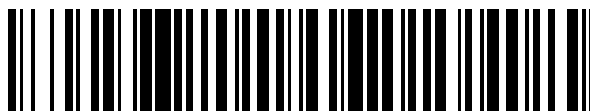


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 469**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7028 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A23L 1/308 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A23L 1/09 (2006.01)

A61K 35/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2008 E 08848466 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2217246**

54 Título: **Uso de oligosacáridos que contienen N-acetil-lactosamida para la maduración de las respuestas inmunes en neonatos**

30 Prioridad:

08.11.2007 EP 07120265

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

10.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FICHOT, MARIE-CLAIRE y
SPRENGER, NORBERT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 528 469 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

5 Uso de oligosacáridos que contienen N-acetil-lactosamida para la maduración de las respuestas inmunes en neonatos.

5 Sector de la invención

10 La presente invención, se refiere a la maduración de las respuestas inmunes en niños recién nacidos, mediante la educación del sistema inmune, con objeto de evitar respuestas inmunes inapropiadas. La invención, se define mediante las reivindicaciones anexas.

Antecedentes y trasfondo de la invención

15 Inmediatamente antes del nacimiento, el tracto gastrointestinal de un bebé, según se cree, es estéril. Durante el proceso normal del nacimiento, éste se enfrenta a bacterias procedentes del tracto digestivo, de la piel, y del entorno medioambiental de la madre, y entonces, empieza a ser colonizado. La microbiota fecal de un lactante sano, alimentado por el pecho, de una edad de 2 a 4 semanas, la cual puede tomarse como la macrobiótica óptima para este grupo de edad, se encuentra dominado por las especies de bifidobacterias, con algunas especies de lactobacilos, y unas cantidades menores de bacteroides, tales como las especies de *Bacteroides fragilis*, hasta la exclusión de patógenos potenciales, tales como los consistentes en las Clostridias. Después de la finalización del destete, a una edad de aproximadamente 2 años, se encuentra entonces establecido un modelo patrón de la microbiota del intestino (flora intestinal), la cual se asemeja al modelo patrón de la persona adulta.

25 Las etapas tempranas de la colonización, es una fase crítica de la adaptación al nuevo entorno medioambiental del intestino, el cual proporciona la mayor parte de los ligandos de los receptores de la inmunidad innata identificados, tales como los liposacáridos, en unas altas concentraciones. El reconocimiento de la inmunidad innata del intestino, debe por lo tanto regularse de una forma íntima, y educarse, durante este período, con objeto de evitar una estimulación inapropiada.

30 En los ratones, las células epiteliales intestinales, responden, dentro de un transcurso de tiempo de varias horas, a partir del nacimiento, a los compuestos bacterianos exógenos, tales como los consistentes en las endotoxinas, para adquirir tributos, tales como el consistente en la tolerancia a los receptores, para facilitar la subsiguiente colonización microbiana y el desarrollo de una homeostasis intestinal huésped – microbio, estable (véase, a dicho efecto, Lotz et al., 2006). Se hipotetiza con el hecho de que, acontecen, también, unos procesos postnatales similares, en los neonatos humanos. La disfunción de la infrarregulación de las reacciones proinflamatorias, la cual es necesaria, con objeto de permitir el que tenga lugar la colonización puede conducir al desarrollo de la inflamación entérica y a disturbios en el proceso de colonización. Esto, a su vez, podría conducir a una batalla de larga duración entre el huésped y los microbios, con unas consecuencias negativas para la salud a corto plazo, y también, presumiblemente, a largo plazo, de ambos tipos, localmente en el intestino, e incluso sistemáticamente.

40 Se ha sugerido ya, el hecho de que, esta colonización retardada o inapropiada, puede tener unas consecuencias específicas, en términos del desarrollo subsiguiente del lactante. Así por ejemplo, Fantuzzi et al, han propuesto el hecho consistente en que, la inflamación sistémica de grado leve, y la flora (microbiota) intestinal sub-óptima, pueden encontrarse implicadas en desarrollo posterior de la obesidad (véase, a dicho efecto, Fantuzzi G. "Adipose tissue, adipokines, and inflammation" -, Tejido de adiposa, adipocinas, e inflamación -, *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115 : 911 - 919).

50 En resumen, se manifiesta una evidencia cada vez mayor, la cual sugiere el hecho de que, el establecimiento de una flora intestinal apropiada, temprana, en la vida, puede ser un factor significativo, en el desarrollo subsiguiente de la salud. De una forma adicional, una flora o microbiota intestinal inapropiada, viene presumiblemente acompañada de una inflamación local en el intestino, y de una inflamación sistémica de bajo nivel, lo cual tiene sus propias consecuencias adversas, en la salud general.

55 La leche materna, se recomienda para todos los niños lactantes. De una forma adicional a los macronutrientes, la leche materna, según es conocido, contiene muchos nutrientes bioactivos, es decir, compuestos los cuales pueden categorizarse, en amplios términos, como proteínas, hidratos de carbono, o grasas, pero, los cuales, tienen una función específica con respecto a su valor específico, y por encima de éste. Una clase muy numerosa de tales tipos de nutrientes bioactivos, es la consistente en los oligosacáridos de la leche humana, un grupo de más de 100 oligosacáridos, el cual se encuentra en unas cantidades variables, en la leche humana, pero no en la misma cantidad o variedad, en la leche bovina, por ejemplo. El número y la función de estos varios oligosacáridos, se están todavía elucidando, si bien, no obstante, ciertos de entre éstos, se han asociado ya, por ejemplo, con la reducción de la capacidad de los patógenos, para adherirse a las células hepáticas huéspedes.

65 Así, por lo tanto, se sugirió la suplementación con oligosacáridos. Un sacárido que contiene galactosa, a saber, la lacto-N-neotetraosa, es la que se muestra en la patente internacional WO 98 / 43 495, y que, según se revela en

ésta, estimula la actividad metabólica de la bacteria *Bifidobacterium lactis*. Las composiciones nutricionales enterales las cuales contienen la lacto-N-neotetraosa, se sugieren así, de este modo, para alimentar a los bebés lactantes,, con objeto de inhibir las infecciones con *Bacteroides*, *Clostridium* y *E. coli*. Mediante la inhibición del crecimiento de estas bacterias, se supone que se proporciona, a los bebés lactantes, una resistencia contra la gastroenteritis.

Con objeto de mejorar el sistema inmune de los niños pequeños lactantes, se sugiere, en la patente internacional WO 2007 / 105 945, el hecho de administrar galactosa no digerible, soluble en agua, la cual contiene sacáridos, a sus madres durante el período del embarazo. Se reporta la suplementación con tales tipos de sacáridos, con objeto de incrementar el porcentaje de bifidobacterias y de lactobacilos, en la microflora del intestino de la mujer embarazada. Como resultado de ello, se mejora la inoculación del intestino del niño lactante, durante el nacimiento, y la colonización, después del nacimiento y la colonización, después del nacimiento, con lactobacilos y bifidobacterias.

Resumen de la invención

La invención, se define mediante las reivindicaciones anexas.

Los presentes inventores, han encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, la administración de oligosacáridos con estructuras de N-acetilacetosamina mono-, di-, y / o polivalentes enlazadas con lactosa, a un niño lactante neonato, es particularmente efectiva, en la educación del sistema inmune, estimulando la infra-regulación o regulación hacia abajo de las respuestas proinflamatorias no apropiadas, durante el establecimiento de la microbiota o flora intestinal en el período neonatal, con el resultado consistente en que, del mismo modo, pueden infra-regularse (regularse hacia abajo), las respuestas inmunes inapropiadas.

Correspondientemente en concordancia, se da a conocer el uso de un oligosacárido seleccionado de entre el grupo consistente en la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, la lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa, en la elaboración de un medicamento para niños pequeños (bebés) lactantes, o de una composición nutricional terapéutica para niños pequeños (bebés) lactantes, para la maduración de las respuestas inmunes de un niño pequeño lactante.

En uno de sus aspectos, la presente invención, proporciona el uso de un oligosacárido seleccionado de entre el grupo consistente en la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa en la elaboración de un medicamento para niños pequeños lactantes, o en la elaboración de una composición nutricional terapéutica, para niños pequeños lactantes, para modular el sistema inmune de un niño pequeño neonato, para estimular el desarrollo, en las primeras semanas de la vida del niño o bebé lactante, de una flora o microbiota intestinal beneficiosa, comparable con la que se encuentra en los niños pequeños lactantes alimentados dándoles el pecho, en donde, el medicamento o la composición nutricional terapéutica, se administra, al niño pequeño o bebé lactante, inmediatamente después del parto, y también después de éste, durante un transcurso de tiempo de por lo menos 2 meses.

En un aspecto adicional, la presente invención, proporciona el uso de un oligosacárido seleccionado de entre el grupo consistente en la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, la lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa, en la elaboración de un medicamento o de una composición nutricional terapéutica, para su administración a un niño pequeño o bebé lactante, para reducir el riesgo del desarrollo subsiguiente de una alergia, en el niño pequeño o bebé lactante, en donde, el medicamento o la composición nutricional terapéutica, se administra, al niño pequeño o bebé lactante, inmediatamente después del parto, y también después de éste, durante un transcurso de tiempo de por lo menos 2 meses.

Se da también a conocer, un procedimiento para la estimulación de la maduración de las respuestas inmunes, en un niño pequeño o bebé lactante, mediante la administración al niño pequeño o bebé lactante neonato, que se encuentre en necesidad de ello, una cantidad terapéutica de un oligosacárido, seleccionado de entre el grupo consistente la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, la lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa.

Se da también a conocer, de una forma adicional, un procedimiento para la estimulación del desarrollo, en las primeras semanas de vida de un niño pequeño o bebé lactante, de una microbiota o flora intestinal beneficiosa, comparable con la que se encuentra en los niños pequeños o bebés lactantes alimentados dándoles el pecho, mediante la administración al niño pequeño o bebé lactante neonato, que se encuentre en necesidad de ello, una cantidad terapéutica de un oligosacárido, seleccionado de entre el grupo consistente la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, la lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa.

Finalmente, se da a conocer un procedimiento para la reducción del riesgo de un desarrollo subsiguiente de una alergia, en un niño pequeño o bebé lactante neonato, que se encuentre en necesidad de ello, una cantidad terapéutica de un oligosacárido, seleccionado de entre el grupo consistente la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, la lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa.

Sin pretender ligarlo a ninguna teoría, los presentes inventores, los presentes inventores, creen que, los oligosacáridos con estructuras de N-acetilacetosamina mono-, di-, y / o polivalentes enlazadas con lactosa, en el lumen intestinal, pueden actuar como un "señuelo", para los factores inflamatorios, evitando que éstos se enlacen a sus ligandos naturales y, así, de este modo, aliviar las respuestas proinflamatorias. De la una forma específica, la galectina-3, es una proteína de enlace o unión al β -galactósido, soluble, involucrada en varias reacciones proinflamatorias, tales como la activación de los neutrófilos (como, por ejemplo, la proteína IL8 -[interleucina 8] -). Los neutrófilos, participan en la respuesta inmune innata, como un leucocito fagocítico mayor, recolectado y envidado hacia los sitios de infección. La galectina-3, puede liberarse, desde el epitelio intestinal, para activar el sistema inmune.

Estudios realizados con ratones faltos de galectina-3 (gal - / -), mostraron el hecho de que, el rol regulatorio de la galectina-3, para ajustar ambas respuestas, la respuesta adaptativa y la respuesta inmune a los patógenos (véase, a dicho efecto, Bernardes et al., 2006). Con una carga similar de patógenos, los ratones gal - / - (ratones faltos de galectina-3), mostraron una respuesta inflamatoria muy inferior, una menor infiltración de leucocitos en la lámina propia del intestino, y ninguna necrosis del intestino, si se compara con los controles del tipo salvaje. Así, de este modo, puede concluirse el hecho de que la ausencia de galectina-3, conduce a una respuesta inmune más suave.

Los glicanos los cuales terminan con la galactosa β -1,4 N-acetilglucosamina, tal como la consistente en la lacto-N-neotetraosa, enlaza a la galectina-3. Tal y como se ha mostrado anteriormente, arriba, para la galectina-9, los glicanos libres de enlace o unión a la galectina, pueden interferir con la unión de la galectina a los ligandos objetivizados como diana, modificando, con ello, la comportamiento de ligando objetivizado como diana (véase, a dicho efecto, Ohtsubo et al. 2005). Cuando más polimerizados se encuentran las unidades de N-acetil-lactosamina, más alta es la afinidad para la galectina-3 y más fuerte es la función de "señuelo".

De una forma adicional, los ratones gal 3 - / -, mostraban una mayor respuesta Th1, manifestada por una mayor producción de la IL 12 y de la IFN - γ mediante las células dendríticas (véase, a dicho efecto, Bernardes et al., 2006). Las células T helper, juegan un rol interpretativo local, en la inmunidad adaptativa. Las células Th1, son vitales para las respuestas inmunes mediatizadas por células, y las células Th2, estimulan la inmunidad humoral. Las respuestas Th1 y Th2, son contrarreguladoras, es decir que, la citocinas producidas por las células Th1, inhiben la función Th2 y viceversa. La respuesta inmune Th2-sesgada, ha mostrado ser crucial para el mantenimiento de un embarazo exitoso, y éste prevalece, también, en el nacimiento, y durante los primeros meses de la vida. La exposición postnatal a los antígenos microbianos, provoca, de una forma preferente, las respuestas Th1, las cuales, según se ha sugerido, compensan la producción polarizada de citocinas, en los neonatos. En el caso de respuestas Th1 tempranas insuficientes, se propaga adicionalmente la producción de citocinas del tipo Th-2 (IL - 4, IL - 5, e IL - 13), conduciendo a una producción de IgE, y por consiguiente, a una enfermedad alérgica. A esto le sigue el hecho consistente en que, la actividad de "señuelo" la cual se ha descrito anteriormente, arriba, ayuda, también, a predisponer al sistema inmune hacia la respuesta Th1, procediendo, con ello, a educar el sistema inmune y reduciendo el riesgo de desarrollo de la alergia temprana en la vida.

Descripción detallada de la invención

En esta especificación, los términos los cuales se facilitan abajo, a continuación, tienen los siguientes significados:

"Microbiota [- o flora -] intestinal beneficiosa comparable con la que se encuentra en los niños pequeños lactantes alimentados por el pecho", significa una microbiota o flora intestinal dominada por poblaciones apreciables de las especies de Bifidobacterias y Lactobacilos, hasta la exclusión de poblaciones apreciables especies tales como las consistentes en los Bacteroides, las Clostridias y los Estreptococos;

"Niño lactante neonato", significa un niño lactante, en los primeros dos meses de vida.

Todas las referencias y porcentajes, se refieren a porcentajes en peso, a menos de que se especifique de otro modo.

La presente invención, se refiere al uso de un oligosacárido seleccionado de entre el grupo consistente en la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, la lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso- lacto-N-octaosa, la para- lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa. Los oligosacáridos preferidos, son la lacto-N-tetraosa (LNT) y la lacto-N-neotetraosa (LNnT). La LNT y la LNnT, pueden sintetizarse químicamente, mediante la transferencia enzimática de las unidades de sacáridos, desde

las porciones donantes hacia las porciones receptoras, mediante la utilización de glicosiltransferasas, tal y como se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense U S nº 5. 288. 637. De una forma alternativa, la LNt y la LNnT, pueden prepararse mediante la conversión química de las cetohexosas (tal como, por ejemplo, la fructosa), bien ya sea libres, o bien ya sea enlazadas a un oligosacárido (tal como, por ejemplo, la lactosa), convirtiéndola en N-acetilhexosamina ó en una N-acetilhexosamina que contenga un oligosacárido, tal y como describe por parte de Wrodnigg, T.M.; Stutz, A.E. (1999) Angew. Chem. Int. Ed. 38: 827 - 828. La N-acetil-lactosamina producida de este modo, puede entonces transferirse a la lactosa, como una porción aceptora.

La composición nutricional terapéutica es, de una forma preferible, una fórmula para niños pequeños lactantes, la cual contiene un oligosacárido seleccionado de entre el grupo consistente en la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, la lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa, en una cantidad correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0,1 y 3g / 100g de composición, en base a materia seca.

Una fórmula para niños pequeños lactantes para su uso en concordancia con la presente invención, puede contener una fuente de proteínas, en una cantidad correspondiente a un valor de 2,0 g / 100 kcal, siendo la cantidad de dicha fuente de proteínas, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 1,8 g / 100 kcal, hasta los 2,0 g / 100 kcal. El tipo de proteína, no se cree que sea típico, para la presente invención, con la condición de que se cumpla con los requerimientos mínimos para el contenido de aminoácidos esenciales, y que se asegure de una forma satisfactoria el crecimiento, si bien, no obstante, se prefiere el hecho de que, un porcentaje de la proteína que se encuentre por encima de un valor del 50 %, sea suero láctico. Así, de este modo, pueden utilizarse las fuentes de proteína a base de suero láctico, caseína, y mezclas de entre éstos, así como también, las fuentes de proteínas a base de soja. Por lo que respecta a las proteínas de suero láctico, si éstas se encuentran concernidas, la fuente de proteínas, puede ser, o bien ya sea a base de suero láctico ácido, o bien ya sea a base de suero láctico dulce, o bien ya sea a base de mezclas de entre éstos, y ésta puede incluir al

Las proteínas, pueden ser proteínas intactas o pueden ser proteínas hidrolizadas, o bien una mezcla de proteínas intactas e hidrolizadas. Puede ser deseable el proceder a suministrar proteínas parcialmente hidrolizadas, (con un grado de hidrólisis correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 2 % y un 20 %), por ejemplo, para los niños pequeños lactantes los cuales se cree que corren un riesgo de padecer la alergia de la leche de vaca. En el caso en el que se requieran proteínas hidrolizadas, entonces, el proceso de hidrólisis, puede llevarse a cabo de la forma que se desee, y este proceso, es bien conocido en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, un hidrolizado de proteína de suero láctico, puede prepararse procediendo a hidrolizar de una forma enzimática, la fracción de suero láctico, en una etapa o en más etapas. Si la fracción de suero láctico utilizada como material de partida, de encuentra substancialmente exenta de lactosa, se encuentra entonces el hecho consistente en que, la proteína, sufre un bloqueo de lisina mucho menor, durante el proceso de hidrólisis. Esto posibilita el hecho de que pueda reducirse la extensión del bloqueo de la lisina, en un valor correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. un 15 %, en peso, de lisina total, hasta menos de un 10 %, en peso, de lisina; por ejemplo, un porcentaje de aprox. un 7 %, en peso, de lisina, el cual mejora, en gran forma, la calidad nutricional de la fuente de proteína.

La fórmula para niños pequeños lactantes, pueden contener una fuente de hidratos de carbono. Puede utilizarse, a dicho efecto, cualquier tipo de fuente de hidratos de carbono de los que se encuentran, de una forma convencional, en las fórmulas para niños pequeños, tales como los consistentes en la lactosa, la sacarosa, la maltodextrina, el almidón, y mezclas de entre estos, si bien, no obstante, la fuente de hidratos de carbono preferida, es la lactosa. De una forma preferible, las fuentes de hidratos de carbono, contribuyen en un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 35 % y un 65 %, del total de la energía, en la fórmula.

La fórmula para niños pequeños lactantes, puede contener una fuente de lípidos. La fuente de lípidos, puede cualquier lípido o grasa, el cual sea apropiado para su uso en las fórmulas para niños pequeños lactantes. De una forma preferible, las fuentes de grasa, incluyen a la oleína de palma, al aceite de girasol oleico superior (de alto contenido en ácido oleico), y al aceite de cártamo oleico superior (de alto contenido en ácido oleico). Los ácidos grasos esenciales, consistentes en el ácido linoleico y en el ácido α -linolénico, pueden también añadirse, como pequeñas cantidades de aceites que contengan unas cantidades altas de ácido araquidónico y de ácido docosahexaenoico, como aceites de pescado o como aceites microbiales (aceites microbianos). En total, el contenido de grasa, será, de una forma preferible, un contenido tal que contribuya a un porcentaje de la energía total, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 30 % a un 55 %, de la energía total de la fórmula. La fuente de grasa, de una forma preferible, tiene un factor de relación o cociente de los ácidos grasos n-6 con respecto a los ácidos grasos n-3, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. 5 : 1 hasta aprox. 15 : 1, tal como, por ejemplo, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. 8 : 1, hasta aprox. 10 : 1.

La fórmula para niños pequeños lactantes, puede también contener, así mismo, todas las vitaminas y minerales, los cuales, según se entiende, en la dieta diera, y en unas cantidades que sean nutricionalmente significativas. Se han establecido unos requerimientos mínimos para ciertas vitaminas y minerales. Los ejemplos de los minerales, de la vitaminas, y de otros nutrientes los cuales se pueden encontrar presentes, de una forma opcional, en la fórmula para niños pequeños lactantes, incluyen a la A, a la vitamina B1, a la vitamina B2, a la vitamina B6, a la vitamina B12, a la vitamina E, a la vitamina K, a la vitamina C, a la vitamina D, al ácido fólico, al inositol, a la niacina, a la biotina, al ácido pantoténico, a la colina, al calcio, al fósforo, al yodo, al hierro, al magnesio, al cobre, al zinc, al manganeso, al cloruro, al potasio, al sodio, al selenio, al cromo, al molibdeno, a la taurina, y a la L-carnitina. Los minerales, se añaden a la fórmula, de un modo usual, en la forma de sal. La presencia y las cantidades de los minerales específicos, y de otras vitaminas, podrá variar, en dependencia de la población de niños pequeños lactantes concernida.

En el caso en el que sea necesario, la fórmula para niños pequeños lactantes, puede contener emulsionantes y estabilizantes, tales como los consistentes en la lecitina de soja, los ésteres del ácido cítrico de los mono-glicéridos y de los diglicéridos.

La fórmula para niños pequeños lactantes, contiene, de una forma preferible, por lo menos un prebiótico, en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 0,3 % hasta un 10 %. Un prebiótico, es un ingrediente alimenticio no digerible, el cual afecta de una forma beneficiosa al huésped, procediendo a estimular, de una forma selectiva, el crecimiento y / o la actividad de una, o de un número limitado, de entre las bacterias del colon, estimulando así, de este modo, la salud del huésped. Tales tipos de ingredientes, no son digeribles, en el sentido de que, éstos no se descomponen en el estómago, o en el intestino delgado, y así, de este modo, pasan, de una forma intacta, al colon, en donde, éstos, se fermentan de una forma selectiva, mediante la bacterias beneficiosas. Los ejemplos de los prebióticos, incluyen a ciertos oligosacáridos, tales como los consistentes en los fructooligosacáridos (FOS) y en los galactooligosacáridos (GOS). Puede utilizarse una combinación de prebióticos, tales como la consistente en un porcentaje del 90 % de GOS, con un porcentaje del 10 % de fructooligosacáridos de cadena corta, tal como el producto comercializado en el mercado mediante el nombre registrado de Raftilose®, o con un porcentaje del 10 % de inulina, tal como el producto comercializado en el mercado mediante el nombre registrado de Raffiline®. Una combinación particularmente preferida de prebióticos, es la correspondiente a una mezcla consistente en un porcentaje del 70 % de fructo-oligosacáridos de cadena corta, y un porcentaje del 30 % de inulina.

La fórmula para niños pequeños lactantes, puede también comprender por lo menos una cepa bacteriana probiótica. Un probiótico, es una preparación de células microbianas o de componentes de células macrobióticas, con un efecto beneficioso en la salud o en el bienestar del huésped. Las cepas bacterianas probióticas apropiadas, incluyen a las cepas consistentes en la cepa de *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, comercialmente obtenible en el mercado, de procedencia de la firma Valio Oy de Finlandia, bajo la marca comercial de LGG, la cepa de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, la cepa de *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116, la cepa de *Lactobacillus reuteri* comercializada por la firma BioGaia A.B, bajo el nombre comercial de Reuteri, la cepa de *Streptococcus salivarius* DSM 13084, comercializada por la firma BLIS Technologies Limited de Nueva Zelanda, bajo la designación de K12, la cepa de *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446, comercializada, *inter alia*, por la firma Christian Hansen de Dinamarca, bajo el nombre comercial de Bb12, la cepa de *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999, comercializada en el Mercado por la firma Morinaga Milk Industry Co. Ltd. de Japón, con la marca registrada de BB536, la cepa de *Bifidobacterium breve* comercializada por la firma Danisco, bajo la marca comercial de Bb-03, la cepa de *Bifidobacterium breve*, comercializa en el mercado por la firma Morinaga, con el nombre comercial de M-16V, la cepa de *Bifidobacterium infantis* comercializada en el mercado por la firma Procter & Gamble Co. bajo el nombre comercial de Bifantis, y la cepa de *Bifidobacterium breve*, comercializada en el mercado por el Institut Rosell (Lallemand), con la marca comercial de R0070, en una cantidad comprendida dentro de unos márgenes situados entre 10e3 ufc / g y 10e12 ufc / g de materia en polvo, de una forma preferible, entre 10e7 ufc / g y 10e12 ufc / g de materia en polvo.

La fórmula para niños pequeños lactantes, puede obtener, de una forma opcional, sustancias las cuales pueden tener unos efectos beneficiosos, tales como las consistentes en la lactoferrina, los nucleótidos, o los nucleósidos.

La fórmula para niños pequeños lactantes, puede prepararse de cualquier modo que sea apropiado. Así, por ejemplo, éstas pueden prepararse procediendo a mezclar o batir, conjuntamente, la proteína, la fuente de hidratos de carbono, y la fuente de grasa, en las proporciones que sean apropiadas. En el caso en el que éstos se utilicen, los emulsionantes, pueden incluirse en este punto. Las vitaminas y los minerales, pueden añadirse en este punto, por éstos se añaden más tarde, de una forma usual, con objeto de evitar la degradación térmica. Cualesquiera vitaminas lipofílicas, emulsionantes, y por estilo, pueden disolverse en la fuente de grasa, previamente a proceder al batido o mezclado. El agua, de una forma preferible, agua la cual se ha sometido a osmosis inversa, puede entonces añadirse y mezclarse, con objeto de formar una mezcla líquida. La temperatura del agua es, de una forma conveniente, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes comprendidos entre los aprox. 50 °C y los aprox. 80 °C, con objeto de evitar la dispersión de los ingredientes. Con objeto de formare la mezcla líquida, pueden utilizarse los licuefactores comercialmente disponibles en mercado. La N-acetil-lactosamina y / o un

oligosacárido el cual contenga N-acetil-lactosamina, pueden añadirse en esta etapa, si el producto final debe ser en forma líquida. En el caso en el que, el producto final, tenga que ser una materia en polvo, entonces, de una forma semejante, los oligosacáridos se añadirán en esta etapa, en el caso en el que así se desee. Se procede, a continuación, a homogeneizar la mezcla líquida; por ejemplo, en dos etapas.

La mezcla líquida, puede entonces tratarse térmicamente, con objeto de reducir las cargas bacterianas, procediendo a calentar rápidamente la mezcla líquida, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 80 °C, hasta los aprox. 150 °C, durante un transcurso de tiempo que va desde los 5 segundos hasta los 5 minutos, por ejemplo. Este proceso de calentamiento, puede llevarse a cabo mediante la inyección de vapor, con la ayuda de una autoclave, o mediante un intercambiador de calor; por ejemplo, un intercambiador de calor, de placas.

A continuación, la mezcla líquida, puede enfriarse a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 60 °C hasta los aprox. 85 °C; por ejemplo, mediante enfriamiento "flash" (de evaporación instantánea). A continuación, puede procederse a homogeneizar, otra vez, la mezcla líquida; por ejemplo, en dos etapas, a una presión correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 10 MPa, hasta los aprox. 30 MPa, en la primera etapa, y a una presión correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 2 MPa, hasta los aprox. 10 MPa, en la segunda etapa. Se puede proceder, a continuación, enfriar adicionalmente la mezcla homogeneizada, para añadir cualesquiera componentes sensibles; tales como los consistentes en las vitaminas y en los minerales. Se procede, a continuación, a ajustar, el valor pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada, de una forma conveniente, en este punto.

La mezcla homogeneizada, se transfiere a un aparato apropiado de secado, tal como el consistente en un secador por proyección pulverizada (spray), o un secador mediante congelación (liofilizador), y se convierte en una materia en polvo. La materia en polvo, debería tener un contenido de humedad correspondiente a un porcentaje inferior a aprox. un 5 %, en peso. El oligosacárido, pueden añadirse en esta etapa, mediante el mezclado, en seco, conjuntamente con la cepa o cepas bacterianas prebióticas, en el caso en el que se éste se utilice.

En el caso en el que se prefiera un producto líquido, entonces, la mezcla homogeneizada, puede esterilizarse y, a continuación, cargarse, de una forma aséptica, en recipientes contenedores apropiados, o éstos, en primer lugar, pueden cargarse en los recipientes contenedores y a continuación, esterilizarse por vapor, en retorta.

En otra forma de presentación, la composición, puede ser un suplemento, el cual incluya un oligosacárido, seleccionado de entre el grupo consistente en la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, la lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa, en una cantidad suficiente, como para lograr el efecto deseado. De una forma preferible, la dosis diaria del oligosacárido a administrar, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 0,1 g y los 3 g. La cantidad de oligosacárido a ser incluida en el suplemento, se seleccionará en dependencia de la forma en la que el suplemento debe administrarse. Así, por ejemplo, si el suplemento debe administrarse dos veces al día, cada suplemento, podrá contener un cantidad comprendida dentro de unos márgenes situados entre los 0,05 g y los 1,5 g. El suplemento, debería ser en una forma apropiada para la administración a los niños pequeños neonatos, y contendrá únicamente aquéllos adyuvantes y excipientes apropiados para este grupo de edad.

La invención, se ilustrará ahora de una forma adicional, haciendo referencia al siguiente ejemplo:

Ejemplo 1

Un ejemplo de la composición de fórmula apropiada para niños pequeños lactantes, a utilizarse en la presente invención, es la que se facilita abajo, a continuación.

Nutriente	Por 100 kcal	Por litro
Energía (Kcal)	100	670
Proteína (g)	1,83	12,3
Grasa (g)	5,3	35,7
Ácido linoleico (g)	0,79	5,3
Ácido α-linolénico (mg)	101	675
Lactosa (g)	11,2	74,7
Minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410

Continuación tabla

Nutriente	Por 100 kcal	Por litro
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (µg)	8	50
Se (µg)	2	13
Vitamina A (µg RE)	105	700
Vitamina D (µg)	1,5	10
Vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 (µg)	8	54
Vitamina C (mg)	10	67
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
Vitamina B2 (mg)	0,15	1,0
Niacina (mg)	1	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,075	0,50
Ácido fólico (µg)	9	60
Ácido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 (µg)	0,3	2
Biotina (µg)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (µg)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
LNnT (mg)	37	250

REIVINDICACIONES

- 5 1.- El uso de un oligosacárido seleccionado de entre el grupo consistente en la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa en la elaboración de un medicamento para niños pequeños lactantes, o en la elaboración de una composición nutricional terapéutica para niños pequeños lactantes, para modular el sistema inmune de un niño pequeño neonato, para estimular el desarrollo, en las primeras semanas de la vida del niño pequeño lactante, de una microbiota intestinal beneficiosa, comparable con la que se encuentra en los niños pequeños lactantes alimentados dándoles el pecho,
- 10 en donde, el medicamento o la composición nutricional terapéutica, se administra, al niño pequeño lactante, inmediatamente después del parto, y después de éste, durante un transcurso de tiempo de por lo menos 2 meses.
- 15 2.- El uso de un oligosacárido seleccionado de entre el grupo consistente en la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, la lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa, en la elaboración de un medicamento o de una composición nutricional terapéutica, para su administración a un niño pequeño lactante neonato, para reducir el riesgo del desarrollo subsiguiente de una alergia, en el niño pequeño lactante, en donde, el medicamento o la composición nutricional terapéutica, se administra, al niño pequeño lactante, inmediatamente después del parto, y después de éste, durante un transcurso de tiempo de por lo menos 2 meses.
- 20 3.- El uso de la reivindicación 1 ó 2, en donde, el oligosacárido, es la lacto-N-tetraosa, o la lacto-N-neotetraosa.
- 25 4.- El uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la composición nutricional terapéutica, es una fórmula para niños pequeños lactantes.
- 30 5.- El uso de la reivindicación 4, en donde, la fórmula para niños pequeños lactantes, contiene de 0,1 a 3 g de un oligosacárido, seleccionado de entre la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, la lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa, por 100 g de fórmula.
- 35 6.- El uso de la reivindicación 4 ó 5, en donde, la fórmula para niños pequeños lactantes, comprende, de una forma adicional, un cepa bacteriana probiótica, en una cantidad situada entre $10e3$ y $10e12$ ufc / g de fórmula en base a peso seco.
- 40 7.- El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde, la fórmula para niños pequeños lactantes, comprende, de una forma adicional, por lo menos un prebiótico, en una cantidad que va de un 0,3 a un 10 %, en peso, de la fórmula
- 8.- El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en done, el medicamento, es un suplemento, el cual comprende de 0,1 a 3 g de un oligosacárido seleccionado de entre el grupo consistente en la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la lacto-N-hexaosa, la lacto-N-neohexaosa, la para-lacto-N-hexaosa, la para-lacto-N-neohexaosa, la lacto-N-octaosa, la lacto-N-neooctaosa, la iso-lacto-N-octaosa, la para-lacto-N-octaosa y la lacto-N-decaosa, por dosis diaria.