presente combinación puede ser usada adecuadamente para apoyar procesos de vacunación, por ejemplo, mejorar los efectos de un proceso de vacunación. La presente combinación es adecuada para apoyar la respuesta a la vacunación antes, durante y/o después de la vacunación. Particularmente los efectos de vacunaciones para disferia tétanos, tos ferina, vacuna contra la polio, sarampión/paperas/rubeola, conjugado neumococal, haemophilus B conjugado, hepatitis B, hepatitis A, varicela, y/o gripe pueden ser mejorados adecuadamente. Por lo tanto, la presente combinación es usada ventajosamente en el tratamiento y/o prevención de infecciones, y/o para el uso en el aumento de respuesta a la vacunación.

20 [0057] Por lo tanto, la presente combinación es ventajosa para humanos que sufren de deficiencias inmunológicas, en particular personas mayores que sufren de inmunosenescencia, personas que sufren de SIDA o infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, y/o pacientes con cáncer, pacientes con cánceres más particulares que están o han sido sometidos a quimioterapia, radiación y pacientes con cáncer que están caquéticos.

25 [0058] La presente composición es usada ventajosamente para la nutrición de personas mayores. Personas mayores tienen una respuesta Th1 disminuida. Las personas mayores son especialmente vulnerables a complicaciones de infección vírica. En una forma de realización preferida la presente invención se usa para tratamiento y/o prevención de inmunosenescencia en personas mayores. En una forma de realización, la presente invención se refiere a la provisión de nutrición para una persona mayor. Una persona mayor es una persona con una edad de 55 años o más, en particular de la edad de 65 o más.

Ejemplos

Ejemplo 1

30 [0059] El efecto de dietas que comprenden 2'-FL y/o betagalacto-oligosacáridos fue evaluado en un modelo de rata donde una respuesta a un antígeno se mide por una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH). Esta respuesta DTH en los oídos después de un ataque local con un antígeno presente en una vacuna es una medida de proliferación de células Th1. Durante la respuesta a infección y/o vacunación las células Th1 de vacunación proliferan en respuesta al ataque con el antígeno. Estas células Th1 penetran en el oído cuando el oído es atacado posteriormente con el antígeno y causa inflamación. La infiltración de células Th1 en el oído lleva aproximadamente 24 h y el hinchamiento es por lo tanto retrasado. Cuantas más células Th1 proliferaron durante la vacunación inicial y/o infección, más DTH se observó después del ataque con el antígeno.

Materiales y métodos

35 [0060] Ratas hembras C57BL/6 (Charles River) de 6-8 semanas recibieron dietas purificadas basadas en AIN-93G (Research Diet Service, Wijk bij Duurstede, the Netherlands), comprendiendo

- 40 1) 1 % en peso de betagalacto-oligosacárido (GOS, fuente Vivinal GOS, Borculo Domo), fructo-oligosacárido, (FOS fuente RaftilineHP, Orafiti) y oligosacárido de ácido galacturónico (AOS de fuente) en una proporción 9:1:1.1. AOS fue producido a partir de pectina (Südzucker AG, Mannheim, Alemania), con un DP de 1-20. Consiste en aproximadamente 75% oligómeros de ácido galacturónico, basado en peso total,
- 45 2) 1 % en peso 2'fucosilactosa (2'-FL),
- 50 3) 1 % en peso de betagalacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos y oligosacárido de ácido galacturónico (AOS) en una proporción 9:1:1.1 y 1 % en peso 2'-FL.
- 60 4) 0,5 % en peso de betagalacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos y oligosacárido de ácido galacturónico (AOS) en una proporción de 9:1:1,1 y 0,5 % en peso 2'-FL.

65 Todos los grupos fueron comparados con la dieta de control no suplementada (grupo de control y grupo de placebo). La

suplementación dietética comenzó 14 días antes de la primera vacunación y duró hasta el final del experimento, 31 días después de la primera vacunación.

5 [0061] Los experimentos de vacunación fueron realizados utilizando Influvac (Solvay Pharmaceuticals, Weesp, the Netherlands) de la estación 2005/2006.

10 Las ratas recibieron una vacunación primaria y una revacunación, consistiendo en una inyección subcutánea (sc) de una mezcla 1:1 de vacuna y coadyuvante en un volumen total de 100 µl. La revacunación fue dada a los 21 días después de la vacunación primaria. Los experimentos cesaron 10 días después de la revacunación. Los grupos de control negativo que estaban incluidos recibieron inyecciones con una mezcla 1:1 de PBS y coadyuvante en un volumen total de 100 µl (control placebo). El espesor del oído fue medido por duplicado antes del ataque con la vacuna y 24 h después, usando un micrómetro digital (Mitutoio Digimatic 293561, Veenendaal, the Netherlands). La respuesta DTH fue calculada substrayendo el espesor auricular basal del valor a las 24 h después del ataque.

15 Resultados

20 [0062] Suplementación con GOS/FOS/AOS, o 2' FL por si solo dio como resultado un mayor hinchamiento de oreja. No obstante, la combinación de 2'FL y GOS/FOS/AOS dio como resultado un aumento incluso superior de la respuesta DTH, un parámetro dependiente de Th1, comparado con animales alimentados de control y comparados con los componentes únicos. La combinación aumentó sinérgicamente la respuesta a la vacunación. Véase la Tabla 1.

[0063] Tabla 1: Efecto de de 2'-FL y TOS en la respuesta DTH.

Intervención dietética	Hinchamiento de oídos DTH (se)	Δ DTH µm	DTH relativo
Control placebo	19.3 (5.5)	0	0
Control	66.3 (6.4)	47.0	1
1 % TOS/FOS/AOS	90.8 (7.5)	71.5	1.52
1 % 2'-FL	99.7* (10.2)	80.4	1.71
0,5 % TOS/FOS/AOS, 0,5 % 2'-FL	117.8**(4.4)	98.5	2.10
previsto	95.3	76.0	1.62

* indica p <0.05 en comparación con el grupo de control
 ** indica p <0.01 en comparación con el grupo de control y p < 0.05 en comparación con 0.5 % GOS/FOS/AOS.

25

30 [0064] Puesto que el efecto en la respuesta DTH es significativamente más alto (110%) que las respuestas DTH a partir de dietas que contienen FL (71 %) o betagalacto-oligosacáridos (52 %) solos, y también mucho superior que con base en el efecto aditivo del cual puede ser calculado como un 62 % de aumento de DTH, estos resultados son indicativos del efecto sinérgico proporcionado por la administración de FL y betagalato-oligosacáridos, y preferiblemente fructo-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido urónico, en el aumento de la respuesta Th1.

35 [0065] Globalmente, estos resultados apoyan que la suplementación oral con FL en combinación con betagalacto-oligosacáridos, más preferiblemente comprendiendo adicionalmente fructo-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido urónico, estimula la respuesta inmune. La respuesta inmune es en particular mejorada con respecto a la respuesta Th1 y/o la respuesta de vacunación. Los resultados son también indicativos de un aumento de equilibrio de Th1/Th2.

40 [0066] Los resultados de este experimento son una indicación de que la presente invención puede ser usada ventajosamente para soporte en la respuesta a la vacunación. Los resultados de este experimento son también una indicación que éste puede ser usado ventajosamente en sujetos con una respuesta de Th1 baja, en particular niños. Los resultados de este experimento son también una indicación de que éste puede ser usado ventajosamente en sujetos con una respuesta de Th1 baja, en particular personas mayores sufriendo o en riesgo de sufrir inmunosenescencia, pacientes con VIH, pacientes con SIDA y/o pacientes con cáncer que son o han sido sometidos a quimioterapia y/o radiación o que están caquéticos. Este modelo es indicativo de cambios inmunológicos básicos, que puede ser beneficioso en todos los trastornos de disfunción del sistema inmunológico.

Ejemplo 2

50 [0067] Fórmula infantil para estimular el sistema inmunológico que comprende por 100 ml (13.9 de peso seco):

- 1.4 g de proteínas (lactosuero y caseína)
- 7.3 g de carbohidratos digeribles (incluyendo lactosa)

3.6 g de grasa (grasa vegetal, aceite de pescado)

0.8 g de oligosacáridos no digeribles de los cuales 80 mg 2'-fucosilactosa y 640 mg betagalacto-oligosacáridos, y 80 mg fructo-oligosacáridos

- 5 Además están incluidos: colina, mioinositol, taurina, minerales, oligoelementos, y vitaminas como son conocidas en la técnica.

Ejemplo 3

- 10 [0068] Fórmula infantil para estimular el sistema inmunológico que comprende por 100 ml (13.9 de peso seco):

1.4 g de proteínas (lactosuero y caseína)

7.3 g carbohidratos digeribles (incluyendo lactosa)

3.6 g grasa (grasa vegetal, aceite de pescado)

- 15 0.8 g oligosacáridos no digeribles de los cuales 40 mg de 2'-fucosilactosa y 760 mg de betagalacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico en una proporción de 9:1:1.2 en peso/peso.

Además están incluidos: colina, mioinositol, taurina, minerales, oligoelementos, y vitaminas como conocidas en la técnica.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición nutricional, no siendo leche humana, que comprende fucosilactosa y betagalacto-oligosacáridos con la estructura [galactosa]_n-glucosa donde n es un número entero de 2 a 60, donde las unidades de galactosa están en su mayoría enlazadas unas con otras a través de una conexión beta.
- 10 2. Composición nutricional según la reivindicación 1 que comprende adicionalmente fructo-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido urónico.
- 15 3. Composición nutricional según la reivindicación 1 o 2 que comprende adicionalmente fructo-oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico.
- 20 4. Composición nutricional según cualquiera de las de las reivindicaciones precedentes donde fucosilactosa es 2'-fucosilactosa.
- 25 5. Composición nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde los betagalacto-oligosacáridos tienen más del 80 % de enlaces de beta 1,4 y beta 1,6.
- 30 6. Composición nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende proteína, carbohidratos digeribles y grasa, donde la proteína proporciona de 5 a 50%, carbohidratos digeribles proporcionan de 15 a 85%, y grasa proporciona de 5 a 50 % de calorías basado en las calorías totales.
- 35 7. Composición nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene de 0.07 a 1 % en peso de 2'-fucosilactosa y/o 0.25 % en peso a 15 % en peso de la suma de betagalacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico basados en el peso en seco de la composición.
- 40 8. Composición nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en la provisión de nutrición para un niño.
- 45 9. Composición nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en la provisión de nutrición para personas mayores, pacientes de oncología y/o pacientes de VIH.
10. Composición nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad.
11. Composición nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en la estimulación del sistema inmunológico, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en aumentar la respuesta de Th1 y el equilibrio de Th1/Th2.
12. Composición nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en aumentar la respuesta a la vacunación.
13. Composición nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones.
14. Composición nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inmunológico seleccionado del grupo que consiste en asma, alergia, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, alergia a los ácaros, urticaria y rinitis alérgica.