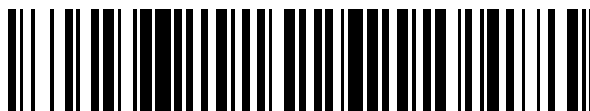


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 016**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/0528 (2006.01)

A23L 1/09 (2006.01)

A23C 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2003 E 03785796 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 1571923**

54 Título: **Composiciones prebióticas**

30 Prioridad:

12.12.2002 GB 0229015

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

17.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GIBSON, GLENN R. y
KOLIDA, SOFIA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 449 016 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).

DESCRIPCION

Composiciones prebióticas

5 La presente inversión se refiere a composiciones prebióticas que comprenden fibras solubles, en particular fructo-oligosacáridos (FOS) y galacto-oligosacáridos (GOS), y su empleo en el tratamiento o prevención de trastornos del tracto gastrointestinal, como por ejemplo, la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD), la diarrea y el estreñimiento.

10 Los prebióticos son ingredientes alimenticios no digestibles que tienen un efecto beneficioso sobre la salud. Para que un ingrediente alimenticio sea clasificado como un prebiótico, debe satisfacer los siguientes criterios: i) no debe ser ni hidrolizado ni absorbido en el tracto gastrointestinal superior, ii) debe ser selectivamente fermentado por una o un número limitado de bacterias comensales en el colon potencialmente beneficiosas, como por ejemplo los lactobacilos y las bifidobacterias, las cuales son estimuladas a crecer y/o volverse metabólicamente activadas, iii) debe ser capaz de alterar la microflora colónica hacia una composición más saludable, aumentando, por ejemplo, el número de especies sacarolíticas mientras reducen los microorganismos putrefactores. Las bifidobacterias son anaerobios forzados que metabolizan los hidratos de carbono, principalmente en ácidos acético y láctico, los cuales son más tarde metabolizados sistémicamente. Se cree que juegan un importante papel en la homeostasis intestinal, la supresión de las bacterias putrefactoras y patogénicas, la producción de algunas vitaminas, la activación de la función intestinal, la asistencia de la digestión y de la absorción así como también la estimulación de la respuesta inmunológica. Debido a que las bifidobacterias son susceptibles al oxígeno y al calor, su aplicación en los alimentos ha sido limitada. Por lo tanto ha aumentado el interés en los prebióticos, que muestran eficacia, soportan el procesado normal de los alimentos y seleccionan selectivamente las bacterias indígenas beneficiosas.

25 Un deseable atributo para los prebióticos es la capacidad de persistir hacia la región distal del colon. Esta región del intestino es el lugar de origen de varios estados de enfermedades crónicas, incluyendo el cáncer de colon y la colitis ulcerativa. Se cree que la microflora en esta región del intestino puede jugar un papel importante en la aparición o mantenimiento de dichos trastornos. Los hidratos de carbono dietéticos son el principal sustrato fermentable en el colon próximo y como éstos se degradan durante la fermentación bacteriana, la proteína pasa a ser el principal sustrato fermentable en las regiones más distales. Los productos resultantes del metabolismo bacteriano de la proteína incluyen compuestos tóxicos y potencialmente carcinógenos como por ejemplo las aminas, el amoníaco y los compuestos fenólicos.

35 El estreñimiento es un problema que se presenta corrientemente en los pacientes hospitalizados como consecuencia de una falta de fibra en la dieta, lo cual da por resultado un aumento del tiempo de duración del tránsito y una masa fecal reducida. Las enfermedades, las drogas, la inmovilidad y una ingesta reducida de fluido contribuyen también a este problema. Suplementando a los pacientes con una dieta alta en fibra en la dieta del hospital y/o a través de suplementos orales o una nutrición entérica, los estudios han mostrado un aumento del peso de las heces y la frecuencia del intestino.

40 La enfermedad del intestino inflamatorio (IBD) es un grupo de trastornos que causan la inflamación o ulceración del intestino delgado y del intestino grueso. Más a menudo, la IBD se clasifica bien como una colitis ulcerativa o bien como enfermedad de Crohn. La IBD puede predisponer al cáncer de colon. La etiología de la IBD es desconocida y puede no curarse mediante la terapia corriente con fármacos. Muchos factores están implicados, en particular factores genéticos, factores medioambientales, factores inmunológicos y factores microbianos.

45 La colitis ulcerativa es una reacción inflamatoria que tiene lugar habitualmente en el recto y en la parte inferior del colon, o puede afectar el colon entero. Los síntomas incluyen hemorragias, diarrea con sangre, dolor rectal con sangre, fiebre, pérdida de peso, y puede también inducir complicaciones como por ejemplo, la perforación del colon, conjuntivitis, abscesos, úlceras en la boca, lesiones cutáneas. Varios estudios implican a las bacterias reductoras de los sulfatos, como por ejemplo las del género *Desulfovibrio*, en la colitis ulcerativa. Estas bacterias que reducen los sulfatos a sulfuros, están presentes en un 50 % de la población sana pero se ubican en las personas que sufren de colitis ulcerativa (del 97 al 100 %); estas bacterias aumentan la sulfurogénesis en los pacientes de IBD, e inducen daños como por ejemplo la oxidación a butirato, comprometiendo la barrera celular epitelial, induciendo la translocación de bacterias y antígenos alimenticios e inflamación. Otras bacterias pueden estar involucradas en la colitis ulcerativa, como por ejemplo la *E. coli*, el *Helicobacter* spp, aunque su papel parece menos cierto. La colitis ulcerativa puede no curarse mediante la terapia corriente con fármacos pero se gestiona a través del empleo de productos farmacéuticos antiinflamatorios. Los fármacos que pueden emplearse para tratar los pacientes con la enfermedad suave o moderada, como por ejemplo la sulfosalazina, pueden inducir efectos secundarios, como por ejemplo náuseas, vómitos, diarrea, o dolor de cabeza. Los corticosteroides pueden emplearse en muchos pacientes gravemente enfermos, pero pueden en particular, aumentar el riesgo de una infección. En casos graves, es necesaria la cirugía para eliminar el colon enfermo.

65 La enfermedad de Crohn difiere de la colitis ulcerativa en que ocasiona una inflamación más profunda dentro de la pared del intestino la cual puede ocurrir en cualquier parte del tracto gastrointestinal, siendo el intestino delgado el lugar más habitual. Es también una condición crónica y puede ocurrir en varios momentos durante el transcurso de la vida.

El síndrome del intestino irritable (IBS) se caracteriza por una combinación de dolor abdominal persistente y recurrente y hábitos irregulares del intestino como por ejemplo la diarrea, el estreñimiento o ambos. El IBS puede no curarse con una terapia corriente con fármacos.

En los últimos años, una parte de los consumidores ha aumentado la demanda de alimentos que además de tener un valor nutritivo puede tener también un impacto positivo para la salud. En particular existe un interés en desarrollar alimentos funcionales que contengan prebióticos con tiempos de fermentación prolongados capaces de alcanzar el intestino distal y aumentar el número de bifidobacterias del mismo.

Estudios in vivo en humanos han demostrado que la adición dietética de fructo-oligosacáridos (FOS) conduce a un aumento en bifidobacterias fecales y es un efectivo prebiótico. Sin embargo, altos niveles de FOS pueden conducir a una excesiva producción de gases en los voluntarios humanos por lo que debe emplearse la más baja cantidad eficaz del FOS en la producción de alimentos prebióticos. Existe por lo tanto, la necesidad de desarrollar nuevas composiciones prebióticas.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que las propiedades prebióticas de los FOS mejoran significativamente mediante la presencia de galacto-oligosacáridos (GOS) y que los efectos de los FOS y de los GOS son más que aditivos, es decir, se ha observado un efecto sinérgico al promover el crecimiento de bacterias beneficiosas, como por ejemplo, las bifidobacterias y los lactobacilos.

Como resultado de esta sinergia, es posible obtener un efecto prebiótico equivalente o mejorado de los FOS a dosis más bajas. Esto tiene la ventaja de que puede lograrse in vivo un potente efecto prebiótico al mismo tiempo que se evita la necesidad de ingerir ningún prebiótico individual a niveles tan altos que podrían inducir efectos secundarios. Además, el beneficio prebiótico máximo obtenible con la sinergia es superior al conseguido con los prebióticos empleados individualmente.

Un documento de Rigo et al., "Growth, weight gain composition and mineral accretion in term infants fed a new experimental formula containing hydrolysed protein, beta-palmitate and prebiotics" ("Crecimiento, composición para ganar peso y aumento de minerales en recién nacidos a término, alimentados con una nueva fórmula experimental que contiene proteína hidrolizada, beta-palmitato y prebióticos"), *Ciencia Pediatría* 21 (10):39-48, 2001, es ya bien conocido en la técnica. Este documento de Rigo et al., describe los efectos de dicha fórmula para alimento en los recién nacidos, la cual contiene proteína hidrolizada, beta-palmitato y prebióticos. Los efectos fueron analizados en lo que se refiere a la densidad volumétrica de los huesos, las bifidobacterias endógenas, y la capacidad de mantener una flora intestinal estable durante los primeros meses de vida.

Se conoce en la técnica, un documento, de Moro et al., "Dosage-Related Bifidogenic Effects of Galacto- and Fructooligosaccharides in Formula-Fed Term Infants" ("Efectos bifidogénicos en lo que se refiere a la dosificación de los galacto- y fructooligosacáridos en los recién nacidos a término, alimentados con una fórmula", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 34, págs. 291-295, Marzo 2002. Este documento por Moro et al., describe que los oligosacáridos de la leche humana se ha demostrado que estimulan selectivamente el crecimiento de las bifidobacterias y de los lactobacilos en el intestino. El documento de Moro et al., muestra el efecto bifidogénico de una mezcla experimental de oligosacáridos prebióticos que consiste en galactooligosacáridos de bajo peso molecular y fructooligosacáridos de alto peso molecular.

Es ya conocido en la técnica, un documento de Boehm et al., "Supplementation of bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants" ("la suplementación de una fórmula de leche de vaca con una mezcla de oligosacáridos, aumenta el conteo de bifidobacterias fecales en los recién nacidos prematuros"), *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002 May 86(3):F168-81. Este documento por Boehm et al., describe el efecto de una fórmula de suplemento de leche para prematuros que consiste en oligosacáridos en proporciones similares a la leche humana sobre la flora fecal y características de las heces de los recién nacidos prematuros.

Se conoce en la técnica, un documento de Van Laere et al., "Mogelijkheden en toepassingen van prebiótica" ("Posibilidades y aplicaciones de los prebióticos") *VMT*, vol. 23, págs. 51-54, 2001. Este documento por Van Laere et al., describe las posibilidades y aplicaciones de los prebióticos.

En consecuencia, en un aspecto de la presente invención, ésta proporciona composiciones que comprenden FOS y GOS, que a partir de aquí en adelante reciben el nombre de "composiciones de la invención", de acuerdo con la reivindicación 1.

En otro aspecto de la invención, ésta proporciona el empleo de composiciones de la invención en la fabricación de un medicamento, por ejemplo un producto clínico, o una composición nutritiva, para el tratamiento o prevención de trastornos del tránsito gastrointestinal (GI), como por ejemplo la IBD, la diarrea, o el estreñimiento.

En otro aspecto de la invención, ésta proporciona un empleo de las composiciones de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento o de alguna composición nutritiva para la prevención o tratamiento del trastorno del intestino crónico, por ejemplo, la IBD, y/o para prolongar los períodos de remisión o síntomas o condiciones de mejora asociados con este trastorno, como por ejemplo la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, y/o el cáncer de colon.

En otro aspecto de la invención, ésta proporciona un empleo de las composiciones de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento, por ejemplo un producto clínico, una composición nutritiva, para alterar la población bacteriana del intestino hacia una composición más saludable, por ejemplo para la estimulación del crecimiento y/o el metabolismo de las bacterias beneficiosas del intestino, como por ejemplo las bifidobacterias y/o los lactobacilos y/o en la inhibición del crecimiento y/o el metabolismo de las bacterias del intestino no beneficiosas como por ejemplo, los Bacteroides, los coliforms, el Clostridium, las bacterias reductoras de los sulfatos.

La invención proporciona además un empleo de las composiciones de la invención en la fabricación de un medicamento, por ejemplo un producto clínico, o una composición nutritiva para la prevención o tratamiento de la infección por bacterias patógenas del intestino.

La ingestión de fibras con la dieta, particularmente de fructanos y/o oligosacáridos no digestivos, aumenta la densidad de las bacterias que producen ácido láctico en el tracto gastrointestinal y reducen el número de microbios indeseables como por ejemplo las enterobacterias. Estas últimas incluyen varios patógenos. En consecuencia, la ingesta de fibras con la dieta, como por ejemplo los fructanos y/o la oligofruktosa, puede emplearse para estimular selectivamente el crecimiento de las bacterias beneficiosas en el tracto gastrointestinal. El aumento del ratio bacterias beneficiosas / bacterias patógenas, da como resultado a su vez unos efectos beneficiosos para la salud del anfitrión.

Como se emplea en la presente, la expresión, " fibras solubles" se refiere a fibras que son capaces de provocar la fermentación en el colon para producir ácidos grasos de cadena corta (SCFA).

Como se emplea en la presente, el término "oligosacáridos" se refiere a un sacárido que consta por lo menos de dos, hasta 20 unidades de monosacárido ligadas glicosídicamente, es decir, con un grado de polimerización (DP) de 2 a 20, de preferencia de 2 a 15 unidades de monosacárido, con más preferencia de 2 a 10 unidades de monosacárido, e incluso con la mayor preferencia de 2 a 7 unidades de monosacárido, ó de 2 a 6 unidades de monosacárido.

Los fructooligosacáridos (llamados también oligofruktosa) (FOS) no son oligosacáridos digestibles miembros de la subclase de la inulina o de los fructanos. Se encuentran en la naturaleza en muchos tipos de plantas, incluyendo las cebollas, ajos, chalotes, trigo, centeno, plátanos, espárragos, tomates, alcachofas, dalias y en la raíz de la achicoria. Los FOS pueden obtenerse enzimáticamente mediante técnicas químicas o mediante extracción de sustancias naturales. Los FOS de cadena corta están compuestos de una a tres moléculas de fructosa, ligadas a una molécula de sacarosa: su grado de polimerización (DP) no es mayor de 6, y pueden sintetizarse a partir de la sacarosa a través del empleo de enzimas transfructosiladoras. El tratamiento de la sacarosa con estas enzimas transfructosiladoras da como resultado una mezcla de FOS conteniendo 2, 3, ó 4 unidades de fructosa, como por ejemplo la 1-kestosa, la nistosa y la fructosil-nistosa. Estudios in vivo en humanos han mostrado que la adición a la dieta de FOS conduce a un aumento de las bifidobacterias fecales y es un prebiótico muy efectivo.

Como se emplea en la presente, el término "FOS" abarca los FOS y los FOS de cadena corta. De acuerdo con la invención, los FOS pueden comprender entre 2 y 20 unidades de sacárido, de preferencia entre 2 y 15 unidades de sacárido FOS, con mayor preferencia entre 2 y 7 unidades de sacárido e incluso con mayor preferencia entre 2 y 6 unidades de sacárido. En una versión de la invención, los FOS pueden contener aproximadamente un 95 % en peso de disacáridos a heptasacáridos, basado en el peso total de los FOS.

Los fructooligosacáridos pueden adquirirse comercialmente, por ejemplo el Actilight 950P®, de la firma Beghin-Meiji Industries (Francia), el cual contiene aproximadamente un 92 % en peso de FOS, u oligofruktosa (Raftilosa) de la firma Orafiti (Tienen, Bélgica) en varios grados de polimerización, como por ejemplo la RAFTILOSE&commat P95, la cual contiene aproximadamente un 95 % en peso de FOS, y está compuesto de cadenas con un grado de polimerización que oscila de 2 a aproximadamente 7, típicamente con un DP de 3,5 a 4, 5, y que contiene aproximadamente un 5 % en peso del total de glucosa, fructosa y sacarosa.

Los galacto-oligosacáridos (GOS) pueden comprender di, tri, tetra, penta y hexasacáridos, los cuales consisten principalmente en galactosa como componente de azúcar y están formados por la acción de la beta-galactosidasa sobre la lactosa. De acuerdo con la invención, los GOS pueden comprender entre 2 y 15 unidades de sacárido, de preferencia entre 2 y 10 unidades de sacárido, con más preferencia entre 2 y 7 unidades de sacárido e incluso con la mayor preferencia, entre 2 y 6 unidades de sacárido. En una versión de la invención, los GOS pueden contener aproximadamente desde un 0 hasta aproximadamente un 45 % del peso de disacáridos, de preferencia aproximadamente desde un 10 hasta aproximadamente un 40 % del peso de disacáridos, con más preferencia aproximadamente desde un 20 hasta aproximadamente un 35 % del peso de disacáridos, e incluso con la mayor

preferencia, aproximadamente un 33 % del peso de disacáridos basados en el peso total de GOS. De acuerdo con la invención, los GOS pueden contener aproximadamente desde un 0 hasta aproximadamente un 50 % en peso de trisacáridos, de preferencia aproximadamente desde un 10 hasta aproximadamente un 45 % en peso de trisacáridos, con mayor preferencia desde aproximadamente un 20 hasta aproximadamente un 40 % en peso de trisacáridos, e incluso con la mayor preferencia, aproximadamente un 39 % en peso de trisacáridos basados en el peso total de GOS. De acuerdo con la invención, los GOS pueden contener desde aproximadamente un 0 hasta aproximadamente un 50 % en peso de tetrasacáridos, de preferencia aproximadamente desde un 5 hasta aproximadamente un 45 % del peso de tetrasacáridos, con más preferencia aproximadamente desde un 10 hasta aproximadamente un 40 % en peso de tetrasacáridos, e incluso con la mayor preferencia aproximadamente un 18 % en peso de tetrasacáridos basados sobre el peso total de GOS. De acuerdo con la invención, los GOS pueden contener aproximadamente desde un 0 hasta aproximadamente un 30 % del peso de pentasacáridos, de preferencia aproximadamente desde un 1 hasta aproximadamente un 25 % en peso de pentasacáridos, con mayor preferencia aproximadamente desde un 2 hasta aproximadamente un 10 % en peso de pentasacáridos, e incluso con mayor la preferencia, aproximadamente un 7 % en peso de pentasacáridos basados sobre el peso total de GOS.

Como se emplea en la presente, el término "GOS" abarca los GOS como se han definido más arriba y los trans galacto-oligosacáridos, también llamados tGOS.

Los GOS están comercialmente disponibles, por ejemplo como Elixor®, de la firma Borculo Domo Ingredients (Tierras Bajas), el cual contiene aproximadamente un 58 % en peso de galacto-oligosacáridos, un 23 % en peso de lactosa y un 19 % en peso de glucosa, como Vivinal® GOS 10 (polvo) de la firma Borculo Domo Ingredients (Holanda), el cual contiene aproximadamente un 28% en peso de galacto-oligosacáridos, un 46,5 % en peso de monosacáridos y disacáridos, un 17,5 % en peso de proteína, un 3,1% en peso de minerales, un 1 % en peso de grasa y un 4 % en peso de humedad, y el cual está disponible como una mezcla secada mediante co-pulverización, con un 50 % de concentrado de proteína de suero de leche (WPC 35), o como Vivinal GOS (jarabe) de la firma Borculo Domo Ingredients (Holanda), el cual contiene un 75 % en peso de materia seca de la cual un 41% en peso son monosacáridos y disacáridos y un 59 % en peso son GOS.

La cantidad de FOS y GOS contenidos en las composiciones de la invención pueden determinarse a la luz de varios factores importantes los cuales incluyen por ejemplo, la forma de administración, la edad, el sexo y el peso corporal del individuo, la forma de las composiciones de la invención, por ejemplo un polvo o una composición-lista-para-el-uso, por ejemplo una composición lista-para- beber o una bebida instantánea, y la severidad de los síntomas.

Las composiciones de la invención pueden comprender FOS en una cantidad de por lo menos 0,3 g hasta aproximadamente 20 g, de preferencia desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 12 g, con mayor preferencia desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5 g.

De acuerdo con la invención, la cantidad de GOS en las composiciones de la invención puede estar comprendida entre aproximadamente 0,3 g hasta aproximadamente 20 g, de preferencia desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 12 g, con mayor preferencia desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5 g.

Los FOS estarán presentes adecuadamente en las composiciones de la invención, por ejemplo en forma sólida, por ejemplo en forma de polvo, en una cantidad desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 40% en peso, desde aproximadamente un 0,2 hasta aproximadamente un 30 % en peso, por ejemplo, desde aproximadamente un 0,5 hasta aproximadamente un 20 % en peso, de preferencia, desde aproximadamente un 1 hasta aproximadamente un 15 % en peso, incluso con la mayor preferencia, desde aproximadamente un 2 hasta aproximadamente un 12 % en peso, basado sobre el peso total de la composición.

La cantidad de GOS en las composiciones de la invención, por ejemplo en forma sólida, por ejemplo en forma de polvo, pueden estar comprendidas entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 40 % en peso, de preferencia desde aproximadamente un 0,2 hasta aproximadamente un 30 % en peso, de preferencia desde aproximadamente un 0,5 hasta aproximadamente un 20 % en peso, con mayor preferencia desde aproximadamente un 1 hasta aproximadamente un 15 % en peso, incluso con la mayor preferencia, desde aproximadamente un 2 hasta aproximadamente un 12 % en peso, basado sobre el peso total de la composición, por ejemplo, sobre el peso total de la composición en polvo.

De acuerdo con la invención, la cantidad de FOS y GOS mezclados en las composiciones de la invención, por ejemplo en forma sólida, por ejemplo en forma de polvo, está comprendida entre un 0,2 y un 40 % en peso, de preferencia desde un 0,5 hasta un 30 % en peso, de preferencia desde un 1 hasta un 25 % en peso, de preferencia desde un 2 hasta un 20 % en peso, incluso con la mayor preferencia, desde un 2 % hasta un 15 % en peso, basado sobre el peso total de la composición, por ejemplo sobre el peso total de la composición en polvo.

En otra versión de la invención, adecuadas cantidades de FOS comprendidas en las composiciones listas-para-el-consumo de acuerdo con la invención están presentes en el margen de hasta aproximadamente un 20 % en peso, o hasta aproximadamente un 15 % en peso, por ejemplo desde aproximadamente un 0,05 hasta aproximadamente un 20 % en peso, por ejemplo desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 10 % en peso, por ejemplo

desde aproximadamente un 0,2 hasta aproximadamente un 5 % en peso, o desde aproximadamente un 0,5 hasta aproximadamente un 3 % en peso, basado sobre el peso total de la composición lista-para-el-consumo.

Los GOS en las composiciones listas para el consumo de acuerdo con la invención, pueden estar en una cantidad de hasta aproximadamente un 20 % en peso, o hasta aproximadamente un 15% en peso, por ejemplo desde aproximadamente un 0,05 hasta aproximadamente un 20 % en peso, por ejemplo desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 10 % en peso, por ejemplo desde aproximadamente un 0,2 hasta aproximadamente un 5 % en peso, por ejemplo desde aproximadamente un 0,5 hasta aproximadamente un 3 % en peso, basado sobre el peso total de la composición-lista-para el consumo.

De acuerdo con la invención, la cantidad de FOS y GOS mezclados en las composiciones listas para el consumo de la invención está presente en el margen de un 0,05 hasta un 40 % en peso, desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 30 % en peso, desde aproximadamente un 0,2 hasta aproximadamente un 20% en peso, desde aproximadamente un 0,5 hasta aproximadamente un 15 % en peso, desde aproximadamente un 1 hasta aproximadamente un 10% en peso, desde aproximadamente un 2 hasta aproximadamente un 5 % en peso, por ejemplo aproximadamente un 25 %, por ejemplo aproximadamente un 20 %, por ejemplo aproximadamente un 10 % en peso, por ejemplo aproximadamente un 5 % en peso, basado sobre el peso total de la composición, por ejemplo la composición-lista-para-el-consumo.

La dosis, por ejemplo la dosis diaria de FOS, por ejemplo por ración, puede ser por ejemplo aproximadamente 0,01 g hasta aproximadamente 0,5 g/kilo de peso corporal, de preferencia desde aproximadamente 0,03 g hasta aproximadamente 0,3 g/kilo de peso corporal, con mayor preferencia desde aproximadamente 0,05 g hasta aproximadamente 0,2 g/kilo de peso corporal e incluso con mayor preferencia desde aproximadamente 0,06 g hasta aproximadamente 0,15 g/kilo de peso corporal. De acuerdo con la invención, la dosis, por ejemplo la dosis diaria, de GOS, por ejemplo por ración, puede estar en el margen desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,5 g/kilo de peso corporal, de preferencia desde aproximadamente 0,03 g hasta aproximadamente 0,3 g/kilo de peso corporal, con mayor preferencia desde aproximadamente 0,05 g hasta aproximadamente 0,2 g/kilo de peso corporal e incluso con mayor preferencia desde aproximadamente 0,06 g hasta aproximadamente 0,15 g/kilo de peso corporal. La dosis adecuada, por ejemplo la dosis diaria de la mezcla de FOS y GOS, por ejemplo por ración, puede ser por ejemplo aproximadamente 0,01 g hasta aproximadamente 1 g/kilo de peso corporal, de preferencia desde aproximadamente 0,03 g hasta aproximadamente 0,6 g/kilo de peso corporal, con mayor preferencia desde aproximadamente 0,05 g hasta aproximadamente 0,4 g/kilo de peso corporal, incluso con mayor preferencia desde aproximadamente 0,10 g hasta aproximadamente 0,3 g/kilo de peso corporal.

La dosificación adecuada, por ejemplo la dosificación diaria de la mezcla de FOS y GOS puede estar comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 g, de preferencia entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 g, con mayor preferencia entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 g, por ejemplo puede estar desde aproximadamente 20 g, de preferencia desde aproximadamente 15 g, con mayor preferencia desde aproximadamente 10 g e incluso con la mayor preferencia, desde aproximadamente 5 g.

La invención proporciona una composición en la cual, el ratio de pesos FOS / GOS es desde 0,5 hasta 2, con preferencia desde 0,6 hasta 1,5. El ratio de peso FOS / GOS puede ser aproximadamente 1.

La proporción relativa de los ingredientes activos de las composiciones de la invención variará considerablemente en función del tipo particular de la composición en cuestión, por ejemplo, si está en forma líquida o en forma sólida, o si se proporciona en forma nutritiva. Todas las proporciones indicadas y los márgenes de peso relativo descritos en la presente deben entenderse en consecuencia como que son solamente indicativos de una experiencia preferida o individualmente inventiva, y no limitan la invención en su aspecto más amplio.

De acuerdo con la invención, las composiciones de la invención pueden comprender además, fibras insolubles y/o solubles, como por ejemplo los polisacáridos distintos del almidón, por ejemplo la celulosa, la hemicelulosa, el almidón resistente, las gomas, la goma guar, la goma guar hidrolizada, por ejemplo la goma guar parcialmente hidrolizada, adquiribles por ejemplo como Benefibre® (de la firma Novartis Nutrition Corporation), la pectina, la goma arábica y mezclas de los mismos.

Las composiciones de la invención pueden comprender también ácidos grasos poliinsaturados, y en particular ácidos grasos cis-poliinsaturados, como por ejemplo, los ácidos grasos n-3 y/o n-6, por ejemplo el ácido alfa-linolénico (18:3) el ácido estearidónico, el ácido eicosapentaenoico (EPA) (20:5), el ácido docosapentaenoico (22:5) y el ácido docosahexaenoico (DHA) (22:6), el ácido linoleico (18:2), el ácido gamma linolénico (18:3), el ácido araquidónico (20:4), bien sea en forma libre o en forma de un aceite o una grasa, y mezclas de los mismos. De preferencia, puede emplearse una combinación de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.

Las composiciones de la invención pueden comprender también una fuente de nitrógeno, por ejemplo proteínas y/o aminoácidos, y/o una fuente de grasas, por ejemplo lípidos, y/o una fuente de hidratos de carbono. Las composiciones de la invención pueden también incluir vitaminas y/o minerales.

En otra versión de la invención, las composiciones de la invención pueden comprender también además oligosacáridos, por ejemplo la lactulosa, xilooligosacáridos (XOS), oligosacáridos de habas de soja (SOS), isomaltooligosacáridos (IMO), arabinogalactano (ABG), gentio-oligosacáridos, fructanos, goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG), y mezclas de los mismos, de preferencia XOS.

5 En otra versión de la invención, las composiciones de la invención consisten esencialmente de, o exclusivamente de, FOS y GOS como se describen en la presente.

10 En una versión de la invención, se proporciona una composición nutritiva o farmacéutica que comprende una mezcla de oligosacáridos que consisten en FOS y GOS como se ha descrito más arriba, por ejemplo una mezcla que consta de FOS de 2 a 7 unidades de monosacárido y GOS de 2 a 7 unidades de monosacárido.

15 Otros componentes de las composiciones de acuerdo con la invención, pueden incluir algunos compuestos bioactivos o extractos que ya son conocidos por ser beneficiosos para la salud especialmente, compuestos que tienen una influencia beneficiosa sobre el tracto gastrointestinal, como por ejemplo la glutamina / glutamato o precursores de los mismos.

20 Las composiciones de la invención pueden también contener una o más sustancias adicionales que inhiben la adhesión bacteriana a la pared epitelial del tracto gastrointestinal, incluyendo los mananos, los oligómeros del ácido galacturónico, de preferencia de origen natural. La composición de la invención puede combinarse con fármacos útiles para el tratamiento de la colitis ulcerativa, como por ejemplo la mesalamina, la sulfasalazina, los agentes 5-ASA, los corticosteroides, como por ejemplo los adrenal esteroides, la prednisona, la hidrocortisona o el budesonide; o fármacos empleados contra el dolor, la diarrea, y la infección o la IBS, como por ejemplo un agonista receptor de la serotonina-4, por ejemplo, el Zelnorm / ZelmacTM. Por ejemplo, la composición de la invención puede proporcionarse
25 en forma de una formulación farmacéutica combinada, o un de un kit para la administración por separado, secuencialmente o simultáneamente, conjuntamente con dichas medicinas como se ha descrito más arriba. Estas medicinas pueden formularse convenientemente junto con la composición de la invención en formas estándar de dosificación farmacéutica.

30 En una versión de la invención, las composiciones de la invención no comprenden una especie vegetal de la familia de las Ericacias, o un material derivado de la hoja del trigo.

En otra versión de la invención, las composiciones de la invención no comprenden rafinosa.

35 En un aspecto de la presente invención, las composiciones de acuerdo con la invención, pueden incorporarse fácilmente en formulaciones farmacéuticas o nutritivas, típicamente nutracéuticas, suplementos dietéticos, productos médicos o funcionales alimenticios o bebidas.

40 En otro aspecto de la invención, las composiciones de la invención pueden emplearse como medicamento. En consecuencia, las composiciones de la invención pueden ser administradas en forma farmacéutica como un suplemento dietético, de preferencia en combinación con por lo menos un soporte farmacéuticamente o nutritivamente aceptable.

45 Las composiciones de la invención en forma de medios dietéticos, por ejemplo suplementos, o formulaciones farmacéuticas, pueden consistir exclusivamente de las composiciones de la invención, y opcionalmente de soportes farmacéuticamente o nutritivamente aceptables.

50 Todavía en otro aspecto de la invención, se proporciona a un medicamento, por ejemplo, un producto clínico, una formulación nutritiva o farmacéutica, por ejemplo, un suplemento dietético, que comprende la composición de la invención. El medicamento, por ejemplo un producto clínico, una composición nutritiva o farmacéutica de la invención puede comprender opcionalmente soportes farmacéuticamente aceptables. Además, de acuerdo con la invención, se proporciona una preparación farmacéutica combinada para el empleo simultáneo, por separado, o secuencial, para el tratamiento o prevención de trastornos del tracto GI, por ejemplo, para mantener y/o restaurar la microflora intestinal, para la estimulación del crecimiento o multiplicación de bacterias intestinales beneficiosas y/o
55 para inhibir el crecimiento o multiplicación de bacterias intestinales no beneficiosas o patogénicas, para el tratamiento o prevención de la IBD, para prolongar los períodos de remisión o mejorar los síntomas o condiciones asociadas con este trastorno, como por ejemplo la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn y/o el cáncer de colon, para la represión o prolongación de los períodos de remisión en pacientes de IBD y en particular en pacientes de colitis. En otra versión de la invención, las composiciones de la invención, por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas combinadas pueden emplearse para la prevención o tratamiento de la IBS o de sus síndromes.
60

65 Como se emplea en la presente, la expresión "bacterias intestinales beneficiosas" se refiere a bacterias intestinales beneficiosas o potencialmente beneficiosas, como por ejemplo los lactobacilos y las bifidobacterias, y la expresión "bacterias intestinales no beneficiosas" se refiere a bacterias no beneficiosas o patogénicas, como por ejemplo los bacteroides, la clostridia, los coliformes, las bacterias reductoras de los sulfatos.

De acuerdo con la invención, la expresión "composiciones nutritivas" se refiere a formulaciones nutritivas y productos nutritivos, como por ejemplo los suplementos nutracéuticos, nutritivos o dietéticos, alimentos funcionales, bebidas, productos substitutivos de la comida, o aditivos alimenticios.

5 Estas composiciones nutritivas pueden ser nutricionalmente completas, es decir pueden incluir vitaminas, minerales, trazas de elementos así como también nitrógeno, hidratos de carbono y fuentes de ácidos grasos, de manera que pueden ser empleados como única fuente de nutrición, esencialmente todas las cantidades necesarias diariamente de vitaminas, minerales, hidratos de carbono, ácidos grasos, proteínas, y similares. En consecuencia, las composiciones de la invención pueden proporcionarse en forma de una composición nutritiva equilibrada, por ejemplo, una fórmula completa de dieta o una comida completa, por ejemplo, suministrada para la alimentación oral o por tubo.

Alternativamente, las composiciones de la invención pueden ser proporcionadas como parte de una comida, es decir un suplemento nutritivo o dietético, por ejemplo en forma de una bebida saludable.

15 Puede ser deseable proporcionar la composición de la invención en forma de una composición baja en calorías, por ejemplo, un substitutivo de la comida. En este caso, la composición nutritiva, por ejemplo, un substitutivo de la comida, es de preferencia bajo en grasa, es decir, menos de aproximadamente 10 g de grasa por 100 kcals, ó está substancialmente libre de grasas, es decir, menos de aproximadamente 2,5 g de grasa por 100 kcals. aportadas por la grasa, como por ejemplo, aproximadamente 2 g de grasa por 100 kcals, basado sobre el contenido calórico total de la composición. Adecuadamente, una ración individual de una composición nutritiva baja en calorías, por ejemplo un substitutivo de comida, tendrá un valor calórico inferior a aproximadamente 1000 kcals, y de preferencia entre aproximadamente 200 kcals y aproximadamente 500 kcals.

25 La composición nutritiva adecuada, baja en calorías, puede incluir una bebida sin alcohol, como por ejemplo, un jugo, un batido o una bebida a base de soja, o estar dispersada en alimentos de cualquier clase, como por ejemplo barras lácteas, sopas, cereales, por ejemplo cereales de desayuno, muesli, golosinas, tabs (lengüetas), galletas, bizcochos, crackers, como por ejemplo, crackers de arroz, y productos lácteos, como por ejemplo, batidos de leche, bebidas de yogur, yogures y bebidas de frutas.

30 Alternativamente, las composiciones de la invención pueden ser proporcionadas como composiciones altas en calorías, por ejemplo un suplemento dietético alto en calorías, o un substitutivo de una comida, por ejemplo con un valor calórico mayor de aproximadamente 400 kcal, de preferencia más de aproximadamente 600 kcals, y con mayor preferencia más de aproximadamente 800 kcals.

35 De acuerdo con la invención, la composición de la invención, por ejemplo, las composiciones altas en calorías, pueden ser ricas en proteínas, por ejemplo pueden contener más de aproximadamente "1 en%" de proteínas (es decir 1 g por 100 kcal), de preferencia más de aproximadamente 2 g de proteínas por 100 kcal, con mayor preferencia más de aproximadamente 4 g de proteínas por 100 kcal, por ejemplo puede contener desde aproximadamente 1 g de proteínas por 100 kcal hasta aproximadamente 15 g de proteínas por 100 kcal, de preferencia desde aproximadamente 2 g de proteínas por 100 kcal hasta aproximadamente 10 g de proteínas por 100 kcal, con mayor preferencia desde aproximadamente 3 g de proteínas por 100 kcal hasta aproximadamente 5 g de proteínas por 100 kcal, basado sobre el contenido calórico total de la composición.

45 Las composiciones de la invención, por ejemplo las composiciones altas en calorías, pueden contener grasas, por ejemplo más de aproximadamente 4 en%, de preferencia más de 5 en%, con mayor preferencia más de 6 en%, todavía con mayor preferencia más de 7 en%, y con la mayor preferencia más de 8 en%, basado sobre el contenido calórico total de la composición.

50 En una versión de la invención se proporciona una composición que comprende por ejemplo por 100 ml desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 g de FOS, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 g de GOS, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20 g de proteínas, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 g de hidratos de carbono, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 20 g de grasas, así como también minerales y vitaminas, con mayor preferencia aproximadamente 1,25 g de FOS, aproximadamente 1,25 g de GOS, aproximadamente 9 g de proteínas, aproximadamente 22 g de hidratos de carbono y aproximadamente 9 g de grasas, así como también minerales y vitaminas. Esta composición puede ser una fórmula dietética completa. Esta composición, por ejemplo, una fórmula dietética completa, puede ser una composición lista-para-el-consumo.

60 Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente aditivos alimenticios convencionales, como por ejemplo cualesquiera agentes emulsionantes, estabilizantes, edulcorantes, saborizantes, colorantes, conservantes, agentes quelantes, agentes osmóticos, tampones o agentes para el ajuste del pH, acidificantes, espesantes, texturizantes, etc.

65 Formatos de productos adecuados de acuerdo con la presente invención, incluyen una solución, una composición-lista-para-el-consumo, por ejemplo composiciones-listas-para-beber, bebidas instantáneas, comestibles líquidos,

como bebidas sin alcohol, jugos, bebidas deportivas, bebidas lácteas, batidos lácteos, bebidas de yogur o sopa. En otra versión de la invención, las composiciones de la presente invención pueden fabricarse y venderse en forma de un concentrado, un polvo, o granulados, por ejemplo granulados efervescentes, los cuales se diluyen con agua u otro líquido, por ejemplo leche o un jugo de frutas, para proporcionar una composición-lista-para-el-consumo, por ejemplo composiciones-listas-para-beber o bebidas instantáneas.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el empleo de composiciones de la invención como aditivos alimenticios.

Composiciones farmacéuticas, por ejemplo un producto clínico, y composiciones nutritivas de la invención, por ejemplo suplementos dietéticos, pueden ser proporcionados en forma de un gel blando, bolsitas, polvos, jarabes, suspensiones líquidas, emulsiones y soluciones en formas de dosificación conveniente. En cápsulas blandas, los ingredientes activos se disuelven de preferencia o se suspenden en líquidos adecuados, como por ejemplo aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos. Opcionalmente pueden añadirse estabilizantes.

Las formas farmacéuticas orales o suplementos dietéticos pueden estar preparados mediante procedimientos de composición convencional ya conocidos en la técnica farmacéutica, es decir, mediante el mezclado de las sustancias activas juntamente con soportes sólidos o líquidos comestibles farmacéuticamente aceptables y/o excipientes, por ejemplo cargas como por ejemplo la celulosa, la lactosa, la sacarosa, el manitol, el sorbitol y los fosfatos de calcio y aglutinantes, como por ejemplo el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa y/o la polivinilpirrolidona (PVP). Aditivos opcionales incluyen los lubricantes y acondicionadores de flujo, por ejemplo el ácido silícico, el dióxido de silicio, el talco, el ácido esteárico, los estearatos de magnesio / calcio, el polietilenglicol (PEG), diluyentes, agentes de disgregación, por ejemplo el almidón, el carboximetil almidón, el PVP reticulado, el agar, el ácido alginico y los alginatos, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes de fusión. Pueden añadirse colorantes o pigmentos al revestimiento de los comprimidos o grageas, por ejemplo, para fines de identificación o para indicar diferentes dosis del ingrediente activo.

La composición de la invención puede tener cualquier forma adecuada para la administración humana, y en particular para la administración en cualquier parte del tracto gastrointestinal. La administración entérica de las composiciones de la invención, y de preferencia la administración oral, y la administración a través de un tubo o catéter, están todas cubiertas por la presente invención.

La cantidad y el régimen de dosificación de las composiciones de la invención que han de administrarse se determina a la luz de varios importantes factores incluyendo, la finalidad de la administración, la edad, el sexo, y el peso corporal del sujeto individual y de la gravedad de los síntomas del sujeto.

Las composiciones de la invención pueden administrarse bajo la supervisión de un especialista médico o pueden ser autoadministradas.

Las composiciones de la invención, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas o nutritivas, por ejemplo, las composiciones que incorporan un alimento o una bebida de acuerdo con la invención, pueden ser consumidas con seguridad por cualquiera, y son especialmente recomendadas para mamíferos, tales como los humanos, por ejemplo adultos que padecen diarreas y/o estreñimiento, o enfermedades, condiciones y síntomas relacionados con la IBD, en particular la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, o el cáncer de colon o la IBS o sus síntomas. Las composiciones de la invención, como por ejemplo los suplementos nutritivos, están particularmente recomendados para los mamíferos, como por ejemplo los humanos, por ejemplo los adultos, con riesgo de diarreas, estreñimiento u otros trastornos intestinales crónicos como se han descrito más arriba, por ejemplo personas mal nutridas, hospitalizadas, y pacientes de atención a largo plazo, y/o pacientes con colitis ulcerativa en remisión. Las composiciones de la invención son particularmente adecuadas para las personas mal nutridas y/o las personas mayores.

En una versión de la invención, la invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de trastornos GI, como por ejemplo enfermedades, condiciones y síntomas relacionados con un trastorno intestinal crónico, por ejemplo la IBD, en particular la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, el cáncer de colon o la IBS o sus síndromes, como se ha descrito más arriba, en un mamífero incluyendo los humanos, en necesidad de dicho tratamiento, el cual comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con la invención. Como se emplea en la presente, la expresión "una cantidad efectiva" se refiere a una cantidad efectiva para lograr un efecto terapéutico deseado, como por ejemplo para un tratamiento o prevención de diarrea, estreñimiento o enfermedades, condiciones y síntomas relacionados con la IBD, en particular la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, el cáncer de colon o condiciones y síntomas relacionados con la IBS como se ha descrito más arriba.

En otra versión de la invención, las composiciones de acuerdo con la invención pueden emplearse en la preparación de un medicamento o formulación nutritiva para la prevención o tratamiento de enfermedades, condiciones y síntomas relacionados con un trastorno intestinal crónico, por ejemplo la IBD, en particular la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, el cáncer de colon, o para la prevención o tratamiento de la IBS ó sus síntomas como se ha

descrito más arriba, en mamíferos, incluyendo los seres humanos, o para el tratamiento o prevención de trastornos del tránsito gastrointestinal (GI), como por ejemplo la diarrea o el estreñimiento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el mantenimiento y/o la restauración de la flora intestinal, por ejemplo la microflora intestinal, para la alteración de la población bacteriana intestinal hacia una composición más saludable, en particular para la estimulación del crecimiento y/o metabolismo de las bacterias intestinales beneficiosas, por ejemplo las bifidobacterias y/o los lactobacilos, y/o la inhibición del crecimiento y/o metabolismo de bacterias intestinales no beneficiosas o patogénicas, por ejemplo los bacteroides, la clostridia, los coliformes y/o las bacterias reductoras de los sulfatos.

Todavía en otro aspecto de la invención, se proporciona un método para la prevención o tratamiento de una infección por bacterias intestinales patogénicas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de trastornos, condiciones y síntomas relacionados con un trastorno intestinal crónico, por ejemplo la IBD, en particular la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, el cáncer de colon, o para prolongar los períodos de remisión en los pacientes de IBD, en particular en los pacientes de colitis ulcerativa.

Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de trastornos del tránsito gastrointestinal (GI), como por ejemplo la diarrea o el estreñimiento.

La invención proporciona además un método para la prevención o tratamiento de la IBS ó de sus síndromes como se ha descrito más arriba en los mamíferos, incluyendo los humanos.

En función de la forma de aplicación de las composiciones de la invención, es decir, como dieta de fórmula completa, por ejemplo, como comida completa, o como parte de una comida, aditivo alimenticio, bebida, bolsita, comprimido o cápsula, las composiciones de la invención pueden ser ingeridas desde una toma diaria hasta cinco o seis veces tomas al día. Para los pacientes que emplean las composiciones de la invención como un suplemento de una dieta normal, la dosis diaria puede ser de 1 ó 2 tomas por día. Para los pacientes que reciben composiciones de la invención pueden ser recomendadas hasta seis tomas por día como su ingesta nutritiva entera. Las composiciones de la invención pueden ingerirse sin restricción respecto a la hora del día, por ejemplo juntamente con las comidas principales.

Las composiciones de la invención pueden administrarse bajo la supervisión de un especialista médico o pueden ser autoadministradas.

Óptimamente, las composiciones de la invención, por ejemplo, los suplementos dietéticos, se consumen por lo menos una vez a la semana o una vez al día sobre una base regular durante la duración del cuidado y tratamiento del paciente, por ejemplo, hasta un normal funcionamiento del intestino por semana (por ejemplo 3 a 10) y se registran heces normales (por ejemplo sólidas), y/o hasta que la diarrea o el estreñimiento disminuyen o desaparecen y/o ningún malestar abdominal, dolor, flatulencia, hinchazón, es experimentado ya por el paciente y/o no se excreta en las heces, sangre o moco excesivo .

En otra versión, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de las composiciones de la invención, en donde dicho procedimiento, comprende la mezcla íntima de los componentes de la composición de la invención. Dichos procedimientos son ya bien conocidos por una persona experta en la técnica.

La utilidad de todas las composiciones de la presente invención puede ser observada en ensayos clínicos estándar en, por ejemplo, las indicaciones descritas más arriba, por ejemplo, empleando dosificaciones de FOS y GOS en el margen de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1 g/kilo de peso corporal/día, de preferencia desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,5 g/kilo de peso corporal/día, o empleando dosificaciones de FOS y GOS en el margen desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 g ó más hasta aproximadamente 30 g por toma, para un mamífero, por ejemplo un adulto, y en modelos animales estándar. El efecto de las composiciones de la invención para el mantenimiento y/o restauración de la flora intestinal, por ejemplo, para la prevención y tratamiento de la IBD y enfermedades o síntomas relacionados, puede monitorizarse mediante cualquiera de los métodos ya conocidos por una persona experta en la técnica, por ejemplo, el análisis del contenido del colon, análisis de biopsias, por ejemplo de la región sigmoidea / rectal. Puede compararse la población microbiana de individuos sanos con la de aquellos que sufren, por ejemplo, de colitis ulcerativa, y las diferencias en las poblaciones bacterianas del colon pueden ser detectadas, por ejemplo, mediante la hibridación in situ de la fluorescencia (FISH) y/o la desnaturalización por electroforesis del gradiente de gel (DGGE), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el análisis de la secuencia 16S rADN. El FISH es un cultivo empleando una técnica molecular independiente que emplea sondas de oligonucleótidos 16S rARN, marcadas con colorantes fluorescentes (ver tabla 1). El método FISH permite la visualización y la localización de células bacterianas enteras in situ en muestras del medio ambiente. Debe tenerse en cuenta que dicho método ya es fácilmente conocido por una persona experta en la técnica.

Tabla 1. Sondas de oligonucleótidos empleados para la caracterización de la microflora intestinal empleando el método FISH

Sonda	Secuencia	Género seleccionado	Temperatura
Bac 303	5'-CCAATGTGGGGGACCTT-3'	Bacteroides spp.	45 °C
Bif 164	5'-CATCCGGCATTACCACCC-3'	Bifidobacterium spp.	50 °C
Erec 482	5'-CGGUACCUGACUAAGAAGC-3'	Grupo del Clostridium coccoides-Eubacterium rectale	50 °C
Chis 150	5'-AAAGGAAGAUUAUACCGCAUA-3'	Grupo del Clostridium histolyticum	50 °C
Ec 1531	5'-CACCGTAGTGCCTCGTCATCA-3'	E. coli	37 °C
Lab 158	5'-GGTATTAGCA(T/C)CTGTTTCCA-3'	Lactobacillus/Enterococcus spp.	45 °C
Srb 687	5'-TACGGATTCTACTCT-3'	Desulfovibrio spp.	48 °C

Una prueba clínica con humanos se efectúa como sigue:

5 Se efectúa un estudio randomizado doble ciego y se comparan las composiciones de la invención, por ejemplo empleando dosificaciones de FOS en el margen de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1 g/kilo de peso corporal/día, de preferencia desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,5 g/kilo de peso corporal/día, con mayor preferencia, desde aproximadamente 0,1 ó 0,15 hasta aproximadamente 0,2 g/kilo de peso corporal/día y dosificaciones de GOS en el margen de 0,01 hasta aproximadamente 1 g/kilo de peso corporal/día, de preferencia desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,5 g/kilo de peso corporal/día, con mayor preferencia desde aproximadamente 0,1 ó 0,15 hasta aproximadamente 0,2 g/kilo de peso corporal/día, con un suplemento nutritivo estándar, en pacientes con colitis ulcerativa con el objetivo de valoración del efecto sobre la función intestinal, la microflora fecal o la fermentación prebiótica colónica, en un tratamiento de un período de 12 meses. Se ensayaron 15 20 pacientes. Se evaluaron semanalmente los siguientes parámetros: frecuencia de las heces, presencia de sangre en las heces, exceso de producción de moco, consistencia de las heces, hinchazón, flatulencia, y dolor abdominal. La microflora fecal se caracterizó mediante el método FISH y el número de especies beneficiosas (por ejemplo, lactobacilos y bifidobacterias), se comparó con el número de géneros asociados con el estado enfermo (por ejemplo, la clostridia, el bacteroides y las bacterias reductoras de sulfato). Se determinó también la concentración de ácidos grasos de cadena corta (ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido láctico y ácido valérico) en las muestras fecales. Se efectuó el estudio de los extractos de ADN fecal total, empleando el método de la PCR y el DGGE.

La invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes ejemplos:

25 Ejemplo 1: estudio in vitro del potencial prebiótico de varios oligosacáridos y mezclas de los mismos.

El fructooligosacárido (FOS), empleado como control positivo es el Actilight 950P®, de la firma Beghin-Meiji Industries, Francia (con un contenido del 92 % de oligosacáridos).

30 El galactooligosacárido (GOS) es el Elixor® de la firma FCDF, Holanda (con un contenido del 58 % de oligosacáridos, 23 % de lactosa, 19 % de glucosa).

35 El xilooligosacárido (XOS) es el Xylo-oligo 95P®, de la firma Suntory Limited, Japón con un contenido de un 91 % de oligosacáridos).

El sojaoligosacárido (SOS) es el Soybean Oligosaccharides Syrup de la firma Soya Oligo Japan Inc., Japón (con un contenido del 23 % de oligosacáridos, el 21 % de sacarosa, y el 31 % de otros sacáridos).

40 El arabinogalactano (ABG) es el Clear Trac AG-99®, de la firma Larex Inc., USA (con un contenido del 95 % de fibras solubles).

45 La goma de acacia (AG), también llamada goma arábica, es el Fibregum®, de la firma Colloides Naturels International, Francia (con un contenido del 85 % de fibras solubles).

El germen de trigo (WG) es el Biogerm PB1® de la firma Multiforsa, Suiza (con un contenido del 32 % de oligosacáridos, 30 % de proteína, 12 % de fibras, 7 % de grasa).

50 El isomaltoligosacárido (IMO) es el ISOmalto 900® de la firma Showa Sangyo Co, Japón (con un contenido del 89 % de oligosacáridos).

1. Método

55 Se determinó el potencial prebiótico del FOS, GOS, XOS, SOS, ABG, AG, WG, e IMO empleando in vitro cultivos fecales en lotes. De manera similar se investigó in vitro el potencial prebiótico de mezclas de oligosacáridos, a saber FOS + GOS, AG + FOS, FOS + XOS, XOS + GOS y AG + GOS, en ratios iguales. El FOS se empleó como control positivo respecto al cual se comparó la naturaleza prebiótica de los hidratos de carbono del ensayo. Los cultivos

fecales en lotes empleando el (los) compuesto(s) del ensayo como únicas fuentes hidratos de carbono fueron conducidos empleando los inóculos fecales de 6 adultos sanos, los cuales estaban libres de enfermedades metabólicas y gastrointestinales conocidas (por ejemplo, la diabetes, la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, las úlceras pépticas, la IBS, la gastroenteritis y el cáncer). Las muestras se recogieron in situ, se mantuvieron en una cámara anaeróbica y se emplearon dentro de un máximo de 5 minutos después de la recogida. Se preparó una dilución 1:10 en tampón de fosfato anaeróbico 0,1M (pH 7,4), y las muestras se homogeneizaron en un homogeneizador durante dos minutos.

(a) Cultivos en lotes

Se mantuvieron 135 ml de medio quimioestático estéril, en condiciones anaeróbicas (gaseado continuo con N₂ exento de O₂) a 37°C en recipientes agitados. El pH del cultivo se mantuvo a 6,7. A continuación se añadieron las fuentes de hidratos de carbono, 1% en peso/volumen. Cada recipiente se inoculó con 15 ml de una suspensión fecal humana fresca (10% p/v) preparada en una solución salina anaeróbica tamponada con fosfato. Los cultivos se mantuvieron en un lote durante 24 horas.

(b) Valoración bacteriana

Se tomaron muestras del cultivo en lotes a las 0, 5, 10 y 24 horas de crecimiento. Se empleó la hibridación fluorescente in situ (FISH) para bacteriología, con las bacterias totales, Bacteroides spp., Bifidobacterium spp., el subgrupo Clostridium perfringens/hystolyticum, y los Lactobacilli efectuándose el contaje empleando un grupo de sondas de ADN marcadas específicamente con fluorescencia, seleccionando el 16 rARN (ver tabla 1).

2. Resultados

Los resultados presentados y discutidos en la presente, son los resultados combinados para 6 ciclos de cada diferente prebiótico potencial.

Los FOS + GOS se fermentaron selectivamente y en alto grado, mediante bifidobacterias después de 10 y 24 horas de fermentación. El aumento fue en ambos casos mayor que durante la fermentación de los FOS ó los GOS individualmente. El número de bacteroides disminuyó ligeramente. La combinación dió por resultado uno de los aumentos más grandes de todos los substratos del ensayo en lactobacilos durante las primeras 10 horas de fermentación. El aumento no se mantuvo después de 24 horas, pero los contajes quedaron por encima de los niveles iniciales. Aunque la clostridia mostró un pequeño incremento a las 10 horas, los contajes cayeron después de 24 horas por debajo de los niveles iniciales. Una muy pequeña disminución de los contajes de los bacteroides se observó después de las 24 horas. Los FOS + GOS se utilizaron rápidamente mediante bifidobacterias y lactobacilos y los contajes aumentaron mucho más que los FOS ó los GOS individualmente. Este aumento relativamente grande en lactobacilos después de 10 horas de fermentación es muy importante, puesto que los prebióticos se fermentan habitualmente mediante las bifidobacterias, mientras que los lactobacilos causan tan sólo un pequeño cambio, si es que producen alguno. Parece que la combinación aumenta sinérgicamente los contajes de las bacterias beneficiosas.

3. Discusión

Los resultados mostraron claramente que los oligosacáridos son fermentados mucho más selectivamente mediante las bacterias beneficiosas, principalmente las bifidobacterias y los lactobacilos que con las fibras solubles ensayadas en este ensayo.

La combinación de FOS y GOS actúa sinérgicamente y potencia sorprendentemente las bifidobacterias y los lactobacilos a valores más altos que cuando estos oligosacáridos se ensayan individualmente. Las bacterias menos beneficiosas parecen que no son influenciadas por la combinación hacia una reducción de los números, sino que más bien aumentan ligeramente, si se comparan con ambos oligosacáridos ensayados por separado. Son prebióticos especialmente buenos debido a su propiedad de potenciar selectivamente el crecimiento. La combinación de FOS y GOS mostró claramente entre todos los ingredientes y combinaciones ensayadas, el mejor ranking prebiótico durante todo el período de fermentación.

Ejemplo 2 : Composición nutritiva: para 100 g

FOS	1 g
GOS	1 g
Goma guar hidrolizada ⁽¹⁾	0,2 g
Glutamina	1 g
Acido eicosapentaenoico (EPA)	0,43 g
Acido docosahexaenoico (DHA)	0,28 g

⁽¹⁾ Benefiber®, de la firma Novartis Nutrition Corporation

ES 2 449 016 T3

Ejemplo 3: composición nutritiva por 100 g:

La composición está en forma de un polvo, la dosificación diaria (42 g) debe ser disuelta en aproximadamente 200 ml de agua fría antes del consumo.

	Vivinal® GOS 10 ⁽²⁾	42,38 g
	Actilight 95OP FOS ⁽³⁾	12,62 g
	leche desnatada en polvo	21,49 g
10	leche entera en polvo	9,52 g
	aroma de cacao	6,55 g
	aceite de MCT	1,07 g
	sabor de chocolate	0,71 g
	sabor de caramelo	0,19 g
15	edulcorante sacarina sódica	0,07 g
	vainillina fina	0,03 g

⁽²⁾ de la firma Borculo Domo Ingredients (Holanda),
 con un contenido aproximadamente del 28% en peso de GOS
⁽³⁾ de la firma Beghin-Meiji Industries (Francia), con un
 contenido aproximadamente de un 92% en peso de FOS

Ejemplo 4: suplemento dietético listo-para-beber, por 100 ml (100 kcal)

25	FOS ⁽⁴⁾	1,25 g
	GOS ⁽⁵⁾	1,25 g
	Proteína	9 g
	Hidratos de carbono	21,4
30	Sacarosa	5 g
	Lactosa	0,7 g
	Grasas	8,7 g
	FA saturados	0,81 g
	FA monoinsaturados	4,84 g
35	FA poliinsaturados	2,54 g
	Vitamina A	80 µg
	Vitamina D	1 µg
	Vitamina E	1 mg
	Vitamina C	6 mg
40	Vitamina K	7 µg
	Vitamina B1	0,14 mg
	Vitamina B2	0,16 mg
	Vitamina B6	0,2 mg
	Vitamina B 12	0,14 µg
45	Biotina	7,5 µg
	Acido fólico	20 µg
	Niacina	1,8 mg
	Acido pantoténico	0,6 mg
	Sodio	60 mg
50	Potasio	160 mg
	Calcio	190 mg
	Magnesio	30 mg
	Fósforo	90 mg
	Cloruro	70 mg
55	Hierro	1,5 mg
	Zinc	1,5 mg
	Cobre	200 µg
	Molibdeno	8 µg
	Manganeso	0,3 mg
60	Cromo	10 µg
	Selenio	6 µg
	Fluoruro	150 µg
	Yoduro	15 µg

⁽⁴⁾ de Vivinal GOS de la firma Borculo Domo Ingredients (Holanda)

⁽⁵⁾ de Raftilose P95 de la firma Orafti (Bélgica).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición nutritiva o farmacéutica que comprende fructooligosacáridos (FOS) y galacto-oligosacáridos (GOS), en donde el ratio de pesos FOS : GOS es desde 0,5 hasta 2, y en donde la cantidad de la mezcla de FOS y GOS está comprendida entre el 0,05 y el 40 % en peso, basado sobre el peso total de la composición.
- 10 2. Las composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los FOS contienen hasta un 95 % en peso de oligofructosa compuesta de cadenas con un grado de polimerización que oscila desde 2 hasta 7, y los GOS contienen hasta un 95% en peso de oligogalactosa compuesta de cadenas con un grado de polimerización que oscila desde 2 hasta 7.
- 15 3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual es una composición alta en calorías.
- 20 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual comprende más de 1 g de proteína por 100 kcal., basado en el contenido calórico total de la composición.
- 25 5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual es una dieta de fórmula completa.
- 30 6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, la cual comprende por 100 ml: desde 1 hasta 3 g de FOS, desde 1 hasta 3 g de GOS, desde 2 hasta 20 g de proteínas, desde 1 hasta 30 g de hidratos de carbono, desde 0,5 hasta 20 g de grasas, así como también minerales y vitaminas.
- 35 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, la cual comprende por 100 ml: 1,25 g de FOS, 1,25 g de GOS, 9 g de proteínas, 22 g de hidratos de carbono y 9 g de grasas.
- 40 8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, la cual es una composición lista-para-el-consumo.
- 45 9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para emplear como un medicamento.
- 50 10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además, glutamina.
- 55 11. Empleo de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de un medicamento o una composición nutritiva para el tratamiento o prevención de trastornos gastrointestinales, como por ejemplo la diarrea y el estreñimiento.
12. Empleo de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de un medicamento o composición nutritiva para el mantenimiento y/o restauración de la flora intestinal.
13. Empleo de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de un medicamento o composición nutritiva para la prevención o tratamiento de la enfermedad del intestino inflamatorio, en particular la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, y/o para prevenir el cáncer de colon.
14. Empleo de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de un medicamento o composición nutritiva para la estimulación del crecimiento de las bifidobacterias y/o los lactobacilos y/o la inhibición del crecimiento de por lo menos uno del grupo de los bacteroides, clostridia, coliformes, bacterias reductoras de los sulfatos.
15. Empleo de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de un medicamento o composición nutritiva para la prevención o tratamiento de una infección por bacterias intestinales patogénicas.