

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 882**

51 Int. Cl.:

C07H 3/06 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2011 E 11788795 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2643336**

54 Título: **Mezcla de oligosacáridos y producto alimentario que contiene dicha mezcla de oligosacáridos, en especial una fórmula para lactantes**

30 Prioridad:

23.11.2010 EP 10192232

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

29.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SPRENGER, NORBERT y
NEESER, JEAN-RICHARD**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 534 882 T3

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

DESCRIPCIÓN

Mezcla de oligosacáridos y producto alimentario que contiene dicha mezcla de oligosacáridos, en especial una fórmula para lactantes

5

Ámbito de la invención

La invención se refiere a una mezcla de oligosacáridos y a un producto alimentario que contiene dicha mezcla de oligosacáridos, en especial una fórmula para lactantes.

10

Antecedentes de la invención

El colon humano está colonizado por un amplio abanico de bacterias que tienen efectos positivos y negativos en la fisiología del intestino, aparte de tener otros efectos sistémicos. Los grupos predominantes de bacterias que se encuentran en el colon incluyen las especies de bacteroides, en particular las bifidobacterias, las eubacterias, los clostridios y los lactobacilos. Estas bacterias tienen actividades que fluctúan en respuesta a la disponibilidad de sustrato, el potencial rédox, el pH, la tensión de O₂ y su distribución en el colon. En general, las bacterias intestinales pueden dividirse en las especies que ejercen sus efectos potencialmente nocivos o beneficiosos en su hospedante. Los efectos patógenos (que pueden causar por ejemplo los clostridios o los bacteroides) incluyen la diarrea, las infecciones, la lesión del hígado, la carcinogénesis y la putrefacción intestinal. Los efectos favorables a la salud pueden inducirse con la inhibición del crecimiento de las bacterias nocivas, con la estimulación de las funciones inmunes, con la mejora de la digestión y de la absorción de nutrientes esenciales y la síntesis de vitaminas. Es deseable el incremento del número y/o de las actividades de los grupos bacterianos (por ejemplo las bifidobacterias y los lactobacilos), que pueden tener propiedades de promoción de la salud.

15

20

25

En lo que respecta al caso específico de los lactantes, inmediatamente después del parto, se cree que el tracto gastrointestinal de un lactante es estéril. Durante el proceso del parto, entra en contacto con bacterias del tracto digestivo y de la piel de la madre y empieza a colonizarse. Existen grandes diferencias en lo que respecta a la composición de los agentes microbióticos del intestino como respuesta a la alimentación del lactante. La flora fecal de los lactantes que toman el pecho de la madre incluye poblaciones apreciables de bifidobacterias con algunas especies de lactobacilos, mientras que los lactantes alimentados con fórmulas sucedáneas tienen agentes microbióticos más complejos, estando presentes por lo general especies de bifidobacterias, especies de bacteroides, clostridios y estreptococos. Después del destete se establece un cuadro de agentes microbióticos intestinales parecido al cuadro de un adulto.

30

35

La leche materna se recomienda para todos los lactantes. Sin embargo, en algunos casos el amamantamiento es inadecuado o no se lleva a la práctica por razones de tipo médico o porque la madre ha decidido no dar el pecho. Para estas situaciones se han desarrollado fórmulas para lactantes.

40

Una estrategia para promover el número y/o las actividades de las bacterias beneficiosas del colon consiste en la adición de prebióticos a los materiales alimentarios. Un prebiótico es un ingrediente alimentario no digerible que afecta de modo beneficioso al hospedante porque estimula de manera selectiva el crecimiento y/o la actividad de una o de un número limitado de bacterias del colon, de este modo mejora la salud del hospedante. Tales ingredientes no son digeribles en el sentido de que no pueden descomponerse ni absorberse en el estómago o en el intestino delgado por ello pasan intactos hasta el colon, donde sufren la fermentación selectiva realizada por bacterias beneficiosas. Los ejemplos de prebióticos incluyen a ciertos oligosacáridos, por ejemplo los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS).

45

50

Se sabe que la leche humana contiene una mayor cantidad de oligosacáridos indigeribles que la mayor parte de las demás leches de animales. De hecho, los oligosacáridos indigeribles constituyen el tercer componente sólido más importante (después de la lactosa y los lípidos) de la leche materna, en la que están presentes en una concentración de 12-15 g/l en el calostro y 5-8 g/l en la leche materna posterior. Los oligosacáridos de la leche materna son muy resistentes a la hidrólisis enzimática, lo cual indica que estos oligosacáridos pueden desempeñar funciones esenciales no relacionadas directamente con su valor calórico.

55

Al igual que mejora el conocimiento de la composición de la leche humana, se ha propuesto también la adición de prebióticos a las fórmulas para lactantes. Ya son productos comerciales por ejemplo varias fórmulas para lactantes complementadas con prebióticos, por ejemplo las mezclas de fructooligosacáridos y de galactooligosacáridos. Sin embargo, tales mezclas proporcionan solo una aproximación a la mezcla de oligosacáridos presentes en la leche materna humana. En la leche humana se han detectado más de 100 componentes oligosacáridos diferentes, algunos de ellos todavía no se han identificado o se han detectado solamente en pequeñas cantidades en leches de animales, por ejemplo en la leche vacuna. Algunos oligosacáridos sialilados y oligosacáridos fucosilados están presentes tanto en la leche vacuna como en el calostro, pero solo en cantidades muy pequeñas.

60

65

En la patente EP 0 975 235 B1 de Abbott Laboratories se describe una composición nutritiva sintética que contiene uno o más oligosacáridos de la leche humana, entre los que los HMO de la composición se eligen entre un grupo de

ocho HMO (3-fucosil-lactosa, lacto-N-fucopentaosa III, lacto-N-fucopentaosa II, difucosil-lactosa, 2'-fucosil-lactosa, lacto-N-fucopentaosa I, lacto-N-neotetraosa y lacto-N-fucopentaosa V), dicha composición está destinada a los casos de lactantes sanos normales, de niños, de adultos o de sujetos que tengan necesidades específicas, por ejemplo las que conllevan ciertos estados patológicos. Esta patente europea establece que, en términos generales, los oligosacáridos protegen a los lactantes de las infecciones virales y bacterianas de los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario.

En WO 2007/090894 se describe una mezcla de oligosacáridos que es eficaz como prebiótico, en especial para el intestino humano. La mezcla contiene del 5 al 70 % en peso de por lo menos un oligosacárido N-acetilado, del 20 al 90 % en peso de por lo menos un oligosacárido neutro y del 5 al 50 % en peso de por lo menos un oligosacárido sialilado. El prebiótico tiene una estructura más similar a los oligosacáridos de la leche materna humana que otros ingredientes prebióticos ya conocidos, por ejemplo los FOS y los GOS, porque incluye una mezcla de oligosacáridos ácidos y neutros. Cuando se incluye en un producto alimentario, por ejemplo un alimento o una fórmula para lactante, se dice que dicha mezcla de oligosacáridos promueve de modo selectivo el crecimiento y/o la actividad de una bacteria o de un número limitado de bacterias beneficiosas del colon.

En US 2009/041736 se describen preparaciones que contienen una cepa bacteriana probiótica y una mezcla prebiótica, el prebiótico es muy eficaz en ampliar los efectos beneficiosos y la eficacia de las bacterias probióticas. La mezcla prebiótica contiene del 5 al 70 % en peso de por lo menos un oligosacárido N-acetilado, del 20 al 90 % en peso de por lo menos un oligosacárido neutro y del 2 al 50 % en peso de por lo menos un oligosacárido sialilado. La preparación de probióticos y prebióticos puede estar presente en un producto alimentario, por ejemplo en una fórmula para lactantes. En una composición nutritiva terapéutica, la preparación es útil para prevenir o para tratar estados patológicos inmunes, infecciones del tracto respiratorio superior o del tracto gastrointestinal causadas por bacterias patógenas y para establecer los microbiotas intestinales bifidogénicas.

En US 2003/129278 se describe una mezcla de oligosacáridos basadas en los oligosacáridos obtenidos a partir de una leche animal y que contienen por lo menos dos fracciones de oligosacáridos, cada una de ellas está compuesta por lo menos por dos oligosacáridos diferentes (no pertenecen a ellas las que contienen lactosa libre). La proporción entre los oligosacáridos neutros y los oligosacáridos ácido puede situarse entre 90-60:10-40 % en peso. La mezcla de oligosacáridos puede incorporarse a una fórmula para lactantes y se proporciona para el uso en el control o lucha contra los trastornos de las funciones gastrointestinales causadas por la colonización bacteriana o viral del tracto gastrointestinal, o para conservar las funciones gastrointestinales normales.

En EP 2 143 341 o en WO 2010/03803 se describe una composición nutritiva, por ejemplo una fórmula para lactantes, complementada con una mezcla de oligosacáridos prebióticos. La mezcla de oligosacáridos contiene por lo menos un 0,02 % en peso de un oligosacárido N-acetilado, por lo menos un 2,0 % en peso de un galacto-oligosacárido y por lo menos un 0,04 % de un oligosacárido sialilado. Se ha demostrado que la mezcla modula el metabolismo de lípidos reduciendo la lipogénesis y facilitando la beta-oxidación de los ácidos grasos con respecto a un grupo de control que no recibe la mezcla de oligosacáridos. La composición nutritiva se destina a la administración a los lactantes durante los primeros seis meses de vida con el fin de reducir el riesgo de la obesidad en su vida posterior.

En US 2007/275881 se describen composiciones de oligosacáridos destinadas al tratamiento de una infección, p. ej. la causada por el *Vibrio cholerae* o el *Campylobacter jejuni*. Tales composiciones farmacéuticas contiene una molécula provista de un grupo fucosa en un enlace α 1,2, un enlace α 1,3 o un enlace α 1,4 con un grupo galactosa. La fucosa puede estar presente dentro de un grupo lacto-N-fucopentaosa I (LNF-I), un grupo 2'-fucosil-lactosa (2'-FL), un grupo lacto-N-difucohexaosa I (LDFH-I) o un grupo lactodifucotetraosa (LDFT), y el grupo fucosa puede estar unido a la proteína de manera directa o indirecta.

En EP 2 072 052 se describe que la co-administración de ciertas bifidobacterias probióticas y un oligosacárido fucosilado es especialmente eficaz para prevenir las infecciones oportunistas, causadas p. ej. por el *Pseudomonas aeruginosa*, de individuos con sistema inmune comprometido, por ejemplo los lactantes prematuros y los recién nacidos. El oligosacárido fucosilado se elige entre la 2'-fucosil-lactosa, la 3'-fucosil-lactosa, la difucosil-lactosa, la lacto-N-fucopentaosa, la lacto-N-hexaosa, la fucosil-lacto-N-hexaosa y la fucosil-lacto-N-neohexaosa, y es con preferencia la 2'-fucosil-lactosa.

En WO 2006/087391 se describe una mezcla de oligosacáridos derivada de leche animal, dicha mezcla tiene una proporción de lactosa:oligosacárido inferior a 250, comprendida con preferencia entre 125 y 1,25, y contiene el mismo espectro de oligosacáridos que la leche, de la que se deriva. Una proporción baja de lactosa:oligosacárido tiene la ventaja de que la mezcla de oligosacáridos puede añadirse a una fórmula para lactantes y a otros productos alimentarios sin por ello introducir de modo antinatural cantidades grandes de lactosa. Opcionalmente, la mezcla de oligosacáridos puede contener también β -galacto-oligosacáridos. Esta mezcla de oligosacáridos se describe como nuevo ingrediente protector e inmunomodulador.

Thurl y col. (Z. Ernährungswiss. 32, 262-269, 1993) publican un estudio, en el que se determinan las variaciones de oligosacáridos neutros, es decir, de monofucosil-lactosas, difucosil-lactosa, lacto-N-tetraosas, monofucosil-lacto-N-

tetraosas y difucosil-lacto-N-tetraosas, y de lactosa en la leche materna humana durante el período de amamantamiento comprendido entre el día 8 y el día 57 después del parto.

5 En US 2003/181401 se describe un método para promocionar la secreción de insulina o para suprimir la elevación del nivel de glucosa en la sangre o para mejorar la diabetes mellitus o para aumentar el nivel de insulina en la leche materna humana, el método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite la N-acetil-lactosamina, la lacto-N-neotetraosa, la globotriosa, la 2'-fucosil-lactosa, la 3'-sialil-lactosa, la 6'-sialil-lactosa o el ácido N-acetilneuramínico.

10 En WO 2005/067962 se describe una composición de factores de crecimiento y oligosacáridos procedentes de la leche de cabra. Se informa que las especies de oligosacáridos más abundantes de la leche de cabra son la N-acetilglucosil-lactosa, la galactosil-lactosa y la N-acetil-neuraminil-lactosa. Los oligosacáridos presentes en la composición se eligen entre la 3-sialil-lactosa, la 6-sialil-lactosa, la 3-galactosil-lactosa, la 6-galactosil-lactosa, la lacto-N-tetraosa (LNT), la lacto-N-hexaosa (LNH), la sialil-LNH, el N-acetil-glucosaminil (NAcG) -LNH, la disialil-lactosa, la di-NAcG-lactosa, la sialil-hexosil-lactosa, la disialil-hexosil-lactosa, la diNAcG-hexosil-lactosa, la sialildihexosil-lactosa y la NAcG-dihexosil-lactosa. La composición está destinada al uso en la prevención o el tratamiento general de infecciones bacterias o virales, al tratamiento de infecciones gastrointestinales, de procesos alérgicos y también para el desarrollo adecuado de los recién nacidos y para el desarrollo del cerebro de dichos neonatos.

20 En WO 2007/114683 se describe el uso de oligosacáridos de leche de oveja para estimular el sistema inmune, en especial en sujetos que tengan el sistema inmune desequilibrado, por ejemplo los lactantes. Se describe una composición nutritiva que, además de las proteínas y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, contiene también una mezcla de oligosacáridos elegidos entre la 3-sialil-lactosa y la 6-sialil-lactosa. La composición puede contener además fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, fructopolisacáridos, oligosacáridos fucosilados y oligosacáridos basados en el ácido galacturónico.

25 Es objeto de la presente invención proporcionar una mezcla de oligosacáridos que sea eficaz como prebiótico, en particular en el intestino humano.

30 Hay demanda de un producto alimentario, destinado en especial a los bebés, lactantes y/o lactantes recién nacidos, que mitigue o que reduzca el efecto de las alergias alimentarias.

Hay demanda de un producto alimentario que proporcione los beneficios recién nombrados y al mismo tiempo preserve el metabolismo equilibrado normal del individuo.

35 Hay demanda de mejorar los estados patológicos del intestino humano mediante una intervención no farmacológica, que sea compatible con los individuos frágiles, por ejemplo los lactantes y los bebés.

Hay demanda de un producto alimentario que proporcione la tolerancia oral a los alérgenos.

40 Resumen de la invención

En un aspecto, la invención se refiere a una mezcla de oligosacáridos que contiene:

45 i. del 5 al 70 % en peso de por lo menos un oligosacárido N-acetilado elegido entre el grupo formado por la N-acetilgalactosaminil-lactosa (= GalNAca1,3Gal β 1,4Glc = 3'GalNAc-lac) y la galactosil-N-acetil-galactosaminil-lactosa (= Gal β 1,6GalNAca1,3Gal β 1,4Glc = 6'Gal-3GalNAc-lac) y

50 ii. del 5 al 90 % en peso de por lo menos un galacto-oligosacárido elegido entre el grupo formado por uno o más de los siguientes galactosil-disacáridos o galactosil-oligosacáridos: el Gal β 1,6Gal (= β 1,6-digalactósido), el Gal β 1,6Gal β 1,4Glc (= 6'-Gal-lac), el Gal β 1,6Gal β 1,6Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,3Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,4Glc (= 3'-Gal-lac), el Gal β 1,6Gal β 1,6Gal β 1,4Glc (= 6',6-diGal-lac), el Gal β 1,6Gal β 1,3Gal β 1,4Glc (= 6',3-diGal-lac), el Gal β 1,3Gal β 1,6Gal β 1,4-Glc (= 3',6-diGal-lac), el Gal β 1,3Gal β 1,3Gal β 1,4Glc (= 3',3-diGal-lac), el Gal β 1,4Gal β 1,4Glc (= 4' Gal-lac) y el Gal β 1,4-Gal β 1,4Gal β 1,4Glc (= 4',4-diGal-lac), y

55 iii. del 2 al 50 % en peso de por lo menos un oligosacárido sialilado elegido entre el grupo formado por la 3'-sialil-lactosa (NeuAc α 2,3Gal β 1,4Glc) y la 6'-sialil-lactosa (NeuAc α 2,6Gal β 1,4Glc) y/o

60 iv. del 5 al 70 % en peso de por lo menos un oligosacárido fucosilado elegido entre el grupo formado por la Fuca1,2Gal β 1,4Glc (2'-fucosil-lactosa), la Gal β 1,4(Fuca1,3)Glc (3-fucosil-lactosa), la Fuca1,2Gal β 1,4(Fuca1,3)Glc (difucosil-lactosa), las lacto-N-fucopentaosas (es decir, la Fuca1,2Gal β 1,3GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc -lacto-N-fucopentaosa I -, la Gal β 1,3(Fuca1,4)GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc -lacto-N-fucopentaosa II - la Gal β 1,4(Fuca1,3)GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc -lacto-N-fucopentaosa III - y la Gal β 1,3GlcNAc β 1,3Gal β 1,4(Fuca1,3)Glc -lacto-N-fucopentaosa V -), la Fuca1,2Gal β 1,3(Fuca1,4)GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc (lacto-N-difucohexaosa I), la Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAcb1,6(Galb1,3GlcNAcb1,3)Galb1,4Glc (monofucosil-lacto-N-hexaosa), Fuca1,2Gal β 1,3GlcNAc β 1,3-(Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAcb1,6)Galb1,4Glc (difucosil-lacto-N-hexaosa I) y la Gal β 1,4(Fuca1,3)GlcNAc β 1,3-(Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAcb1,6)Galb1,4Glc (difucosil-lacto-N-neohexaosa II).

65 Los compuestos se definen por sus estructuras, en las que GalNAc es N-acetil-galactosamina, GlcNAc es N-acetilglucosamina, Gal es galactosa, NeuAc es el ácido N-acetil-neuramínico, Fuc es fuctosa y Glc es glucosa.

La anterior mezcla de ingredientes es una nueva composición protectora e inmuno-moduladora, que es eficaz en particular como prebiótico. Desde el punto de vista estructural, la mezcla está más próxima a los oligosacáridos de la leche materna humana que a los ingredientes prebióticos que son productos comerciales, por ejemplo los FOS y los GOS, debido al hecho de que contiene por ejemplo una mezcla de oligosacáridos ácidos (sialilados) y neutros (fucosilados o N-acetil-lactosamina u otros) específicos.

En una forma de ejecución, la mezcla de oligosacáridos puede derivarse de una leche animal, por ejemplo una o más leches de vaca, de cabra o de búfalo.

En otra forma de ejecución, la mezcla de oligosacáridos es una composición sintética.

En otro aspecto, la invención se refiere a un producto alimentario que contiene una mezcla de oligosacáridos recién descrita. Opcionalmente, el producto alimentario se propone como alimento o fórmula para lactantes, pero el producto puede emplearse como cualquier alimento o bebida para el consumo de bebés, lactantes o adultos. Los adultos emplean la mezcla de oligosacáridos normalmente con arreglo a la invención, si fuera necesario, en particular en el ámbito técnico de la nutrición clínica. El consumo de un producto alimentario que contenga una mezcla de oligosacáridos como prebiótico facilitará de modo selectivo el crecimiento y/o la actividad de una bacteria beneficiosa o de un número limitado de bacterias beneficiosas del colon y, de esta manera, mejorará la salud del hospedante.

Descripción detallada de la invención

Tal como se emplean aquí, los términos siguiente tienen los significados que se definen a continuación.

El término "lactante" indica un bebé de edad no superior a los 12 meses.

El término "niño pequeño" indica un niño que tiene de uno a tres años.

El término "fórmula para lactantes" indica un alimento destinado al uso nutritivo particular de los lactantes durante los primeros de cuatro a seis meses de vida y que satisface por sí mismo los requisitos de nutrición de esta categoría de personas (artículo 1.2 de la directiva 91/321/EEC de la Comisión Europea de fecha 14 de mayo de 1991 sobre fórmulas para lactantes y la continuación de dichas fórmulas).

El término "fórmula de continuación" indica un alimento destinado a un uso nutritivo particular de los lactantes de más de cuatro meses de edad y que constituye el principal elemento líquido de la dieta progresivamente diversificada de esta categoría de personas.

El término "fórmula inicial para lactantes" indica un alimento destinado al uso nutritivo particular de los lactantes durante los primeros cuatro meses de vida.

El término "alimento para bebés" indica un alimento destinado al uso nutritivo particular de los lactantes durante los primeros años de vida.

El término "composición cereal para lactantes" indica un alimento destinado al uso nutritivo particular de los lactantes durante los primeros años de vida.

El término "leche de crecimiento" indica una bebida basada en la leche, adaptada a las necesidades nutritivas específicas de los niños pequeños.

El término "período de destete" indica el período durante el cual se sustituye la leche materna por otro alimento en la dieta de un lactante.

El término "ampliación de la tolerancia oral a los alérgenos" indica la reducción de la sensibilidad a los alérgenos ingeridos por vía oral.

El término "composición nutritiva" indica una composición que nutre a un sujeto. Esta composición nutritiva se tomará normalmente por vía oral o intravenosa e incluye por lo general un lípido o fuente de grasas y una fuente de proteínas.

El término "composición sintética" indica una composición obtenida por medios químicos y/o biológicos (p. ej. enzimas), que puede ser química idéntica con la composición de origen natural existente en las leches de los mamíferos. Se dice que una composición es sintética cuando por lo menos uno de sus componentes se obtiene por medios químicos y/o biológicos (p. ej. enzimas).

El término “composición hipoalérgica” indica una composición que es muy improbable que provoque reacciones alérgicas.

El término “oligosacárido N-acetilado” indica un oligosacárido que tiene un resto N-acetilo.

El término “oligosacárido sialilado” indica un oligosacárido que tiene un resto ácido siálico.

El término “oligosacárido fucosilado” indica un oligosacárido que tiene un resto fucosa.

El término “prebiótico” indica carbohidratos no digeribles que afectan de modo beneficioso al hospedante estimulando de modo selectivo el crecimiento y/o la actividad de las bacterias saludables, por ejemplo las bifidobacterias, del colon de los humanos (Gibson, G.R., Roberfroid, M.B., Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics, en J. Nutr. 125, 1401-12, 1995).

El término “probiótico” indica preparaciones de células microbianas o componentes de células microbianas que tienen un efecto beneficioso en la salud o el bienestar del hospedante (Salminen, S., Ouwehand, A., Benno, Y. y col. “Probiotics: how should they be defined”, en Trends Food Sci. Technol. 10, 107-10, 1999).

Una “alergia” es una alergia detectada por un médico o facultativo y que puede tratarse de modo ocasional o más duradero. Una “alergia alimentaria” es una alergia con respecto a un producto nutritivo.

Todos los porcentajes son en peso, a menos que se indique otra cosa.

La mezcla de oligosacáridos según la invención es con preferencia una composición hipoalérgica.

La invención proporciona una mezcla de oligosacáridos, que contiene con preferencia:

i. del 5 al 50 % en peso de por lo menos un oligosacárido N-acetilado elegido entre el grupo formado por la N-acetilgalactosaminil-lactosa y la galactosil-N-acetil-galactosaminil-lactosa,

ii. del 5 al 70 % en peso de por lo menos un galacto-oligosacárido elegido entre el grupo formado por uno o más de los siguientes galactosil-disacáridos o galactosil-oligosacáridos: el Gal β 1,6Gal, el Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,6Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,3Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,4Gal β 1,4Glc y el Gal β 1,4Gal β 1,4Gal β 1,4Glc,

iii. del 2 al 40 % en peso de por lo menos un oligosacárido sialilado elegido entre el grupo formado por la 3'-sialil-lactosa y la 6'-sialil-lactosa, y/o

iv. del 10 al 70 % en peso de por lo menos un oligosacárido fucosilado elegido entre el grupo formado por la 2'-fucosil-lactosa, la 3-fucosil-lactosa, la difucosil-lactosa, las lacto-N-fucopentaosas, la lacto-N-difucohexaosa I, la monofucosil-lacto-N-hexaosa, la difucosil-lacto-N-hexaosa I y la difucosil-lacto-N-neohexaosa II.

Con mayor preferencia, la mezcla contiene:

i. del 10 al 40 % en peso de un oligosacárido N-acetilado,

ii. del 5 al 35 % en peso de un galacto-oligosacárido,

iii. del 2 al 20 % en peso de un oligosacárido sialilado y

iv. del 30 al 60 % en peso de un oligosacárido fucosilado.

Una mezcla especialmente preferida contiene un 25 % en peso de un oligosacárido N-acetilado, un 20 % en peso de un galactooligosacárido, un 10 % en peso de un oligosacárido sialilado y un 45 % en peso de un oligosacárido fucosilado.

Los inventores han descubierto que, de modo sorprendente, la mezcla de oligosacáridos de la invención, cuando se incluye en un producto alimentario, es ventajosa en particular para prevenir y reducir el riesgo y/o para reducir la severidad y/o para reducir la aparición de alergia alimentarias y alergias nutritivas similares en la salud. Dichos efectos son con preferencia los siguientes:

(i) efectos en la piel, dermatitis atópica, sarpullido o rojez;

(ii) efectos en el sistema inmune o estado de inflamación; o

(iii) efectos en el sistema gastro-intestinal, por ejemplo cólicos, dolor abdominal y similares.

La mezcla de oligosacáridos de la invención puede derivarse de leches animales. La leche puede obtenerse de cualquier mamífero, en particular de vacas, cabras, búfalos, caballos, elefantes, camellos u ovejas.

Como alternativa, la mezcla de oligosacáridos puede prepararse por adquisición y mezclado de los componentes individuales. Por ejemplo, de galacto-oligosacáridos sintéticos, tales como el Gal β 1,6Gal, el Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,6Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,3Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el

Gal β 1,6Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,4Gal β 1,4Glc y el Gal β 1,4Gal β 1,4Gal β 1,4Glc y las mezclas de los mismos son productos comerciales que se suministran con las marcas Vivinal[®] y Elix'or[®]. Otros suministradores de oligosacáridos son Dextra Laboratories, Sigma-Aldrich Chemie GmbH y Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. Como alternativa pueden emplearse glicosiltransferasas específicas, como son las galactosiltransferasas, para la producción de los galacto-oligosacáridos.

Los oligosacáridos N-acetilados pueden obtenerse por acción de la glucosaminidasa y/o la galactosaminidasa sobre la N-acetil-glucosa y/o la N-acetil-galactosa. De igual manera pueden emplearse para este fin las N-acetil-galactosil-transferasas y/o las N-acetil-glicosil-transferasas. Los oligosacáridos N-acetilados pueden producirse también aplicando una técnica de fermentación con las enzimas adecuadas (recombinantes o naturales) y/o por fermentación microbiana. En el último caso, los microbios pueden expresar sus enzimas naturales y sustratos o pueden diseñarse por ingeniería genérica para que produzcan los sustratos y enzimas respectivos. Pueden emplearse cultivos microbianos individuales o cultivos mixtos. La formación del oligosacárido N-acetilado puede iniciarse con sustratos aceptores a partir de cualquier grado de polimerización (DP), de DP = 1 en adelante. Otra opción es la conversión química de las cetohexosas (p. ej. fructosa) libres o fijadas en un oligosacárido (p. ej. lactulosa) en la N-acetilhexosamina o en una N-acetilhexosamina que contenga un oligosacárido del modo descrito por Wrodnigg, T.M., Stutz, A.E., Angew. Chem. Int. Ed. 38, 827-828, 1999.

Los oligosacáridos sialilados 3'-sialil-lactosa y 6'-sialil-lactosa pueden aislarse por cromatografía o filtración a partir de una fuente natural, por ejemplo una leche animal. Como alternativa, pueden producirse por medios biotecnológicos empleando sialiltransferasas o sialidasas específicas, neuraminidasas, por una tecnología de fermentación enzimática (enzimas recombinantes o naturales), por síntesis química o por una tecnología de fermentación microbiana. En el último caso, los microbios pueden expresar sus enzimas y sustratos naturales o bien pueden diseñarse por ingeniería genética para que produzcan los sustratos y enzimas respectivos. Pueden emplearse cultivos microbianos individuales o cultivos mixtos. La formación de sialil-oligosacáridos puede iniciarse con sustratos aceptores a partir de cualquier grado de polimerización (DP), de DP = 1 en adelante.

El oligosacárido fucosilado puede elegirse entre el grupo formado por la 2'-fucosil-lactosa, la 3-fucosil-lactosa, la difucosil-lactosa, la lacto-N-fucopentaosa I, la lacto-N-fucopentaosa II, la lacto-N-fucopentaosa III, la lacto-N-fucopentaosa V, la lacto-N-difucohexaosa I, la monofucosil-lacto-N-hexaosa, la difucosil-lacto-N-hexaosa I y al difucosil-lacto-N-neohexaosa II.

Un oligosacárido fucosilado especialmente preferido es la 2'-fucosil-lactosa.

El oligosacárido fucosilado puede aislarse por cromatografía o por una técnica de filtración a partir de una fuente natural, por ejemplo una leche animal. Como alternativa, puede producirse por medios biotecnológicos empleando fucosiltransferasas y/o fucosidasas específicas aplicando una tecnología de fermentación enzimática (enzimas recombinantes o naturales) o una tecnología de fermentación microbiana. En el último caso, los microbios pueden expresar sus enzimas y sustratos naturales o bien pueden diseñarse por ingeniería genética para que produzcan los sustratos y enzimas respectivos. Pueden emplearse cultivos microbianos individuales o cultivos mixtos. La formación de sialil-oligosacáridos puede iniciarse con sustratos aceptores a partir de cualquier grado de polimerización (DP), de DP = 1 en adelante. Como alternativa pueden producirse los oligosacáridos fucosilados por síntesis química a partir de la lactosa y de la fucosa libre. Los oligosacáridos fucosilados son productos comerciales, suministrados por ejemplo por Kyowa, Hakko, Kogyo de Japón.

En un aspecto preferido de la invención, la mezcla de oligosacáridos descrita previamente se incorpora a un producto alimentario. En el contexto de la presente invención, el término "producto alimentario" incluye cualquier sustancia consumible. Por lo tanto, puede ser un producto destinado al consumo de los humanos, en particular una fórmula para lactantes, una fórmula de continuación, un alimento para lactantes o niños pequeños, por ejemplo cereales para lactantes y similares. Las mezclas de oligosacáridos de la invención pueden incorporarse en especial a las fórmulas para lactantes, la leche deshidratada o las mezclas de cereales.

Por consiguiente, la invención incluye también un producto alimentario que contiene la mezcla de oligosacáridos de la invención. Dicho producto alimentario contiene con preferencia una fuente de proteínas, una fuente de grasas y una fuente de hidratos de carbono.

El producto alimentario según la invención contiene además una fuente de proteínas. Se cree que el tipo de proteína no es crítico para la presente invención con la condición de que se cumplan los requisitos mínimos relativos al contenido de aminoácidos esenciales y se asegure un crecimiento satisfactorio. Por lo tanto pueden emplearse fuentes de proteínas basadas en el trigo, la caseína y las mezclas de los mismos así como las fuentes de proteínas basadas en la soja. Sin embargo, la fuente de proteínas contendrá con preferencia entre el 20 % y el 95 % de proteínas de trigo y/o de proteínas derivadas del trigo. En el supuesto de que se empleen proteínas de trigo, la fuente de proteínas podrá basarse en el trigo ácido o en el trigo dulce o en mezclas de los mismos y puede incluir la alfa-lactoalbúmina y la betalactoglobulina en cualquier proporción que se desee.

El producto alimentario de la presente invención contiene en general una fuente de hidratos de carbono. Esto es preferido en particular en el caso, en el que el producto alimentario de la invención sea una fórmula para lactantes. En este caso puede emplearse cualquier fuente de hidratos de carbono que se destinan de modo convencional a las fórmulas para lactantes, por ejemplo la lactosa, la sacarosa, la maltodextrina, el almidón y las mezclas de los mismos, aunque la fuente preferida de hidratos de carbono es la lactosa.

El producto alimentario de la presente invención contiene en general una fuente de lípidos. Esto es relevante en particular si el producto alimentario de la invención es una fórmula para lactantes. En este caso, la fuente de lípidos puede ser cualquier lípido o grasa que sea adecuado para el uso en las fórmulas para lactantes. Las fuentes preferidas de grasas incluyen al aceite de palma, el aceite de girasol de alto contenido de ácido oleico y el aceite de cártamo de alto contenido en ácido oleico. Pueden añadirse también los ácidos grasos esenciales linoleico y α -linolénico así como pequeñas cantidades de aceites que contienen grandes cantidades de ácido araquidónico y de ácido docosahexaenoico preformados, por ejemplo en forma de aceites de pescado o de aceites microbianos. La fuente de grasas tiene con preferencia una proporción entre los ácidos grasos de n-6 y los de n-3 comprendida entre aprox. 5:1 y aprox. 15:1; por ejemplo aprox. entre 8:1 y 10:1.

El producto alimentario de la invención puede contener también con preferencia todas las vitaminas y sales minerales que se consideran esenciales para la dieta diaria y en cantidades significativas en sentido nutritivo. Los requisitos mínimos se han establecido para ciertas vitaminas y sales minerales. Los ejemplos de sales minerales, vitaminas y otros nutrientes opcionalmente presentes en el producto alimentario de la invención incluyen la vitamina A, la vitamina B1, la vitamina B2, la vitamina B6, la vitamina B12, la vitamina E, la vitamina K, la vitamina C, la vitamina D, el ácido fólico, el inositol, la niacina, la biotina, el ácido pantoténico, la colina, el calcio, el fósforo, el yodo, el hierro, el magnesio, el cobre, el cinc, el manganeso, el cloro, el potasio, el sodio, el selenio, el cromo, el molibdeno, la taurina y la L-carnitina. Los minerales se añaden normalmente en forma de sales. La presencia y las cantidades de las sales minerales específicas y de otras vitaminas variarán en función de la población a la que se destinan.

Si fuera necesario, el producto alimentario de la invención pueden contener emulsionantes y estabilizantes, por ejemplo soja, lecitina, ésteres de ácido cítrico de mono- y de diglicéridos y similares.

El producto alimentario de la invención puede contener además otras sustancias que puedan tener un efecto beneficioso, por ejemplo la lactoferrina, nucleótidos, nucleósidos y similares.

El producto alimentario de la invención es con preferencia una composición nutritiva sintética. En este caso puede ser una fórmula inicial para lactantes, una fórmula para lactantes, un alimento para bebés, una composición de cereales para lactantes, una fórmula de continuación o una leche de crecimiento y dicho producto alimentario es con preferencia una fórmula inicial para lactantes.

El producto alimentario de la invención puede contener también por lo menos una cepa bacteriana probiótica, dicha cepa bacteriana probiótica será con preferencia una bifidobacteria y/o un lactobacilo. Dicho producto alimentario es ventajoso en particular para ampliar la tolerancia oral a los alérgenos.

Las cepas bacterianas probióticas adecuadas incluyen al *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 suministrado por Valio Oy de Finlandia con el nombre comercial LGG, el *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, el *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116, el *Lactobacillus reuteri* suministrado por la empresa BioGaia A.B. con el nombre comercial de Reuteri, el *Lactobacillus johnsonii* CNCM I-1225, el *Streptococcus salivarius* DSM 13084 suministrado por la empresa BLIS Technologies Limited de Nueva Zelanda con el nombre de K12, el *Bifidobacterium lactis* CNCM 1-3446 suministrado entre otros por la empresa Christian Hansen Company de Dinamarca con el nombre comercial de Bb 12, el *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999 suministrado por Morinaga Milk Industry Co. Ltd. de Japón con el nombre comercial de BB536, el *Bifidobacterium breve* suministrado por Danisco con la marca comercial de Bb-03, el *Bifidobacterium breve* suministrado por Morinaga con la marca comercial de M-16V, el *Bifidobacterium infantis* suministrado por Procter & Gamble Co. con la marca comercial de Bifantis y el *Bifidobacterium breve* suministrado por el Institut Rosell (Lallemand) con la marca comercial R0070.

Además de la mezcla de oligosacáridos de la invención, un producto alimentario del tipo de fórmula para lactantes puede contener uno o más oligosacáridos adicionales, que se añaden por separado.

El producto alimentario de la invención puede contener también por lo menos un prebiótico, normalmente en una cantidad comprendida entre el 0,3 y el 10 % en peso del producto alimentario.

Por ejemplo, el producto alimentario puede contener también prebióticos distintos de los oligosacáridos de la mezcla de oligosacáridos de la invención. Los prebióticos son normalmente no digeribles, en el sentido de que no se pueden descomponer y absorber en el estómago o en el intestino delgado y por ello permanecen intactos cuando pasan al color, donde se fermentan de manera selectiva por acción de las bacterias beneficiosas. Los ejemplos de prebióticos incluyen a ciertos oligosacáridos, por ejemplo los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS). Puede emplearse una combinación de prebióticos, por ejemplo un 90 % de GOS y un 10 % de fructo-oligosacáridos

de cadena corta, por ejemplo el producto de la empresa BENEEO-Orafti que se suministra con la marca comercial Orafti® oligofruetosa (anteriormente Raftilose®) o un 10 % de inulina, por ejemplo el producto suministrado por BENEEO-Orafti con la marca registrada Orafti® inulin (previamente Raffiline®). Una combinación especialmente preferida de prebióticos es la formada por un 70 % de fructo-oligosacáridos de cadena corta y un 30 % de inulina, que es un producto suministrado por BENEEO-Orafti con el nombre comercial de "Prebio 1".

El producto alimentario de la invención contiene con preferencia proteínas hidrolizadas. Esta es la base del efecto sinérgico para ampliar la tolerancia oral a los alérgenos, en especial los alérgenos alimentarios.

Las proteínas hidrolizadas pueden caracterizarse por estar "parcialmente hidrolizadas" o "ampliamente hidrolizadas", en función del grado en que se haya llevado a cabo la reacción de la hidrólisis. Actualmente no hay una definición legal o clínica aceptada de los "productos ampliamente hidrolizados" según las directivas de la WAO (World Allergy Organization) para la alergia a la proteína de la leche de vaca (cow's milk protein allergy, CMA), pero hay acuerdo en que según la WAO se ha comprobado que las fórmulas hidrolizadas son una fuente útil y ampliamente empleada de proteínas para lactantes que sufren la CMA. En la presente invención, las proteínas parcialmente hidrolizadas son aquellas, en las que el 60-70 % de la población de proteínas o péptidos tiene un peso molecular inferior a 1000 daltones, mientras que las proteínas ampliamente hidrolizadas son aquellas, en las que por lo menos el 95 % de la población de proteínas o péptidos tiene un peso molecular inferior a 1000 daltones. Estas definiciones se emplean actualmente en la industria. Las proteínas parcialmente hidrolizadas se consideran normalmente hipoalérgicas (HA), mientras que las proteínas ampliamente hidrolizadas se consideran normalmente no alérgicas. Las proteínas hidrolizadas y/o las proteínas parcialmente hidrolizadas pueden reducir el riesgo de alergias (a la leche de vaca o a otros tipos de alérgenos).

El producto alimentario de la invención puede contener proteínas hidrolizadas. Las proteínas hidrolizadas pueden tener con preferencia entre el 10 % y el 100 %, con mayor preferencia entre el 15 % y el 95 %, de su población de proteínas o péptidos con un peso molecular inferior a 1000 daltones.

Las proteínas hidrolizadas de la invención pueden tener un grado de hidrólisis caracterizado por NPN/TN %. El cociente del nitrógeno no proteico (NPN) por el nitrógeno total (TN) se emplea habitualmente como indicativo de los péptidos solubles resultantes de la hidrólisis enzimática. El NPN/TN % indica el nitrógeno no proteico (NPN) dividido por el nitrógeno total (TN) X 100. El NPN/TN % puede medirse del modo descrito por Adler-Nissen, J., en J. Agaric. Food Chem. 27 (6), 1256-1262, 1979. En general, las proteínas ampliamente hidrolizadas se caracterizan por tener un NPN/TN % superior al 95 %, mientras que las proteínas parcialmente hidrolizadas se caracterizan por tener un NPN/TN % comprendido entre el 75 % y el 85 %. En una forma preferida de ejecución, las proteínas hidrolizadas de la invención tienen un NPN/TN % comprendido entre el 70 y el 90 %, con preferencia entre el 75 y el 85 %. Las proteínas hidrolizadas mencionadas en último lugar son proteínas "parcialmente" hidrolizadas. Estas proteínas hidrolizadas pueden caracterizarse también porque el 60-70 % de su población de proteínas o péptidos tiene un peso molecular inferior a 1000 daltones.

Según la invención, el grado de hidrólisis de las proteínas hidrolizadas se sitúa dentro del intervalo comprendido entre el 50 y el 100, con preferencia entre el 65 y el 99 de NPN/TN %.

En otra forma preferida de ejecución, en la que las proteínas "ampliamente" hidrolizadas son deseables, las proteínas hidrolizadas de la invención tienen un NPN/TN % superior al 95 %. Estas proteínas hidrolizadas pueden caracterizarse también porque por lo menos el 95 % de su población de proteínas o péptidos tiene un peso molecular inferior a 1000 daltones.

El grado de hidrólisis puede medirse también empleando un reactivo de tipo ácido trinitrobencenosulfónico (TNBS), que reacciona con la lisina libre. El % de nitrógeno reactivo con el TNBS, es decir, el % de N de amino (lisina) / TN de las proteínas hidrolizadas de la invención se sitúa normalmente en el intervalo comprendido entre el 8 y el 15 %, con preferencia entre el 9 y el 14 %.

Según una forma preferida de ejecución de la invención, el producto alimentario de la invención se destina con preferencia al uso de prevenir y reducir el riesgo y/o de reducir la severidad y/o de reducir la aparición de alergias alimentarias y efectos alérgicos alimentarios similares en la salud. Dichos efectos son con preferencia los siguientes:

- (i) efectos en la piel, dermatitis atópica, sarpullido o rojez;
- (ii) efectos en el sistema inmune o estado de inflamación; o
- (iii) efectos en el sistema gastro-intestinal, por ejemplo cólicos, dolor abdominal y similares.

Según otra forma de ejecución de la invención, el producto alimentario de la invención se destina al uso de ampliar la tolerancia oral a los alérgenos.

Según una forma preferida de ejecución, el producto alimentario de la invención se destina al uso en lactantes y niños pequeños, es con preferencia una fórmula para lactantes, una fórmula de continuación, una leche de crecimiento o un alimento para bebés.

5 La invención incluye también el uso de un producto alimentario formado por una mezcla de oligosacáridos de la invención en forma de composición nutritiva sintética (es decir, de agente nutritivo sintético), para prevenir y reducir el riesgo y/o reducir la severidad y/o reducir la aparición de alergias alimentarias y efectos alérgicos similares de los alimentos en la salud.

10 La invención incluye también el uso de un producto alimentario que contiene la mezcla de oligosacáridos de la invención en forma de composición nutritiva sintética (es decir, de agente nutritivo sintético), para ampliar la tolerancia oral a los alérgenos.

15 En una forma de ejecución, la invención abarca el uso de la mezcla de oligosacáridos de la invención, tal como se reivindica, para aliviar la aparición o la severidad de alergias o de estados patológicos inflamatorios similares. En una forma de ejecución, el uso se centra en la ampliación del estado inmune y/o la protección contra las infecciones. En una forma de ejecución, el uso se centra en la reducción del dolor abdominal y/o en el alivio del malestar intestinal y/o en la mejora del estado del tracto digestivo. En una forma de ejecución, la población a la que se destina la invención es una población de lactantes o niños, en especial los lactantes con riesgo de desarrollar estados patológicos no deseados, por ejemplo alergias, inflamación crónica, rojez de la piel, sarpullido, dolor intestinal o infecciones. Se destinan más en particular a los que tienen una historia familiar con tales estados patológicos o que ya han sufrido algunos episodios de tales estados patológicos. En otra forma de ejecución, la composición y los usos de la invención van dirigidos a los adolescentes o adultos que corren el riesgo de contraer los estados patológicos recién nombrados o que han sufrido episodios de los estados patológicos anteriores (en especial alergias respiratorias o alergias de la piel).

25 Estos usos abarcan el caso, en el que la mezcla de producto alimentario es un complemento, suministrado con preferencia en forma de dosis unitarias.

30 El producto alimentario puede prepararse por cualquier método ya conocido en la técnica en función del tipo de producto y la mezcla de oligosacáridos de la invención puede añadirse al producto en un paso apropiado durante el proceso de fabricación. Puede prepararse por ejemplo una fórmula para lactantes mezclando entre sí la fuente de proteínas con cualquiera de los hidratos de carbono, que no sea la lactosa, y la fuente de grasas, en proporciones apropiadas. Si se desea se pueden añadir emulsionantes. Las vitaminas y las sales minerales pueden añadirse en este momento, pero normalmente se añaden más tarde, para evitar la degradación térmica. Antes del mezclado se pueden disolver las vitaminas lipófilas, los emulsionantes y similares en la fuente de grasas. Entonces se puede mezclar agua, con preferencia agua sometida a una ósmosis inversa, para formar la mezcla líquida.

40 La mezcla líquida puede tratarse después térmicamente para reducir la carga bacteriana, calentado la mezcla líquida rápidamente a una temperatura comprendida entre 80°C y 150°C durante un período comprendido entre 5 segundos y 5 minutos, por ejemplo. Esto puede llevarse a cabo mediante la inyección de vapor, un autoclave o un intercambiador de calor, por ejemplo un intercambiador de calor de placas.

45 Después puede enfriarse la mezcla líquida entre aprox. 60°C y 85°C, por ejemplo mediante un enfriamiento rápido. A continuación se homogeneiza la mezcla líquida, por ejemplo en dos pasos, entre aprox. 10 MPa y 30 MPa en el primer paso y entre aprox. 2 MPa y 10 MPa en el segundo paso. Seguidamente se sigue enfriando la mezcla homogeneizada para poder añadir los componentes sensibles al calor, por ejemplo las vitaminas y las sales minerales. En este momento se ajustan de modo conveniente el pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada.

50 Se traslada la mezcla homogeneizada a un aparato secador adecuado, por ejemplo un secador de atomización o un liofilizador, y se convierte en polvo. El polvo debería tener un contenido de humedad inferior al 5 % en peso. El o los oligosacárido(s) N-acetilado(s), el o los galacto-oligosacárido(s), el o los oligosacárido(s) sialilado(s) y el o los oligosacárido(s) fucosilado(s) pueden añadirse en este paso por mezclado seco junto con la o las cepa(s) bacteriana(s) probiótica(s), si se emplean, o por mezclado de las mismas en una forma de jarabe de cristales, junto con la o las cepa(s) bacteriana(s) probiótica(s), si se emplean, y secarse por atomización (o por liofilización).

60 La mezcla de oligosacáridos de la invención se añade con preferencia directamente a la fórmula para lactantes por mezclado en seco. Sin embargo, si se ha preparado a partir de una leche animal, por ejemplo del modo descrito a continuación, puede ser conveniente añadir la mezcla de oligosacáridos sin separar previamente la totalidad de la lactosa. Dado que una fórmula para lactantes contiene un componente hidrato de carbono, que a menudo está total o parcialmente constituido por lactosa, los expertos comprenderán fácilmente que la cantidad de hidrato de carbono en la fórmula para lactantes deberá ajustarse para tener en cuenta el hidrato de carbono adicional, que se proporcionará con la mezcla de oligosacáridos que se añade. La concentración final de la mezcla de oligosacáridos del producto alimentario o fórmula para lactantes o niños pequeños se situará con preferencia entre el 0,3 y el 4 %, en especial entre el 0,75 y el 1,54 % en peso de la materia seca. Esto equivale a una concentración comprendida

entre 0,2 y 5 gramos por litro de la fórmula reconstituida, con preferencia entre 1 y 2 g/l. Sin embargo, estas cantidades no deberían considerarse como limitaciones y deberían adaptarse a la población a la que se destinan, por ejemplo basándose en el peso y en la edad o estado de salud del lactante o bebé. La fórmula o alimento que contiene la mezcla de oligosacáridos de la invención se administrará con preferencia al lactante cada vez que este recibe alimento.

Como alternativa, las mezclas de oligosacáridos pueden añadirse a los productos alimentarios para lactantes o para adultos por mezclado en húmedo. La mezcla puede añadirse a la fórmula para lactantes en concentraciones comprendidas entre aprox. 0,2 y 5 gramos de oligosacáridos por litro de producto. Sin embargo, estas cantidades no deberían considerarse como limitaciones y deberían adaptarse a la población a la que se destina el alimento, por ejemplo deberían basarse en el peso y la edad de los lactantes o bebés o en el estado general de salud de una población específica. Cuando se realiza un mezclado en húmedo, la mezcla de oligosacáridos se añade con preferencia en forma de jarabe. El jarabe puede contener hasta un 80 % de sólidos totales, pero este valor no deberá tomarse como una limitación.

Aunque es preferido suplementar los productos alimentarios dirigidos específicamente a la nutrición de los lactantes, puede ser beneficioso complementar los productos alimentarios, que no tienen un destinatario específico, o están destinados a una población de adultos. Por ejemplo, las mezclas de oligosacáridos de la invención pueden incorporarse a productos nutritivos sanitarios o a productos sanitarios para personas mayores. Tales productos alimentarios pueden incluir la leche, el yogurt, la cuajada, el queso, los helados, entre otros. Tales productos alimentarios incluyen también un suplemento alimentario oral y las preparaciones nutritivas enterales, por ejemplo para la administración de alimentos a través de un tubo.

La invención se ilustra a continuación con referencia a los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

Seguidamente se describe un método para preparar una mezcla de oligosacáridos de la invención a título meramente ilustrativo.

Se concentran 200.000 litros de un líquido obtenido por ultrafiltración de trigo hasta un 22 % (p/p) de sólidos totales (TS), se pasteurizan aprox. a 75°C durante unos 30 segundos y después se concentran por evaporación a 60°C hasta alcanzar un TS del 59 % (p/p). Se enfría el líquido en un cristizador a razón de 2°C por hora durante un período de 24 horas para cristalizar la lactosa. Se lava la lactosa cristalizada y se separa empleando un exprimidor (por torcido). Se clarifica el líquido restante (las aguas madres) pasándolo por un decantador. Se concentran de nuevo por evaporación a 60°C los 77.000 litros obtenidos del clarificador, que tienen un 17,7 % de TS, hasta alcanzar un TS del 55 % (p/p) y después se someten a un segundo paso de cristalización de la lactosa, en las mismas condiciones que se han descrito previamente. Se desmineralizan los 29.000 litros obtenidos de aguas madres, que tienen un TS del 20,55 %, efectuando una combinación de electrodiálisis e intercambio iónico por un método de por sí conocido, obteniéndose 28.500 litros de un licor desmineralizado del 90 %, que tiene un TS del 17,3 %. Este licor, que contiene aproximadamente 1,5 gramos por litro de una mezcla de aprox. un 30 % en peso de GalNA α 1,3Gal β 1,4Glc y Gal β 1,6GalNA α 1,3Gal β 1,4Glc, un 50 % en peso de Gal β 1,6Gal β 1,6Glc, Gal β 1,6Gal β 1,4Glc y Gal β 1,3Gal β 1,4Glc y un 20 % en peso de NeuAc α 2,3Gal β 1,4Glc y NeuAc α 2,6Gal β 1,4Glc, según el material de partida, puede añadirse directamente a un producto alimentario, por ejemplo una fórmula para lactantes o bien puede seguir concentrándose por métodos que los expertos ya conocen.

Por ejemplo, la lactosa que queda dentro del licor puede hidrolizarse para obtener glucosa y galactosa y estos monosacáridos pueden separarse por nanofiltración o, si se desea, puede polimerizarse la galactosa por lo menos parcialmente por ejemplo por acción de la β -galactosidasa para producir los galacto-oligosacáridos, que también se retendrán en la membrana de la nanofiltración.

La fuc α 1,2Gal β 1,4Glc (2'-fucosil-lactosa), que es un producto comercial suministrado p. ej. por Kyowa Hakko Kogyo de Japón, puede añadirse directamente al producto alimentario al mismo tiempo que el licor. Se mezcla con preferencia con el concentrado del licor y después se añade esta mezcla al producto alimentario.

Ejemplo 2

A continuación se facilita un ejemplo de fórmula para lactantes que contiene un oligosacárido de la presente invención. Otro ejemplo (ejemplo 3) se basa en un NAN comercial y/o en fórmulas de lactógeno para lactantes (de la empresa Nestlé, Suiza), a la que se añaden los oligosacáridos específicos de la invención en las cantidades que se indican a continuación.

nutriente	por 100 kcal	por litro
energía (kcal)	100	670
proteínas (g)	1,83	12,3
grasas (g)	5,3	35,7

ES 2 534 882 T3

ácido linoleico (g)	0,79	5,3
ácido α -linolénico (mg)	101	675
lactosa (g)	11,2	74,7
mezcla de oligosacáridos del ejemplo 1 (g)	0,15	1,0
sales minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (μ g)	8	50
Se (μ g)	2	13
vitamina A (μ g RE)	105	700
vitamina D (μ g)	1,5	10
vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
vitamina K1 (μ g)	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 (μ g)	9	60
ácido pantoténico (mg)	0,45	3
vitamina B12 (μ g)	0,3	2
biotina (μ g)	2,2	15
colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (μ g)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5

REIVINDICACIONES

1. Mezcla de oligosacáridos que contiene:

- 5 i. del 5 al 70 % en peso de por lo menos un oligosacárido N-acetilado elegido entre el grupo formado por la N-acetil-galactosaminil-lactosa y la galactosil-N-acetil-galactosaminil-lactosa y
- 10 ii. del 5 al 90 % en peso de por lo menos un galacto-oligosacárido elegido entre el grupo formado por uno o más de los siguientes galactosil-disacáridos o galactosil-oligosacáridos: el Gal β 1,6Gal, el Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,6Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,3Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,6Gal β 1,4-Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,4Gal β 1,4Glc y el Gal β 1,4-Gal β 1,4Gal β 1,4Glc y
- 15 iii. del 2 al 50 % en peso de por lo menos un oligosacárido sialilado elegido entre el grupo formado por la 3'-sialil-lactosa y la 6'-sialil-lactosa y
- iv. del 2 al 70 % en peso de por lo menos un oligosacárido fucosilado elegido entre el grupo formado por la 2'-fucosil-lactosa, la 3-fucosil-lactosa, la difucosil-lactosa, las lacto-N-fucopentaosas, la lacto-N-difucohexaosa I, la monofucosil-lacto-N-hexaosa, la difucosil-lacto-N-hexaosa I y la difucosil-lacto-N-neohexaosa II.

2. Mezcla de oligosacáridos según la reivindicación 1, que contiene:

- 20 i. del 5 al 50 % en peso del oligosacárido N-acetilado,
- ii. del 5 al 70 % en peso del galacto-oligosacárido,
- iii. del 2 al 40 % en peso del oligosacárido sialilado y
- iv. del 10 al 70 % en peso del oligosacárido fucosilado.

25 3. Mezcla de oligosacáridos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que contiene:

- i. del 10 al 40 % en peso del oligosacárido N-acetilado,
- 30 ii. del 5 al 35 % en peso del galacto-oligosacárido,
- iii. del 2 al 20 % en peso del oligosacárido sialilado y
- iv. del 30 al 60 % en peso de por lo menos de un oligosacárido fucosilado.

35 4. Mezcla de oligosacáridos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene un 25 % en peso del oligosacárido N-acetilado, un 20 % en peso del galacto-oligosacárido, un 10 % en peso del oligosacárido sialilado y un 45 % en peso del oligosacárido fucosilado.

5. Mezcla de oligosacáridos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es sintética, totalmente derivada de una leche animal o parcialmente derivada de una leche animal.

40 6. Producto alimentario que contiene mezcla de oligosacáridos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

7. Un producto alimentario según la reivindicación anterior, que contiene una fuente de proteínas, una fuente de grasas y una fuente de hidratos de carbono.

45 8. Un producto alimentario según una cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, que es una fórmula inicial para lactantes, una fórmula para lactantes, un alimento para bebés, una composición de cereales para lactantes, una fórmula de continuación o una leche para el crecimiento, y el producto alimentario es con preferencia una fórmula inicial para lactantes.

50 9. Un producto alimentario según una cualquiera de las reivindicaciones de 6 a 8, en el que dicho producto alimentario contiene proteínas hidrolizadas, dichas proteínas hidrolizadas tienen con preferencia entre el 10 % y el 100 %, con mayor preferencia entre el 15 % y el 95 % de su población de proteínas o péptidos que tienen un peso molecular inferior a 1000 daltones.

55 10. Un producto alimentario según la reivindicación anterior, en el que el grado de hidrólisis de las proteínas hidrolizadas se sitúa dentro del intervalo comprendido entre 50 y 100, con preferencia entre 65 y 99 de NPN/TN %.

60 11. Un producto alimentario según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, en el que el % de nitrógeno de amino (lisina) reactivo con el TNBS, es decir, el N /TN de las proteínas hidrolizadas se sitúa dentro del intervalo comprendido entre el 8 y el 15 %, con preferencia entre el 9 y el 14 %.

12. Producto alimentario según una cualquiera de las reivindicaciones de 6 a 11, para el uso en la prevención y la reducción del riesgo y/o para la reducción de la severidad y/o para la reducción de la aparición de alergias alimentarias y de los efectos alérgicos alimentarios similares en la salud.

65

13. Producto alimentario según la reivindicación anterior, en el que dichos efectos son efectos en la piel, la dermatitis atópica, el sarpullido o la rojez.
- 5 14. Producto alimentario según una cualquiera de las reivindicaciones de 6 a 13, para uso en la ampliación de la tolerancia oral a los alérgenos.
15. Producto alimentario según una cualquiera de las reivindicaciones de 6 a 14, en el que dicho producto alimentario contiene por lo menos una cepa bacteriana probiótica.
- 10 16. Mezcla de oligosacáridos que contiene:
- i. del 5 al 70 % en peso de por lo menos un oligosacárido N-acetilado elegido entre el grupo formado por la N-acetil-galactosaminil-lactosa y la galactosil-N-acetil-galactosaminil-lactosa y
- 15 ii. del 5 al 90 % en peso de por lo menos un galacto-oligosacárido elegido entre el grupo formado por uno o más de los siguientes galactosil-disacáridos o galactosil-oligosacáridos: el Gal β 1,6Gal, el Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,6Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,3Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,6Gal β 1,4-Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,4Gal β 1,4Glc y el Gal β 1,4-Gal β 1,4Gal β 1,4Glc y
- 20 iii. del 2 al 50 % en peso de por lo menos un oligosacárido sialilado elegido entre el grupo formado por la 3'-sialil-lactosa y la 6'-sialil-lactosa y
- iv. del 5 al 70 % en peso de por lo menos un oligosacárido fucosilado elegido entre el grupo formado por la 2'-fucosil-lactosa, la 3-fucosil-lactosa, la difucosil-lactosa, las lacto-N-fucopentaosas, la lacto-N-difucohexaosa I, la monofucosil-lacto-N-hexaosa, la difucosil-lacto-N-hexaosa I y la difucosil-lacto-N-neohexaosa II,
- 25 para usar en la fabricación de un producto alimentario, por ejemplo una composición nutritiva sintética, para prevenir y reducir el riesgo y/o para reducir la severidad y/o para reducir la aparición de alergias alimentarias y de efectos alérgicos alimentarios similares en la salud.
- 30 17. Mezcla de oligosacáridos que contiene:
- i. del 5 al 70 % en peso de por lo menos un oligosacárido N-acetilado elegido entre el grupo formado por la N-acetil-galactosaminil-lactosa y la galactosil-N-acetil-galactosaminil-lactosa y
- 35 ii. del 5 al 90 % en peso de por lo menos un galacto-oligosacárido elegido entre el grupo formado por uno o más de los siguientes galactosil-disacáridos o galactosil-oligosacáridos: el Gal β 1,6Gal, el Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,6Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,3Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,6Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,6Gal β 1,4-Glc, el Gal β 1,3Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, el Gal β 1,4Gal β 1,4Glc y el Gal β 1,4-Gal β 1,4Gal β 1,4Glc y
- 40 iii. del 2 al 50 % en peso de por lo menos un oligosacárido sialilado elegido entre el grupo formado por la 3'-sialil-lactosa y la 6'-sialil-lactosa y
- iv. del 5 al 70 % en peso de por lo menos un oligosacárido fucosilado elegido entre el grupo formado por la 2'-fucosil-lactosa, la 3-fucosil-lactosa, la difucosil-lactosa, las lacto-N-fucopentaosas, la lacto-N-difucohexaosa I, la monofucosil-lacto-N-hexaosa, la difucosil-lacto-N-hexaosa I y la difucosil-lacto-N-neohexaosa II,
- 45 para usar en la fabricación de un producto alimentario, por ejemplo una composición nutritiva sintética, para ampliar la tolerancia oral a los alérgenos.
18. Mezcla de oligosacáridos para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16 y 17, en la que el producto alimentario es un suplemento, con preferencia presentado en forma de dosis unitarias.
- 50 19. Mezcla de oligosacáridos para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones de 16 a 18, en la que dicho producto alimentario contiene además proteínas totalmente hidrolizadas y/o parcialmente hidrolizadas, con preferencia en una cantidad suficiente o en una cantidad tal que reduzca el riesgo de alergias alimentarias.