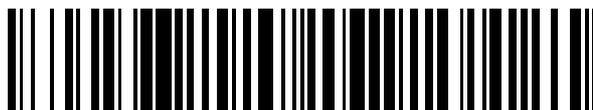


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 128**

51 Int. Cl.:

A23L 1/30 (2006.01)

A23L 1/308 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2006 E 10181362 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2258219**

54 Título: **Nutrición con lípidos y sacáridos no digeribles**

30 Prioridad:

27.04.2005 EP 05103432

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

26.08.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SPEELMANS, GELSKE;
ALLES, MARTINE SANDRA y
KNOL, JAN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 488 128 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

Nutrición con lípidos y sacáridos no digeribles

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

[0001] La invención se refiere a una composición nutricional líquida para mejorar la función de la barrera intestinal que comprende lípidos con cadenas de acilo graso de cadena corta y sacáridos no digeribles fermentables.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La barrera intestinal forra el tracto gastrointestinal y separa la parte luminal externa del cuerpo de la parte sistémica interna del cuerpo.

15

Protege el cuerpo de la entrada de agresores luminales, tales como antígenos, toxinas y patógenos. La barrera intestinal comprende el epitelio intestinal, un monoestrato continuo de células epiteliales columnares, los enterocitos, sellados juntos por complejos de proteína, tales como las uniones estrechas. Una función de barrera intestinal tenue se encuentra en bebés, donde el intestino no ha madurado aún lo suficiente.

20

La barrera intestinal es interrumpida también en la gente desnutrida, pacientes en ayunas debido a cirugía y pacientes de cuidados intensivos.

25

[0003] Los ácidos grasos de cadena corta estimulan la maduración de la barrera intestinal y el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal sirviendo como una fuente de energía para los enterocitos, estimulando la diferenciación de los enterocitos y aumentando la producción de mucosidad.

30

[0004] Por lo tanto, existe una necesidad continua para una composición nutricional que proporcione suficientes ácidos grasos de cadena corta a lo largo del tracto gastrointestinal. Tales composiciones pueden ser ventajosamente usadas por bebés y pacientes con una función intestinal perjudicada.

35

[0005] WO 02/039978 describe un suplemento para ser enteralmente administrado para mantener o restaurar la barrera intestinal del enfermo de manera crónica o crucial o de la gente con desnutrición. Dicho suplemento, en forma de una solución, contiene a) entre 15 y 70 g de glutamina y/o de precursores de glutamina, b) al menos dos representantes del grupo de sustancias que actúan como antioxidantes, y c) ácidos grasos de cadena corta y/o precursores de ácidos grasos de cadena corta en una cantidad de 0,5 a 10 g.

40

[0006] WO 2004/112509 describe una composición para inducir un modelo de maduración de barrera intestinal similar al observado con lactancia y capaz de mejorar la maduración de la barrera intestinal, por ejemplo durante tensión neonatal, en particular, una fórmula infantil que contiene una combinación de ingredientes específicos diseñada para proporcionar un efecto sinérgico a lo largo de todo el tracto gastrointestinal en la función de barrera.

45 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

50

[0007] Productos nutricionales actualmente disponibles proporcionan ácidos grasos de cadena corta insuficientemente durante todo el tracto gastrointestinal. Particularmente, la ingestión de composiciones nutricionales típicamente produce concentraciones locales altas de ácidos grasos de cadena corta, mientras que en otras partes del tracto gastrointestinal se encuentran concentraciones bajas de ácidos grasos de cadena corta. Los presentes inventores han reconocido esta falta de formulaciones nutricionales actuales.

55

[0008] La invención es descrita mejor en la reivindicación 1. La presente composición asegura una disponibilidad suficiente de ácidos grasos de cadena corta en el estómago, duodeno, yeyuno, íleon, parte proximal del colon y parte distal del colon, es decir, sobre la longitud completa del tracto gastrointestinal.

60

[0009] Después de la ingestión por parte de un animal monogástrico (p. ej. un humano), las cadenas de acilo graso de cadena corta son liberadas de los lípidos presentes por lipasas en el estómago, duodeno, yeyuno e íleon proximal.

65

Con la liberación de las cadenas de acilo graso de cadena corta, los ácidos grasos de cadena corta se proporcionan en la parte superior del tracto gastrointestinal. Estos ácidos grasos no obstante son absorbidos, por ejemplo por enterocitos que forran el tracto intestinal y, por lo tanto, no disponibles en las partes inferiores del tracto gastrointestinal. La fermentación del sacárido no digerible y, en particular, la fermentación de una combinación de dos

oligosacáridos no digeribles diferentes conlleva la producción de ácidos grasos de cadena corta a lo largo del íleon distal y de la parte distal y proximal del colon.

5 [0010] Por lo tanto, la presente composición proporciona los efectos beneficiosos de los ácidos grasos de cadena corta, en particular mejorando la función de la barrera intestinal, inhibiendo el crecimiento de patógenos gastrointestinales y/o regulando contracciones musculares intestinales a lo largo de la longitud entera del tracto gastrointestinal.

10 [0011] La presente composición resultó ser particularmente útil para seres humanos con una función dañada o en desarrollo de la barrera gastrointestinal (p. ej. pacientes de hospital y niños). En un aspecto, la presente composición es por lo tanto proporcionada como una composición nutricional adecuada para estos sujetos.

15 Cuando se proporciona como una composición nutricional, la fracción de grasa en esta preferiblemente también contiene además cadenas de acilo graso crítico para un buen producto nutricional, es decir, ácido α -linolénico (ALA) y ácido linoleico (LA)

[0012] Además se ha descubierto que la presente composición incluso se puede mejorar además combinando lípidos con cadenas de acilo graso de cadena corta, sacárido indigerible y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA), preferiblemente proporcionados por aceite vegetal.

20 Los PUFA estimulan la formación de unión impermeable y así refuerzan la superficie del epitelio que está regenerándose y madurando como resultado de la presente composición de lípido y de sacárido.

Por lo tanto, la adición de LC-PUFA estimula sinérgicamente el refuerzo de la barrera.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0013] La presente invención proporciona la reivindicación 1.

30 [0014] En otro aspecto la presente invención proporciona un método en un sujeto humano para la prevención y/o tratamiento de la alergia, hipersensibilidad alimentaria, dermatitis atópica, asma, eczema, infecciones gastrointestinales, diarrea, inflamación intestinal, calambres intestinales, cólicos, estreñimiento, translocación bacteriana, bacteriemia y/o sepsis, dicho método comprende la administración de la presente composición al sujeto humano.

35 Ácidos grasos de cadena corta y cadenas de acilo graso de cadena corta.

[0015] El término "ácidos grasos de cadena corta" como se usa en la presente invención se refiere a ácidos carboxílicos alifáticos con una cadena de hidrocarburo con entre uno y seis átomos de carbono.

El término "cadena de acilo graso de cadena corta" como se usa en la presente invención se refiere a un ácido graso de cadena corta enlazado por un enlace estérico.

40 En una forma de realización preferida, el ácido graso de cadena corta son ácidos grasos de cadena recta con dos (ácido acético o ácido etanoico), tres (ácido propiónico o ácido n-propanoico), cuatro (ácido butírico o ácido n-butanóico), cinco (ácido valérico o ácido n-pentanoico) o seis (ácido caproico o ácido n-hexanoico) átomos de carbono.

45 Lípidos que comprenden cadenas de acilo graso corto

[0016] Preferiblemente la presente composición comprende lípido que comprende una o varias cadenas de acilo graso de cadena corta con entre dos y seis átomos de carbono.

50 En una forma de realización preferida las cadenas de acilo graso de cadena corta como se usan en la presente composición son de cadena recta, más preferiblemente de cadena recta e incluso numeradas.

De la forma más preferible la presente composición comprende las cadenas de acilo graso de cadena corta que comprende dos (ácido acético), cuatro (ácido butírico) y/o seis (ácido caproico) átomos de carbono.

55 Cuando se hace referencia a una cantidad cuantitativa de las cadenas de acilo graso de cadena corta, esta se refiere a la cantidad de todos los ácidos grasos de cadena corta ligados de éster con una longitud de cadena de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 átomos de carbono, preferiblemente a la cantidad de todo el éster ligado a ácidos grasos de cadena corta con una longitud de cadena de 2, 4 y 6 átomos de carbono.

[0017] Los lípidos que comprenden cadenas de acilo graso como preferiblemente se usa en la presente invención son preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, glicolípidos, fosfolípidos y lisofosfolípidos.

60 En una forma de realización preferida la presente composición contiene triglicéridos que comprenden cadenas de acilo graso de cadena corta y/o fosfolípidos que comprenden cadenas de acilo graso de cadena corta, más preferiblemente triglicéridos que comprenden cadenas de acilo graso de cadena corta.

65 El presente triglicérido preferiblemente tiene al menos una cadena de acilo graso de cadena corta, que está preferiblemente en la posición sn-3.

[0018] Los lípidos son degradados por lipasas linguales, gástricas, duodenales (es decir, pancreáticas) e intestinales pequeñas.

Por lo tanto, la administración de lípidos que comprende cadenas de acilo graso de cadena corta produce la liberación de ácidos grasos de cadena corta en el estómago, en el duodeno, en el yeyuno y en el ileon.

5 [0019] Basada en el peso total de cadenas de acilo graso, la presente composición preferiblemente comprende al menos 0,6 % en peso de cadenas de acilo graso de cadena corta, preferiblemente al menos 1,2 % en peso, más preferiblemente al menos 2,5 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 5 % en peso, de la forma más preferible al menos 10 % en peso basado en el peso de cadenas de acilo graso

10 totales.
En una forma de realización preferida, la presente composición tiene un % en peso de cadenas de acilo graso de cadena corta por debajo del 50 % en peso basado en el peso del total de cadenas de acilo graso, más preferiblemente por debajo del 25 % en peso.

15 [0020] Según una forma de realización preferida, la presente composición contiene entre el 0,3 y el 5 % en peso de ácido butírico basado en el peso del total de cadenas de acilo graso, preferiblemente entre el 0,5 y el 2,5 % en peso, incluso más preferiblemente entre el 0,75 y el 2 % en peso. La presente composición contiene preferiblemente tributirina (es decir, triglicérido con 3 cadenas de ácido butírico fijadas al esqueleto de glicerol a través de enlaces de éster)

20 [0021] La presente composición comprende al menos el 0,6 % en peso de cadenas de acilo graso de cadena corta basado en el peso en seco total de la composición, de la forma más preferible al menos un 1 % en peso. Preferiblemente, la cantidad de cadenas de acilo graso de cadena corta está por debajo del 30 % en peso, más preferible por debajo del 10 % en peso, incluso más preferiblemente por debajo del 5 % en peso basado en el peso en seco de la composición.

25 La dosis diaria de cadenas de acilo graso de cadena corta es preferiblemente de al menos 2,5 mg por kg de peso corporal, más preferiblemente de al menos 5 mg por kg de peso corporal, incluso más preferiblemente de al menos 10 mg por kg de peso corporal, de la forma más preferible de al menos 20 mg por kg de peso corporal.

30 Preferiblemente, la dosis diaria de cadenas de acilo graso de cadena corta está por debajo de 250 mg por kg de peso corporal, más preferible por debajo de 100 mg por kg de peso corporal.

[0022] Una fuente preferida de cadenas de acilo graso de cadena corta son lípidos obtenidos de leche de mamíferos no humanos, leche preferiblemente de vaca, leche de cabra, leche de oveja, leche de caballo, 35 leche de búfalo, leche de yac, leche de reno, leche de asno y leche de camello, particularmente leche de vaca y/o leche de cabra.

A veces se hace referencia al lípido de leche como grasa láctea o grasa de mantequilla.

40 En una forma de realización preferida, los lípidos que comprenden cadenas de acilo graso de cadena corta son químicamente sintetizados del glicerol y los ácidos grasos de cadena corta mediante enzimas tales como esterases.

Ejemplos son la triacetina y tributirina.

Una fuente preferida de triglicéridos que comprende ácidos grasos de cadena corta es Benefat® de Danisco.

Sacáridos fermentables no digeribles

45 [0023] La presente composición comprende sacáridos no digeribles fermentables (de ahora en adelante denominados "sacárido NDF") con un DP de 2 a 200.

50 El término "sacáridos no digeribles" en la presente invención se refiere a sacáridos que permanecen no asimilados en el tracto gastrointestinal y alcanzan el intestino grueso sin ser absorbidos, es decir, sacáridos que no se digieren en el tracto intestinal superior de un humano, preferiblemente un bebé humano, por ejemplo no digeridos por los ácidos o enzimas presentes en el tracto gastrointestinal humano.

Por ejemplo glucosa, fructosa, galactosa, sacarosa, lactosa, maltosa y maltodextrina son consideradas digeribles.

55 El término "fermentable" como se utiliza en este caso se refiere a la capacidad para experimentar descomposición de microorganismos, en la parte inferior del tracto gastrointestinal para moléculas más pequeñas, en particular para ácidos grasos de cadena corta y lactato.

La fermentabilidad de sacárido no digerible es preferiblemente determinada por el método descrito en Am. J. Clin. Nutr. 53,1418-1424 (1991).

60 Preferiblemente el presente sacárido NDF es fermentable por Lactobacilos y/o Bifidobacterias (ver Gibson and Roberfroid, J. Nutr. 125:1401-1412(1995).

El presente sacárido NDF es preferiblemente hidrosoluble.

Los sacáridos hidrosolubles son al menos un 50 % hidrosolubles, según un método descrito por L. Proski et al, J. Assoc. Anal. Chem 71: 1017-1023, 1988.

65 [0024] Preferiblemente al menos un 80 % en peso, más preferiblemente al menos un 95 % en peso, de la forma más preferible al menos un 98 % en peso del sacárido NDF tiene un grado de polimerización (DP) por

debajo de 100, más preferiblemente por debajo de 60, de la forma más preferible por debajo de 40.
El DP más bajo reduce ventajosamente la viscosidad y aumenta la fermentabilidad de los sacáridos no digeribles.

5 Preferiblemente al menos el 50 % en peso, preferiblemente al menos el 75 % en peso del sacárido NDF tiene un DP de 2-8.

[0025] El presente sacárido NDF es seleccionado del grupo que consiste en fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, galactanos y fructopolisacáridos, más preferiblemente un galactooligosacárido, incluso más preferiblemente un transgalactooligosacárido.

10

Diferentes sacáridos no digeribles fermentables

[0026] Según una forma de realización preferida, la presente composición contiene dos sacáridos NDF diferentes, es decir, el sacárido A no digerible y el sacárido B no digerible, de ahora en adelante denominados sacárido A y sacárido B, respectivamente.

15

La administración de mezclas de sacáridos de diferente tamaño, diferentes "clases" y/o "estructuras" sinérgicamente estimulan la formación de ácidos grasos de cadena corta, a lo largo del íleon distal y del colon distal y proximal, que ventajosamente influye en la salud.

El sacárido A y el sacárido B son sacáridos diferentes y tienen diferentes enlaces glicosídicos, grados de polimerización y/o composición monosacárida.

20

En cuanto a la fermentación de estos sacáridos no digeribles, se forman ácidos grasos de cadena corta mediante la microflora gastrointestinal.

[0027] Los términos sacárido A y sacárido B como se usan en la presente invención preferiblemente se refieren a mezclas de sacáridos no digeribles, antes que a sacáridos sustancialmente puros.

25

Esto es práctica común, debido a que el uso de sacáridos con, por ejemplo, una longitud de cadena es muy caro.

Cuando el sacárido A y/o B son mezclas de sacárido, los promedios de los parámetros respectivos se usan para definir la presente invención.

30

Por ejemplo si el sacárido A es una mezcla de sacáridos individuales 25 % en peso de Glu-Gal-Gal-Gal, 25 % en peso de Glu-Gal-Gal y 50 % en peso de Glu-Gal, la composición monosacárida media es de 64 % de Gal (galactosa) y 36 % de Glu (glucosa).

El grado medio de polimerización (DP) es $(0,25 \cdot 4 + 0,25 \cdot 3 + 0,5 \cdot 2 =) 2,75$.

35

Composición monosacárida

[0028] Preferiblemente al menos el 60 %, más preferiblemente al menos el 95 %, más preferiblemente al menos el 98 % de las unidades monosacáridas totales de sacárido A y B son monosacáridos seleccionados del grupo que consiste en monosacáridos de galactosa (gal), fructosa (fru) y glucosa (glu).

40

Según una forma de realización preferida de la presente invención, el porcentaje de al menos un tipo de monosacárido en el sacárido A es al menos 40 % mol superior al porcentaje del mismo tipo de monosacárido en el sacárido B, preferiblemente al menos 50 %, más preferiblemente al menos 75 %, incluso más preferiblemente al menos 90 %.

Una diversidad aumentada de monosacáridos estimula una formación aumentada y más gradual de ácidos grasos de cadena corta a lo largo del íleon distal, del colon distal y del proximal.

45

[0029] El porcentaje de un monosacárido en el sacárido puede simplemente ser calculado mediante la división de la cantidad de la unidad monosacárida respectiva (p. ej. glucosa) en el sacárido por la cantidad total de las unidades monosacáridas en ese sacárido y multiplicar este por 100.

50

Cuando el sacárido es una mezcla de sacárido, la aportación de cada sacárido individual en la mezcla de sacárido debe ser tomada en cuenta.

Estos porcentajes en una mezcla de sacárido pueden simplemente ser determinados hidrolizando completamente la mezcla y determinando el porcentaje para cada monosacárido.

55

[0030] Por ejemplo, en el caso donde el sacárido A es una mezcla de $\text{glu}-(\text{gal})_{n=2-7}$ con una composición monosacárida media del 20 % de glucosa y del 80 % de galactosa y el sacárido B es una mezcla de $\text{glu}-(\text{fru})_{n=2-7}$ y $(\text{fru})_{n=2-7}$ con una composición monosacárida media del 10 % de glucosa y del 90 % de fructosa, la diferencia en a) glucosa es del 10 %; b) fructosa es del 90 %; y c) galactosa del 80 %.

En este ejemplo la galactosa cumple el criterio que el porcentaje de al menos un monosacárido seleccionó del grupo que consiste en glucosa, fructosa y galactosa en el sacárido A es al menos un 40 % mayor que el porcentaje del mismo monosacárido en el sacárido B.

60

[0031] Preferiblemente el sacárido A contiene al menos un 40 % de galactosa, más preferiblemente al menos un 67 % de galactosa, más preferiblemente al menos un 75 % de galactosa.

65

Preferiblemente el sacárido B contiene al menos un 30 % de fructosa, más preferiblemente al menos un 67 % de fructosa, incluso más preferiblemente al menos un 80 % de fructosa.

Grado de polimerización

- [0032] Los sacáridos A y B tienen un grado de polimerización (DP) de 2 a 200.
Preferiblemente al menos un 80 % en peso, más preferiblemente al menos un 95 % en peso, de la forma más preferible al menos un 98 % en peso del peso acumulativo del sacárido de A y B tiene un grado de polimerización (DP) por debajo de 100, más preferiblemente por debajo de 60, de la forma más preferible por debajo de 40.
El DP más bajo reduce ventajosamente la viscosidad y aumenta la fermentabilidad de los sacáridos no digeribles.
- 5
- 10 Preferiblemente al menos un 50 % en peso, preferiblemente al menos un 75 % en peso del peso acumulativo de sacáridos A y B son sacáridos no digeribles con un DP de 2-8.
Usando una mezcla con un porcentaje de peso alto de sacáridos pequeños aumentará la fermentabilidad y el efecto de estimulación en la producción de ácido graso de cadena corta.
- 15 [0033] Según una forma de realización preferida de la presente invención, el DP del sacárido A es al menos 5 unidades monosacáridas inferior al grado de polimerización del sacárido B, preferiblemente al menos 10, incluso más preferiblemente al menos 15.
Incluir un sacárido con un grado aumentado de polimerización reduce la carga osmótica, lo cual es ventajoso para una nutrición infantil y mejora la estimulación de formación de ácido graso de cadena corta también a partes más distales del colon.
- 20
- [0034] Preferiblemente, el sacárido A tiene un DP de 2-15, más preferiblemente 2-8.
Preferiblemente el sacárido B tiene DP de 8-100.
Los sacáridos A y B con un diferente DP pueden tener la composición monosacárida igual o ligeramente diferente.
- 25
- Cuando los sacáridos A y B tienen diferente DP y una composición monosacárida más similar que la diferencia en el DP medio entre el sacárido A y el sacárido B es preferiblemente al menos 5, más preferiblemente al menos 10, incluso más preferiblemente al menos 15.
Preferiblemente, los sacáridos A y B tienen una composición monosacárida diferente (ver arriba) y un DP diferente.
- 30
- [0035] Por ejemplo, si el sacárido A es una mezcla de $\text{glu}-(\text{fru})_{m=2-7}$ y $(\text{fru})_{m=2-6}$ con un DP medio de 3,5 unidades monosacáridas y el sacárido B es $\text{glu}-(\text{fru})_{n=12-100}$ con un DP medio de 25 unidades monosacáridas; que la diferencia en el DP medio ($25-3,5 =$) 21,5.
- 35

Enlace glicosídico

- [0036] En una forma de realización preferida de la presente invención, el porcentaje de al menos un enlace glicosídico del sacárido A basado en enlaces glicosídicos totales del sacárido A es al menos un 40 % mayor que el porcentaje del mismo enlace glicosídico en el sacárido B, preferiblemente al menos un 50 %, incluso más preferiblemente al menos un 75 %.
El término "enlace glicosídico" como se usa en la presente invención se refiere a un enlace C-O-C formado entre los anillos de dos monosacáridos cíclicos por la eliminación de agua.
Una diversidad aumentada en enlaces glicosídicos estimula una formación aumentada y más gradual de ácidos grasos de cadena corta a lo largo del íleon distal y el colon distal y el proximal.
- 40
- 45
- [0037] Los enlaces glicosídicos difieren en que ellos de manera covalente enlazan átomos de carbono en las unidades monosacáridas en posiciones diferentemente numeradas, y/o que ellos forman enlaces α o β .
Ejemplos de diferentes enlaces glicosídicos que ocurren en sacáridos no digeribles son los enlaces $\beta(1,3)$, $\alpha(1,4)$, $\beta(2,1)$, $\alpha(1,2)$ y $\beta(1,4)$.
- 50
- [0038] Preferiblemente los enlaces glicosídicos en el sacárido A comprenden al menos un 40 % de enlaces glicosídicos $\beta(1,4)$ y /o $\beta(1,6)$, más preferiblemente al menos un 75 %.
Los enlaces glicosídicos en el sacárido B preferiblemente comprenden al menos un 40 % de enlaces glicosídicos $\beta(2,1)$, más preferiblemente al menos un 75 %.
- 55

Combinación de sacáridos

- [0039] En una forma de realización particularmente preferida, los presentes sacáridos A y B difieren en al menos dos aspectos seleccionados del grupo de enlace glicosídico, grado de polimerización y composición monosacárida.
Preferiblemente, los presentes sacáridos A y B difieren en el grado de polimerización y en un aspecto seleccionado del grupo de enlace glicosídico y composición monosacárida.
Más preferiblemente, los presentes sacáridos A y B difieren en el grado de polimerización y composición monosacárida.
- 60
- 65

De la forma más preferible los tres aspectos son diferentes.

Sacárido no digerible de concentración

5 [0040] La presente composición nutricional comprende al menos 60 mg de sacárido NDF con un DP de 2 a 200 por 100 ml de la presente composición líquida, preferiblemente al menos 150 mg por 100 ml, más preferiblemente al menos 250 mg por 100 ml, incluso más preferiblemente al menos 350 mg por 100 ml. Preferiblemente, la presente composición no contiene más de 15 g de sacárido NDF con un DP de 2 a 200 por 100 ml, más preferiblemente no más de 10 g por 100 ml, incluso más preferiblemente no más de 5 g por 100 ml, de la forma más preferible no más de 2 g por 100 ml.
10 El presente sacárido NDF es preferiblemente administrado en una dosis diaria de 0,1 a 30 g, más preferiblemente de 0,5 a 15 g, más preferiblemente de 3 a 10 g.

15 [0041] Preferiblemente la presente composición nutricional comprende al menos 6 mg de sacárido A por 100 ml, preferiblemente al menos 30 mg/100 ml, incluso más preferiblemente al menos 100 mg/100 ml, de la forma más preferible al menos 200 mg/100 ml. Preferiblemente la presente composición no contiene más de 10 g de sacárido A/100 ml, preferiblemente no más de 2 g/100 ml. La presente composición preferiblemente comprende al menos 6 mg de sacárido B por 100 ml, preferiblemente al menos 15 mg/100 ml, de la forma más preferible al menos 30 mg/100 ml. Preferiblemente la presente composición no contiene más de 10 g de sacárido B por 100 ml, preferiblemente no más de 5 g/100ml, más preferiblemente no más de 1 g/100 ml.

20 [0042] La proporción de peso entre sacárido A/sacárido B está preferiblemente entre 0,01 y 100, más preferiblemente entre 0,5 y 100, incluso más preferiblemente entre 4 y 100. Una proporción en peso alta es particularmente ventajosa cuando el sacárido A tiene un DP bajo y el sacárido B tiene un DP relativamente alto. Asegura un equilibrio óptimo entre osmolalidad y fermentabilidad.

25 [0043] El sacárido A y el sacárido B preferiblemente comprenden entre el 5 y 100 % en peso basado en el peso total de los sacáridos no digeribles en la presente composición, más preferiblemente del 50 al 100 % en peso.

Sacáridos preferidos

35 [0044] El sacárido no digerible A es preferiblemente un sacárido seleccionado del grupo que consiste en fructooligosacáridos, β -galactooligosacáridos, α -galactooligosacáridos y galactanos, preferiblemente β -galactooligosacáridos, α -galactooligosacáridos y galactanos. Según una forma de realización más preferida, el sacárido A es galactooligosacárido, más preferiblemente β -galactooligosacárido, incluso más preferiblemente transgalactooligosacárido (TOS). Preferiblemente el sacárido A comprende β -galactooligosacáridos con enlaces glicosídicos $\beta(1,4)$ y/o $\beta(1,6)$ y una glucosa terminal. TOS está por ejemplo disponible comercialmente bajo el nombre comercial Vivinal®GOS (Borculo Domo Ingredients, Zwolle, Países Bajos).

40 [0045] El sacárido no digerible B es preferiblemente un sacárido seleccionado del grupo que consiste en fructopolisacáridos y fructooligosacáridos, preferiblemente fructopolisacárido. Los términos fructopolisacáridos, polifruktosa, polifruktano y fructano son usados aquí de forma intercambiable y se refieren a polisacáridos que comprenden unidades de fructosa β -enlazadas, que son preferiblemente enlazadas por enlaces glicosídicos $\beta(2,1)$ y/o $\beta(2,6)$. Preferiblemente, el fructopolisacárido contiene una glucosa terminal enlazada $\beta(2,1)$ glicosídica. Preferiblemente, el fructopolisacárido contiene al menos 7 unidades de fructosa β -enlazadas. En otra forma de realización preferida la inulina se usa como sacárido B. La inulina es un tipo de fructopolisacárido donde al menos el 75 % de los enlaces glicosídicos son enlaces $\beta(2,1)$.
45 Típicamente, la inulina tiene una longitud de cadena media de entre 8 y 60 unidades monosacáridas. Un fructopolisacárido adecuado para usar en las composiciones está comercialmente disponible bajo el nombre comercial de Raftiline®HP® (Orafti).

50 [0046] En otra forma de realización preferida, el sacárido B es un fructooligosacárido. Un fructooligosacárido es un sacárido que comprende unidades de fructosa β -enlazadas, que son preferiblemente enlazadas por enlaces glicosídicos $\beta(2,1)$ y/o $\beta(2,6)$. El fructooligosacárido contiene preferiblemente una glucosa enlazada glicosídica $\beta(2,1)$ en el extremo reductor. Preferiblemente, el fructooligosacárido contiene de 2 a 6 unidades de fructosa β -enlazadas.

Una fuente adecuada de fructooligosacárido es Raftilose® (Orafti) o Actilight (Beghin-Meiji).

Ácidos grasos poliinsaturados

- 5 [0047] PUFA comprenden cadenas de acilo graso con 2 o más enlaces dobles en la cadena de acilo, tales como ácido linoleico (LA, un ácido graso n-6) y ácido α -linolénico (ALA un ácido graso n-3). PUFA, particularmente LA y ALA, son esenciales para sujetos con un tracto gastrointestinal inmaduro por cuestiones nutricionales, por ejemplo niños pequeños y determinados pacientes de hospital. Por lo tanto, la presente composición líquida preferiblemente comprende ALA y LA. Preferiblemente la presente composición contiene PUFA en unas cantidades suficientes y en una proporción equilibrada.
- 10 Por lo tanto, la composición comprende al menos 7 % en peso de PUFA basado en cadenas de acilo graso total, preferiblemente al menos 12 % en peso, más preferiblemente al menos 15 % en peso, de la forma más preferible al menos 20 % en peso basado en cadenas de acilo graso total. Preferiblemente la composición no contiene más del 80 % en peso de PUFA, preferiblemente no más del 50 % en peso basado en cadenas de acilo graso total.
- 15 [0048] Para proporcionar los requisitos nutricionales, la presente composición preferiblemente comprende de 0,2 a 2 g de LA por 100 ml, y de 0,03 a 0,5 g de ALA por 100 ml. La proporción de peso LA/ALA está preferiblemente entre 5 y 15. Preferiblemente, la proporción de peso entre los ácidos grasos n-6 y n-3 está entre 5 y 15.
- 20 [0049] Se descubrió que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) reducen la permeabilidad de las estructuras celulares impermeables y así ayudan a devolver la integridad de la barrera intestinal. LC-PUFA también estimulan la maduración de la barrera intestinal. LC-PUFA están en el cuerpo sintetizados de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), tales como ácido linoleico (LA, un ácido graso n-6) y ácido α -linolénico (ALA un ácido graso n-3), pero la conversión puede ser en un índice bajo, especialmente en bebés. La presente composición por lo tanto contiene ventajosamente lípidos con cadenas de acilo graso de cadena larga, es decir con una cadena de 20 y/o 22 átomos de carbono. Preferiblemente la presente composición contiene ácido eicosapentanoico (EPA, un ácido graso n-3), ácido docosahexaenoico (DHA, un ácido graso n-3) y/o ácido araquidónico (ARA, un ácido graso n-6), más preferiblemente ARA y DHA, incluso más preferiblemente ARA, DHA y EPA.
- 30 [0050] El contenido de LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono preferiblemente no excede el 15 % en peso, preferiblemente no excede el 10 % en peso, incluso más preferiblemente no excede el 5 % en peso del peso total de cadenas de acilo graso. Preferiblemente la presente composición comprende al menos un 0,1 % en peso, preferiblemente al menos un 0,25 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,5 % en peso, incluso más preferiblemente al menos un 0,75 % en peso LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono del peso total de cadenas de acilo graso. Por la misma razón, el contenido EPA preferiblemente no excede el 5 % en peso de la grasa total, más preferiblemente no excede el 1 % en peso, pero es preferiblemente al menos el 0,05 % en peso, más preferiblemente al menos 0,1 % en peso de la grasa total. El contenido DHA preferiblemente no excede el 5 % en peso, más preferiblemente no excede el 1 % en peso, pero es al menos el 0,1 % en peso de la grasa total.
- 35 [0051] Como ARA resultó ser particularmente eficaz en la reducción de la permeabilidad de la unión impermeable, la presente composición comprende cantidades relativamente altas, preferiblemente al menos 0,1 % en peso, incluso más preferiblemente al menos 0,25 % en peso, de la forma más preferible al menos 0,5 % en peso del peso total de cadenas de acilo graso. El contenido de ARA preferiblemente no excede el 5 % en peso, más preferiblemente no excede el 1 % en peso de la grasa total.
- 50 [0052] En la presente composición enteral que contiene ARA, se añaden ventajosamente EPA y DHA para equilibrar la acción de ARA, por ejemplo, reducen la acción proinflamatoria potencial de los metabolitos de ARA. El exceso de metabolitos de ARA puede causar inflamación. Por lo tanto, la presente composición preferiblemente comprende ARA, EPA y DHA, donde el peso medio de ARA/DHA está preferiblemente por encima de 0,25, preferiblemente por encima de 0,5, incluso más preferiblemente por encima de 1. La proporción está preferiblemente por debajo de 25. La proporción de peso de ARA/EPA está preferiblemente entre 1 y 100, más preferiblemente entre 5 y 20.
- 60 [0053] Si la presente composición se usa como una fórmula infantil (p. ej. un método para alimentar a un bebé, dicho método comprende la administración de la presente composición a un bebé), el contenido de LC-PUFA, particularmente los LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono, preferiblemente no excede el 3 % en
- 65

peso del contenido de grasa total puesto que se desea imitar la leche humana lo mejor posible.

Por la misma razón, el contenido LC-PUFA omega 3 preferiblemente no excede el 1 % en peso del contenido de grasa total; el contenido LC-PUFA omega 6 preferiblemente no excede el 2 % en peso del contenido de grasa total; el contenido de ARA (omega 6) está preferiblemente por debajo del 1 % en peso del contenido de grasa total; y/o la proporción en peso de EPA/DHA es preferiblemente 1 o inferior, más preferiblemente por debajo de 0,5.

[0054] Los LC-PUFA con 20 y 22 átomos de carbono se pueden proporcionar como ácidos grasos libres, en la forma de triglicérido, en la forma de fosfolípido o como una mezcla de uno de más del anterior.

La presente composición preferiblemente comprende al menos uno de ARA y DHA en forma de fosfolípido.

[0055] Para una reducción de permeabilidad óptima la presente composición tiene preferiblemente una cadena corta de proporción equilibrada y una cadena de acilo graso de cadena larga.

Por lo tanto, preferiblemente la proporción en peso del ácido butírico/DHA es de al menos 0,5, preferiblemente de al menos 1, incluso más preferiblemente de al menos 2, incluso más preferiblemente de al menos 4.

La proporción preferiblemente no excede 250.

Fuente de grasa

[0056] La presente composición es preferiblemente proporcionada en forma de una composición nutricional que es fácil de tragar y proporciona una nutrición equilibrada.

La presente composición preferiblemente comprende del 20 al 60 % de energía de grasa.

La presente composición más preferiblemente comprende del 30 al 60 % de energía de grasa, incluso más preferiblemente del 35 al 50 % de energía, de la forma más preferible del 39 al 50 % de energía. La presente composición comprende preferiblemente del 15 % al 45 % en peso de grasa basado en el peso en seco de la composición.

La composición preferiblemente comprende al menos 0,5 g de grasa /100 ml, preferiblemente al menos 1 g de grasa/100 ml, más preferiblemente al menos 2,5 g de grasa por 100 ml.

Preferiblemente, la composición no contiene más de 10 g de grasa/100 ml, más preferiblemente no más de 5 g de grasa por 100 ml.

La composición comprende al menos una fuente de aceite vegetal, que pretende proporcionar ácidos grasos poliinsaturados.

Preferiblemente, la composición comprende aceite de canola y/o aceite de girasol.

Otros componentes

[0057] La presente composición preferiblemente comprende carbohidrato digerible y proteína para proporcionar energía y/o para apoyar el crecimiento y/o el desarrollo del sujeto con necesidad de la composición.

Preferiblemente, el carbohidrato digerible es seleccionado del grupo que contiene maltodextrina, almidón, lactosa, maltosa, glucosa, fructosa y sacarosa.

Puesto que la lactosa es la fuente de carbohidrato más importante para bebés, la presente composición preferiblemente comprende al menos un 35 % en peso de lactosa basado en el peso del carbohidrato digerible total, más preferiblemente al menos un 50 % en peso, de la forma más preferible al menos un 75 % en peso. Preferiblemente, la composición comprende al menos 1 g de lactosa/100 ml, más preferiblemente al menos 2 g/100ml, incluso más preferiblemente al menos 5 g por 100 ml.

La presente composición preferiblemente comprende de 4 g a 18 g, más preferiblemente de 4 a 14 g de carbohidratos digeribles por 100 ml de composición.

La presente composición preferiblemente comprende de 25 a 85 % de energía de carbohidrato.

La presente composición más preferiblemente comprende del 25 al 75 % de energía de carbohidrato.

La presente composición de la forma más preferible comprende del 40 al 75 % de energía de carbohidrato.

% en. es la forma abreviada de porcentaje de energía y representa la cantidad relativa con la que contribuye cada constituyente al valor calórico total de la preparación.

El valor calórico se proporciona mediante carbohidratos digeribles, proteína y grasa.

[0058] La presente composición comprende del 4 al 20 % en., más preferiblemente del 5 al 16 % en., de la forma más preferible del 8 al 12 % en. de proteína.

Preferiblemente la presente composición comprende una proteína seleccionada del grupo que consiste en caseína, lactosuero, leche desnatada y proteína de soja.

La presente composición preferiblemente comprende de 0,7 g a 7 g, más preferiblemente de 0,7 g a 3,5 g de proteína por 100 ml de composición.

Preferiblemente, la composición comprende del 4 al 20 % en. de proteína, del 20 al 50 % en. de grasa, y del 25 al 85 % en. de carbohidratos.

Más preferiblemente, la composición comprende del 4 al 20 % en. de proteína, del 30 al 50 % en. de grasa, y del 25 al 75 % en. de carbohidratos.

[0059] Preferiblemente, la presente composición comprende selenio (Se).

El selenio mejora la función de la barrera intestinal y es por lo tanto ventajosamente añadido a la presente composición para mejorar la función de la barrera intestinal.

5 Preferiblemente la presente composición contiene al menos 30 ng, más preferiblemente al menos 70 ng, incluso más preferiblemente al menos 0,1 µg, de la forma más preferible al menos 0,15 µg de Se por g de peso en seco de la composición.

Preferiblemente, la composición comprende no más de 10 µg, más preferiblemente no más de 1 µg de Se por g de peso en seco de la composición.

10 Preferiblemente la presente composición comprende selenita sódica y/o selenometionina.

[0060] Preferiblemente, la presente composición comprende zinc (Zn).

El zinc protege la función de la barrera intestinal en presencia de patógenos y juega un papel importante en la proliferación de enterocito.

15 Por lo tanto, el zinc es ventajosamente añadido a la presente composición para mejorar la función de la barrera intestinal.

La presente composición contiene preferiblemente al menos 10 µg de zinc por g de peso en seco de la composición, más preferiblemente al menos 30 µg, de la forma más preferible al menos 50 µg de Zn.

20 Preferiblemente, la presente composición contiene menos de 0,3 mg, más preferiblemente no más de 0,2 mg zinc por g peso en seco de la presente composición.

Preferiblemente el zinc se añade a la composición en forma de sulfato de zinc, acetato de zinc, cloruro de zinc, lactato de zinc, citrato de zinc, gluconato de zinc y/u óxido de zinc.

Preferiblemente, la presente composición comprende vitamina A y/o su precursor β-caroteno.

25 Esta vitamina es esencial para el crecimiento, diferenciación y proliferación de la célula epitelial y es, por lo tanto, ventajosamente añadida a la presente composición para mejorar la función de la barrera intestinal.

Preferiblemente, al menos 4 µg de retinol equivalente (RE) por g de peso en seco de la composición, más preferiblemente están presentes al menos 6 µg de retinol equivalente (RE).

Preferiblemente la presente composición contiene menos de 20 µg de RE por g de peso en seco de la presente composición.

30

[0061] Las presentes composiciones preferiblemente comprenden minerales, oligoelementos y vitaminas, colina, taurina, carnitina, mioinositol y/o mezclas derivadas.

Preferiblemente la presente composición contiene taurina, que reprime el daño a enterocitos provocado por inflamación.

35 Así la taurina es ventajosamente añadida a la presente composición.

Preferiblemente la presente composición contiene al menos 3 mg, más preferiblemente al menos 6 mg, de la forma más preferible al menos 10 mg de taurina por 100 ml.

Composición líquida

40

[0062] Irregularidades intestinales (p. ej. heces duras, volumen de deposición insuficiente, diarrea) son un problema mayor en muchos bebés y sujetos enfermos que reciben alimentos líquidos.

Por lo tanto, la presente composición líquida preferiblemente tiene una osmolalidad entre 50 y 500 mOsm/kg, más preferiblemente entre 100 y 400 mOsm/kg.

45

[0063] Es también importante que la presente composición líquida 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 de 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 de entre 0,6 y 0,8 kcal/ml.

50

[0064] La presente composición líquida tiene una viscosidad de entre 1 y 100 mPa.s, preferiblemente de entre 1 y 60 mPa.s, más preferiblemente de entre 1 y 20 mPa.s, de la forma más preferible de entre 1 y 10 mPa.s. La viscosidad baja asegura una administración apropiada del líquido, por ejemplo un pasaje apropiado a través de la totalidad de una boquilla.

55

[0065] La presente composición es preferiblemente preparada por adición de una composición en polvo que comprende agua.

Normalmente la fórmula infantil se prepara de esa manera.

60 La presente invención así también se refiere a una composición en polvo envasada donde dicho envase dispone de instrucciones para mezclar el polvo con una cantidad adecuada de líquido, dando así como resultado una composición líquida con una viscosidad de entre 1 y 100 mPa.s. Esta viscosidad se asemeja cercanamente a la viscosidad de leche humana.

Además, una viscosidad baja produce un vaciado gástrico normal y una mejor toma de energía, lo cual es esencial para bebés que necesitan la energía para el crecimiento y desarrollo óptimos.

65

La viscosidad del presente líquido puede ser adecuadamente determinada usando un reómetro Physica

Rheometer MCR 300 (Physica Messtechnik GmbH, Ostfilden, Alemania) a velocidad de cizalladura de 95 s^{-1} a 20°C .

Aplicaciones

5 [0066] Se ha descubierto que la composición según la presente invención es particularmente útil, al igual que una nutrición infantil.

Por lo tanto la presente invención proporciona un método para proporcionar nutrición a un bebé humano, comprendiendo dicho método la administración de la presente composición líquida a un bebé.

10 [0067] El bebé tiene una edad entre 0 y 48 meses, más preferiblemente entre 0 y 36 meses, de la forma más preferible entre 11 y 36 meses, por ejemplo un niño.

15 [0068] Debido a que los ácidos grasos de cadena corta son una fuente de energía importante para enterocitos y estimulan la diferenciación de enterocitos, la presente composición puede ser ventajosamente usada para devolver, mantener y/o madurar la función de la barrera intestinal a lo largo de todo el tracto gastrointestinal en un humano.

La presente composición puede así adecuadamente ser usada para tratar y prevenir enfermedades donde una función de la barrera intestinal perjudicada juega un (importante) papel.

20 La presente composición líquida es especialmente adecuada para tratar y/o prevenir alergia, hipersensibilidad alimentaria, dermatitis atópica, eczema, infecciones gastrointestinales, diarrea y/o inflamación intestinal en bebés, administrando por vía oral la presente composición.

25 Dado que los ácidos grasos de cadena corta también juegan un papel importante en el comportamiento neuromuscular intestinal, la composición es especialmente adecuada para prevenir y/o tratar calambres, cólicos y/o estreñimiento.

La incidencia reducida de estas enfermedades se debe a la producción optimizada de ácido graso de cadena corta a lo largo de la longitud entera del tracto gastrointestinal.

30 [0069] Otros pacientes que sufren de una disminución de la función de la barrera intestinal pueden también ventajosamente usar la presente composición.

Por lo tanto, la presente composición puede también ser ventajosamente usada para tratar y/o prevenir diarrea, translocación bacteriana, bacteriemia, sepsis, desnutrición y/o inflamación intestinal.

35 La presente composición puede también ser adecuadamente usada por pacientes sometidos a cirugía, pacientes sometidos a terapia anticáncer y pacientes que sufren de heridas provocadas por calor, fricción, electricidad, radiación o productos químicos.

La presente composición es preferiblemente administrada por vía oral.

La composición es también particularmente adecuada para la administración a través de un tubo o a través de una pajita.

40 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1: Triglicéridos digeridos de cadena corta que inhiben bacterias patógenas en el intestino delgado.

45 [0070] Tributirina (Aldrich) fue incubada en una concentración de 33 mM a 37°C durante 90 minutos bajo condiciones anaeróbicas en el medio que representa el estómago (8,3 g/l de peptona bacteriológica, 3,1 g/l de NaCl, 0,11 g/l CaCl_2 , 1,1 g/l de KCl, 0,6 g/l de KH_2PO_4 , 1,0 g/l de glucosa, pH 3,0, 22,2 mg/l de pepsina, (de mucosa de estómago porcino; Sigma P-6887), y 22,2 mg/l de lipasa (Rhizopus F-AP15; Amano Pharmaceuticals)).

Como control se realizó una incubación sin tributirina.

50 Después de la incubación, se realizó una dilución décupla de esta suspensión en el medio que representa el intestino delgado (5,7 g/l de peptona bacteriológica, 1,25 g/l de NaCl, 0,055 g/l de CaCl_2 , 0,15 g/l de KCl, 0,68 g/l de KH_2PO_4 , 1,0 g/l de NaHCO_3 , 0,3 g/l de Na_2HPO_4 , 0,7 g/l de glucosa, pH 6,5, 20,3 g/l de pancreatina (pancreatina de cerdo; Sigma P-1750) y 5,5 g/l de bilis (bilis bovina; Sigma B-3883)).

55 [0071] Patógenos intestinales (oportunistas) fueron cultivados durante toda la noche en caldo BHI (Oxoid) y lavados y concentrados 3x en un medio intestinal pequeño.

A $t=0$ los pocillos de microtitulación llenos con el medio intestinal pequeño con o sin tributirina digerida fueron inoculados por triplicado con los patógenos (20 μl añadidos a 250 μl de medio).

En los puntos temporales 105 y 210 minutos fueron tomados 100 μl de muestras.

60 Series de dilución triple fueron hechas en PBS (Gibco) para cada patógeno y 5 μl de cada dilución fueron localizados por duplicado en una placa cuadrada BHI usando un modelo.

Las placas localizadas fueron secadas y anaeróbicamente incubadas durante 48 horas a 37°C .

Mediante la comparación de los resultados de la incubación con tributirina con aquellos del control sin tributirina se calculó el efecto inhibidor de porcentaje de tributirina hidrolizada.

65 Los resultados se muestran en la tabla 1.

El crecimiento de *Bifidobacteria* o de bacterias de ácido láctico no fue inhibido en presencia de 10 mM de

butirato (datos no mostrados).

Tabla 1: Porcentaje de inhibición por tributirina hidrolizada

Tensión	T=105 min	T=210 min
<i>Shigella flexneri</i> LMG10472	49,4	55,9
<i>Staphylococcus aureus</i> LMG10147	83,0	91,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i> LMG10273	0	29,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , aislamiento clínico	44,8	45,1
<i>Clostridium difficile</i> , aislamiento clínico	92,6	97,0
<i>Streptococcus agalactica</i> LMG14694	100	100
<i>Yersinia enterocolitica</i> LMG67899	0	50,4

5 [0072] Estos resultados demuestran que los triglicéridos de cadena corta en la digestión por lipasas ejercen un efecto bactericida o de crecimiento inhibitorio en algunos patógenos intestinales comunes en el intestino delgado.

Ejemplo 2: Los ácidos orgánicos formados en fermentación colónica inhiben el crecimiento de bacterias patógenas.

10

[0073] Las bacterias patógenas fueron cultivadas durante toda la noche en el Caldo de Soja Tríplica (Oxoid) a 37° C, e inoculados en el Caldo de Soja Tríplica (5 µl añadidos a 250 µl en pocillos de una placa de microtitulación) con pH 7.0, representando el pH del colon de bebés alimentados con una fórmula infantil estándar o pH 5.5, representando el pH del colon de bebés alimentados con una fórmula infantil suplementada con 0,4 g/l de galactooligosacáridos (de Vivinal Gos) y polifruktosa (raftilinHP) en una proporción de peso de 9/1 y que comprende concentraciones de ácidos orgánicos como se observa en heces de estos bebés.

15

Como control, no se adicionó ningún ácido orgánico.
El cultivo a 37° C fue monitoreado midiendo la turbidez (OD₆₀₀).

20

[0074] Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Se puede concluir que los cambios fisiológicos (es decir, una reducción del pH combinada con la presencia de ácidos orgánicos) inducidos en el colon por fermentación de sacáridos no digeribles inhibe el crecimiento de bacterias patógenas

25

El cultivo de *Bifidobacteria* y de bacterias de ácido láctico no fue inhibido (datos no mostrados).

Tabla 2: Inhibición de crecimiento mediante ácidos orgánicos y pH bajo

Tensión	Ningún ácido	pH 5.5	pH 7.0	ácidos orgánicos ^a	pH 5.5	pH 7.0
<i>Escherichia coli</i> ATCC35401	- ^b	0	---	---	---	---
<i>Salmonella typhimurium</i> LMG22714	-	0	---	---	---	---
<i>Pneumoniae Klebsiella</i> aislamiento clínico	-	0	---	---	0	---
<i>Staphylococcus aureus</i> LMG10147	-	0	---	---	---	---
<i>Enterococcus faecalis</i> LMG11396	0	0	---	---	---	---

a: ácidos orgánicos: 75 mM de acetato, 20 mM de propionato, 7,5 mm de butirato, 47,5 mM de lactato o 100 mm de acetato

b: 0: sin inhibición de crecimiento

-: inhibición de crecimiento débil (del 5 al 20 %) en comparación con pH 7.0 sin ácidos

---: inhibición de crecimiento media (del 20 al 60 %) en comparación con pH 7.0 sin ácidos

----: inhibición de crecimiento fuerte: (del 60 al 100 %) en comparación con pH 7.0 sin ácidos

30 [0075] De los resultados mostrados en el ejemplo 1 y 2 esto se puede concluir que en la administración oral de una composición que comprende triglicéridos de cadena corta y un sacárido no digerible, los ácidos grasos de cadena corta se liberan teniendo efectos antipatogénicos en el intestino delgado y en el colon.

Ejemplo 3: Liberación prolongada de ácidos grasos de cadena corta

35 [0076] Los microorganismos fueron obtenidos de heces frescas de bebés alimentados con biberón. El material fecal fresco de bebés de 1 a 4 meses mayor fue agrupado y puesto en el medio conservante durante 2 h.

40 [0077] Sustratos para fermentación fueron los siguientes prebióticos:

- 1 85 mg de TOS (de Vivinal GOS)
- 2 76,5 mg de TOS (de Vivinal GOS) y 8,5 mg de inulina (de raftilinHP) 9/1 (p de fibra/p de fibra)
- 3 85 mg de inulina (raftilin HP)
- 4 nada (vacío).

- 5 [0078] Medio de McBain & MacFarlane: Agua de peptona tamponada 3,0g/l, extracto de levadura 2,5 g/l. de mucina (bordes de cepillo) 0,8 g/l, triptona 3,0g/l, L-Cisteína-HCl 0,4 g/l, sales de bilis 0,05 g/l, $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ 2,6 g/l, $NaHCO_3$ 0,2 g/l, NaCl 4,5 g/l, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0,5 g/l, $CaCl_2$ 0,228 g/l, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 0,005 g/l. 500 ml de botellas Scott son llenadas con el medio y esterilizadas durante 15 minutos a 121° C.
- 10 [0079] Medio tamponado: $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ 2,6 g/l, $NaHCO_3$ 0,2 g/l, NaCl 4,5 g/l, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 0,5 g/l, $CaCl_2$ 0,228 g/l, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 0,005 g/l. Ajustar a pH 6.3 ± 0.1 con K_2HPO_4 o $NaHCO_3$. 500 ml de botellas Scott son llenadas con el medio y esterilizadas durante 15 minutos a 121° C.
- 15 [0080] Medio conservante: Peptona tamponada 20,0 g/l, L-Cisteína-HCl 0,5 g/l, trioglicolato de sodio 0,5 g/l, comprimido de resazurina 1 por litro, ajustar a pH 6.7 ± 0.1 con 1 M de NaOH o HCl. El medio se hierve en el microondas. 30 ml de botellas de suero son llenadas de 25 ml de medio y esterilizadas durante 15 minutos a 121° C.
- 20 [0081] Las heces frescas se mezclan con el medio de conservante y se pueden conservar en esta forma durante varias horas a 4° C.
- 25 [0082] Suspensión fecal: La solución conservada de heces fue centrifugada a 13,000 r.p.m. durante 15 minutos. El sobrenadante fue retirado y las heces fueron mezcladas con el medio McBain & Mac Farlane en una proporción en peso de 1:5.
- 30 [0083] 3,0 ml de la suspensión fecal fueron combinados con 85 mg de prebiótico o sin ninguna adición (vacío) en una botella y mezclados íntegramente. A t=0 una muestra fue retirada (0,5 ml). 2,5 ml de la suspensión resultante fueron portados en un tubo de diálisis en una botella de 60 ml llena de 60 ml del medio tamponado. La botella fue cerrada bien e incubada a 37° C. Se tomaron muestras del tubo de diálisis (0,2 ml) o del tampón de diálisis (1,0 ml) con una jeringa hipodérmica después de 3, 24 y 48 horas e inmediatamente se aplicó hielo para parar la fermentación.
- 35 [0084] Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) acético, propiónico y n-butírico fueron determinados de forma cuantitativa por un cromatógrafo de gas Varian 3800 (GC) (Varian Inc., Walnut Creek, E.E.U.U.) equipado con un detector de ionización de llama. 0,5 μ l de la muestra fueron inyectados a 80° C en la columna (Stabilwax, 15 x 0,53 mm, espesor de película 1,00 μ m, Restek Co., E.E.U.U.) usando helio como un gas portador (3,0 psi). Después de la inyección de la muestra, el horno fue calentado a 160° C a una velocidad de 16° C/min, seguido de calentamiento a 220° C a una velocidad de 20° C/min y finalmente mantenido a una temperatura de 220° C durante 1,5 minutos.
- 40 La temperatura del inyector y del detector fue de 200° C. El ácido 2-etilbutirato fue usado como un estándar interno. Los valores fueron corregidos para el vacío.
- 45 [0085] Los resultados se muestran en la Tabla 3. La Tabla 3 muestra que la fermentación de la mezcla de TOS/Inulina HP produce una cantidad significativamente más alta de SCFA por g de fibra que los componentes únicos.
- 50 [0086] La Tabla 4 muestra la cinética de formación SCFA. En las primeras 3 h la máxima cantidad de SCFA se forma con la mezcla de prebióticos. Una fermentación rápida al principio del colon es de importancia debido a los efectos antipatógenos.
- 55 [0087] La combinación de TOS/inulina HP también muestra una formación de SCFA más alta entre 24 y 48 h en comparación con los componentes únicos, indicando que en la parte distal del colon todavía se forma SCFA que tiene un efecto beneficioso en la permeabilidad del colon, integridad de barrera intestinal, formación mucosa y efectos antipatógenos.
- 60 [0088] La cantidad alta de ácidos grasos de cadena corta (Tabla 3) es indicativa para la provisión suficiente de ácidos grasos de cadena corta en las partes inferiores del tracto gastrointestinal. La cantidad aumentada de ácidos grasos de cadena corta en el intervalo de tiempo 24-48 es indicativo para una cantidad relativamente aumentada de ácidos grasos de cadena corta en las partes distales del tracto gastrointestinal inferior. Ambas medidas son indicativas para la idoneidad de combinar los oligosacáridos fermentables no digeribles con las presentes cadenas de acilo graso de cadena corta. Estos resultados son indicativos para los efectos beneficiosos de los oligosacáridos fermentables no digeribles, particularmente los galactooligosacáridos (TOS), y especialmente los oligosacáridos cortos y largos de combinación con una estructura diferente (TOS/Inulina HP).
- 65

Tabla 3: formación de SCFA en heces infantiles (mmol por g prebiótico) vacío corregido, después de 48 de fermentación *in vitro*

Prebióticos	SCFA (mmol/g prebiótico)			SCFA total
	acetato	propionato	butirato	
TOS	2,95	1,05	0,16	4,16
TOS/inulina HP	3,71	1,03	0,18	4,92
Inulina HP	1,60	0,29	1,03	2,92

5 **Tabla 4:** cinética de la formación total de SCFA en heces infantiles (mmol/g prebiótico) (vacío corregido)

Prebióticos	Intervalo de tiempo (horas)		
	0-3 hrs	3-24 hrs	24-48 hrs
TOS	0,23	3,85	0,13
TOS/inulina HP	0,40	4,49	0,24
Inulina HP	0,00	3,05	0,05

[0089] De los resultados mostrados en el ejemplo 1 y 2, se puede concluir que sobre administración oral de una composición que comprende triglicéridos de cadena corta y una mezcla de dos sacáridos no digeribles diferentes, se liberan ácidos grasos de cadena corta teniendo efectos antipatogénicos en el intestino delgado y en la parte proximal del colon y en la parte distal del colon.

Ejemplo 4:

Nutrición infantil

[0090] Una bebida que comprende 67 kcal por 100 ml y

- 1,9 g de proteína: (11,3 % en.; proteína de leche de vaca)
- 3,0 g de grasa: (40,3 % en.; 0,75 g de grasa láctea; 1,95 g de mezcla de aceite de girasol alto oleico/aceite de canola; 0,3 g de aceite de maíz)
- 8,11 g de carbohidratos digeribles: (48,4 % en.; 7,8 g de lactosa, 0,22 de glucosa; 0,01 de galactosa; 0,01 polisacáridos; 0,06 ácidos orgánicos)
- 0,8 g de fibra: (0,72 g de transgalactooligosacáridos (de Vivinal® GOS, Borculo Ingredients, Países Bajos); 0,08 g de inulina de cadena larga (de Raftilin HP, Orafti, Bélgica)).
- micronutrientes: 0,89 mg de zinc; 2,3 µg de Se; 65 µg-RE de vitamina A de los cuales 24,6 µg-RE de β-caroteno; 10 mg de colina
- osmolalidad: 355 osmol/kg
- viscosidad: 3 mPa.s

[0091] Cadena de acilo graso (ácido graso) composición en g por 100 g de cadenas de acilo graso:

C-4:0 (butírico)	0,87	C-6:0 (caproico)	0,50
C-8:0	0,37	C-10:0	0,75
C-12:0	0,99	C-14:0	2,86
C-16:0	11,69	C-16:1n7	0,77
C-17:0	0,01	C-18:0	4,36
C-18:1n9	46,81	C-18:2n6 (linoleico)	21,74
C-18:3n3 (? linolénico)	3,57	C-18:3n6	0,07
C-20:0	0,34	C-20:1n9	0,76
C-22:0	0,29	C-22:1n9	0,11
C-24:1n9	0,07		

REIVINDICACIONES

1. Composición líquida con una viscosidad entre 1 y 100 mPa.s que comprende
- 5 a. al menos una fuente de aceite vegetal;
 b. al menos 0,5 g de grasa por 100 ml;
 c. al menos 0,6 % en peso de cadenas de acilo graso de cadena corta basadas en cadenas de acilo graso
 10 totales;
 d. al menos 7 % en peso de cadenas de acilo graso poliinsaturado basado en cadenas de acilo graso totales;
 y
 e. al menos 60 mg de sacáridos no digeribles con un grado de polimerización de 2 a 200 por 100 ml
 seleccionados del grupo que consiste en fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, galactanos y
 fructopolisacáridos
- 15 para usar en un método para suministrar nutrición para un bebé, dicho método comprende administrar por vía
 oral la composición nutricional al bebé, donde el bebé tiene una edad entre 0 y 48 meses.
2. Composición para usar según la reivindicación 1, que comprende además ácido eicosapentanoico, ácido
 20 araquidónico y/o ácido docosahexaenoico.
3. Composición para usar según la reivindicación 2 que comprende al menos uno de ARA y DHA en forma de
 fosfolípido.
4. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende
 25 galactooligosacáridos.
5. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos 1
 g de lactosa por 100 ml de composición líquida.
- 30 6. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos 1
 g de grasa por 100 ml de composición líquida.
7. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende del 4 al 20
 35 % en. de proteína, del 30 al 50 % en. de grasa, y del 25 al 75 % en. de carbohidratos.
8. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos
 dos sacáridos no digeribles diferentes A y B, donde
- 40 a. el sacárido A no digerible tiene un grado de polimerización de 2 a 200;
 b. el sacárido B no digerible tiene un grado de polimerización de 2 a 200; y donde
- i) el porcentaje de al menos un tipo de monosacárido en el sacárido A es al menos un 40 % mol mayor que el
 porcentaje del mismo tipo de monosacárido en el sacárido B;
 ii) porcentaje de al menos un tipo de enlace glicosídico del sacárido A basado en enlaces glicosídicos totales
 45 del sacárido A es al menos 40% mayor que el porcentaje del mismo tipo de enlace glicosídico en el sacárido
 B; y/o
 iii) el grado de polimerización del sacárido A es al menos 5 unidades monosacáridas inferior al grado de
 polimerización del sacárido B.
- 50 9. Composición para usar según la reivindicación 8 donde el sacárido no digerible A es β -
 galactooligosacárido y el sacárido B es un sacárido no digerible seleccionado del grupo que consiste en
 fructopolisacáridos y fructooligosacáridos.
10. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende entre el 0,3
 55 y 5 % en peso de ácido butírico basado en el peso total de cadenas de acilo graso totales.
11. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición está
 en forma de una composición en polvo envasada donde dicho envase dispone de instrucciones para mezclar
 el polvo con una cantidad adecuada de líquido.
- 60 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para usar en un método para la prevención
 y/o tratamiento en un sujeto humano de alergia, hipersensibilidad alimentaria, dermatitis atópica, asma,
 eczema, infecciones gastrointestinales, diarrea, inflamación intestinal, calambres intestinales, cólicos,
 estreñimiento, translocación bacteriana, bacteriemia y/o sepsis, dicho método comprende administrar la
 65 composición al sujeto humano.