

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 597**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/308 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2010 E 10779417 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2498626**

54 Título: **Composición nutritiva para fomentar el equilibrio de la flora intestinal y para fomentar la salud**

30 Prioridad:

12.11.2009 US 260495 P

25.11.2009 US 264430 P

20.10.2010 US 394805 P

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

14.09.2015

73 Titular/es:

NESTEC S.A. (100.0%)

Avenue Nestlé 55

1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

ROUGHEAD, ZAMZAM (FARIBA);

BENYACOUB, JALIL;

ROESSLE, CLAUDIA;

MAGER, JENNIFER RAE;

SWANSON, JULIE ANN;

GREENBERG, NORMAN ALAN;

BOLSTER, DOUGLAS RICHARD;

GARCIA RODENAS, CLARA LUCIA y

ROCHAT, FLORENCE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 545 597 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

Composición nutritiva para fomentar el equilibrio de la flora intestinal y para fomentar la salud

5 ANTECEDENTES Y TRASFONDO DE LA INVENCION

La presente invención, se refiere a composiciones nutritivas las cuales comprenden fibras dietéticas para fomentar el equilibrio de la flora intestinal del intestino y para fomentar la salud, y a procedimientos para mejorar el balance de la flora intestinal y para mejorar la salud, procedimiento éste, el cual incluye la administración de una cantidad efectiva de tal tipo composición.

Se conoce bien el hecho de que, la infección por bacterias patogénicas, puede ser perjudicial para la salud. Los ejemplos de estas bacterias, incluyen a las *Clostridium perfringens*, *C. difficile*, *Salmonella* y otros enteropatógenos.

15 En el pasado, se ha dejado que procediese la infección mediante estas bacterias perjudiciales, hasta el momento en el que ésta necesitaba tratarse con antibióticos. Los antibióticos, tienen un buen efecto sobre las bacterias perjudiciales. Sin embargo, no obstante, los antibióticos en cuestión, sufren del problema consistente en que, éstos, matan o eliminan, a su vez, a las poblaciones de bacterias intestinales, las cuales no son perjudiciales o dañinas para la salud, y las cuales ayudan en la digestión de la salud y los cuales proporcionan así mismo, también, otros beneficios adicionales para la salud. A estas poblaciones bacterianas, se les hace así mismo referencia, también, como bacterias “amistosas”.

25 Las bacterias anaeróbicas Gram positivas, no motiles, y a menudo ramificadas (Bifidobacterias), son uno de los mayores géneros de las bacterias, los cuales constituyen la microbiota (flora intestinal), las bacterias las cuales residen en el colon. Las *bifidobacterias*, ayudan en la digestión, éstas se encuentran asociadas con una reducida incidencia de las alergias, y evitan así mismo, también, algunas formas de crecimiento tumoral. Otros beneficios de las *Bifidobacterias* para la salud, incluyen a la defensa contra las bacterias patogénicas, a la estimulación del sistema inmunológico, y a los efectos de la salud, los cuales se refieren a la producción de ácidos grasos de cadena corta (“SCFAs” [de sus siglas en inglés, correspondientes a “short chain fatty acids”] -), así como también a una menor sensibilidad abdominal.

35 Los prebióticos, son substancias no digeribles, las cuales pueden afectar de una forma beneficiosa al huésped, procediendo a estimular de una forma beneficiosa el crecimiento de la microbiota o flora intestinal. Los fructooligosacáridos (“FOS”), son compuestos para fomentar el crecimiento de las bifidobacterias y de otras microbiotas o floras intestinales beneficiosas, y éstas se han estudiado de una forma extensa, como prebióticos. Los FOS (fructooligosacáridos), son polímeros de cadena corta, de hidrocarburos simples, los cuales no actúan como azúcares simples, en el intestino. Los fructooligosacáridos, se encuentran presentes, originándose de una forma natural, en la achicoria, en las bananas o plátanos, en el ajo, y en ciertos otros azúcares simples, y éstos se tratan, técnicamente, de fibras solubles. Se ha mostrado el hecho de que, los fructooligosacáridos (FOS), soportan, de una forma selectiva, la proliferación de probióticos intestinales, soportando, de una forma especial, a las bifidobacterias.

40 La oligofructosa (“OF”), se obtiene a partir de la inulina, la cual se extrae de la achicoria, mediante la utilización de agua.

45 Esto proporciona un producto con:

- ~ 92 % de fructanos del tipo inulina (moléculas con enlaces glucosídicos de β -2,1 fructosil-fructosa);
- Un grado de polimerización (“DP” - [de sus siglas en inglés correspondientes a Degree of Polymeritation] -) correspondiente a un valor situado entre 2 – 60 (de una forma ventajosa, de un valor promedio entre 10 – 12); y
- 50 ~ 62 -10 %, de azúcares libres (fructosa, glucosa y sacarosas).

55 El procesado adicional, (hidrólisis enzimática parcial o procedimientos de separación), puede producir productos de OF (oligofructosa). Esto puede así mismo incrementar la pureza, también, mediante la eliminación de los azúcares libres. La totalidad de estos productos, se encuentra en la configuración β -2,1.

60 De una forma alternativa, los FOS (fructooligosacáridos), se producen de una forma sintética, a partir de una molécula de sucrosa (sacarosa). Se utiliza la enzima fúngica β - fructosidasa, para añadir unidades de fructosa con enlaces del tipo β -2,1, en un proceso al cual se le denomina transfructosilación. Mediante este proceso, se forman así mismo, también, un limitado número de otros enlaces. El grado de polimerización (DP) es, de una forma usual, el correspondiente a un valor situado dentro de unos márgenes de 2 – 4, y la totalidad de ellos, se inicia con un residuo de glucosa.

65 El término fructanos del tipo inulina (“ITF” - [de sus sigla en inglés correspondientes a inulin-type fuctanes] -), se refiere a fructanos lineales los cuales contienen enlaces glicosídicos de β -2,1 fructosil-fructosa.

El producto, contiene moléculas con un DP (grado de polimerización) variable y una proporción de glucosa variable; las cuales se describen, de una forma general, mediante DP medio, DP máximo, o rango de DP.

5 Algunos fructanos del tipo inulina (ITF), tienen una glucosa como la unidad de inicio ("GFn-type" - [del tipo GFn] -), mientras que otras, no la tienen ("FN-type" - [del tipo Fn] -).

Algunos fructanos del tipo inulina (ITF), no se encuentran etiquetados de una forma uniforme en la literatura especializada, ya que no existe un modelo estándar oficial. Sin embargo, no obstante, éstos pueden categorizarse mediante los siguientes grados de polimerización (DP):

10

Cadena larga = ≥ 10 DP; y
Cadena corta = < 10 DP.

15

La nomenclatura, para los ITF (fructanos del tipo inulina), es inconsistente en la literatura especializada. En algunos lugares correspondientes a la literatura especializada, se consideran, a los términos OF (oligofruktosa) y FOS (fructooligosacáridos), como siendo sinónimos y éstos se definen como ITF (fructanos del tipo inulina) con un DP máx < 10 . En otros lugares correspondientes a la literatura especializada, el término FOS (fructooligosacáridos), se utiliza para describir a los fructanos del tipo inulina (ITF) de cadena corta (DP > 10), los cuales se sintetizan a partir de la sacarosa, y que tienen la estructura química del tipo GFn (ITF que tiene la glucosa como unidad de inicio), y que se encuentran enzimáticamente unidos a las unidades de fructosa. La oligofruktosa (OF), describe moléculas de cadena corta derivadas de la hidrólisis de la inulina, y pueden tener, bien ya sea la estructura GFn (que tiene la glucosa como unidad de inicio), o bien ya sea la estructura FN (que no tiene a la glucosa como la unidad de inicio).

20

25

El aditivo de la marca PREBIO1™, comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Nesté S.A., es una mezcla probiótica única, de diferentes fibras de FOS (oligosacáridos) e inulina, el cual se encuentra concebido para asistir en la salud colónica en su totalidad, de una forma particular, para asistir en la salud del colon próximo y distal, para ayudar a mantener la integridad colónica y de promocionar la microbiota intestinal sana. La fórmulas las cuales contienen el aditivo de la marca PREBIO1™, pueden también proporcionar un soporte nutritivo, para los pacientes con un compromiso gastrointestinal ("GI"), tales como los consistentes en la diarrea crónica / malnutrición crónica, la alimentación enteral temprana o precoz, la transición a partir del TPN (tránsito de la nutrición parenteral), síndrome del intestino corto, pancreatitis crónica, malabsorción relacionada con el tratamiento del cáncer, HIV (VIH) / AIDS (SIDA), vaciado gástrico retardado, y fibrosis quística.

30

35

La presente revelación, satisface la necesidades de la industria de soporte nutritivo, procediendo a proporcionar una composición con una tolerancia mejorada y con beneficios prebióticos incrementados, en comparación con el aditivo de la marca PREBIO1™, proporcionando, con ello, una nueva composición, la cual fomenta el equilibrio de la microbiota o flora intestinal y la salud de los individuos a los cuales se les administra.

40

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

45

La presente revelación, proporciona, ahora, una nueva composición nutritiva, la cual incluye la combinación de un FOS, un polisacárido y, el cual se trata de goma de acacia, e inulina, en unas cantidades relativas suficientes como para proporcionar una nutrición, cuando ésta se administra a un individuo el cual se encuentra en necesidad de ésta. La composición en cuestión, proporciona un suplemento nutritivo a las necesidades del individuo, y ésta puede administrarse de una forma oral. La administración enteral, para los pacientes los cuales se encuentren en necesidad de una alimentación por tubo, es también posible.

50

La composición, comprende, de una forma general, fructooligosacáridos (FOS), en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 35 %, en peso, hasta un 44 %, en peso. El polisacárido, se trata de un arabinogalactano, a saber, goma de acacia ("AG" - [de sus siglas en inglés, correspondientes a acacia gum] -), y éste se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 38 %, en peso, hasta un 50 %, en peso. La inulina, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 12 %, en peso, hasta un 24 %, en peso. El FOS y el polisacárido, se encuentran presentes en un factor de relación o ratio, referido a peso, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 62 : 38 hasta 28 : 62; y el FOS y la inulina, se encuentran presentes en un factor de relación o ratio, referido a peso, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 82 : 18 hasta 58 : 42. La goma de acacia (AG), es una molécula de alto peso molecular, compuesta por unidades de galactosa, unidades de arabinosa, unidades de ramnosa, y unidades de ácido glucurónico. Ésta se fermenta de una forma lenta, si se compara con otras fibras solubles, e incrementa la producción de SCFA (ácidos grasos de cadena corta), y así, por lo tanto, puede beneficiar al colon distal. Véase, a dicho efecto, Cherbut, et al., "Acacia Gum is a Bifidogenic Dietary Fibre with High Digestive Tolerance in Healthy Humans," - La goma de acacia, es una fibra dietética con una alta tolerancia digestiva en los seres humanos -, Microbial Ecology in Health and Disease, 15(1): 43 - 50 (2003). La AG (goma de acacia), tiene una tolerancia digestiva muy alta, con una tasa de hasta 70 g / día, y la cual no provoca efectos secundarios menores. Véase, a dicho efecto, la misma referencia. Unas reducidas dosis de AG (goma de acacia) (3 g día), han mostrado ser prebióticas y soportar el crecimiento de las *Bifidobacterias*, cuando ésta se

65

combina con 3 g / día de FOS (fructooligosacáridos). Véase, a dicho efecto, Rochat, et al., "Method of Treating Irritable Bowel Syndrome," Procedimiento para tratar el síndrome del intestino irritable -, patente estadounidense U. S. No. 7. 141. 554. Los estudios en animales, sugieren la capacidad de la AG, para mejorar los síntomas de la diarrea, y los estudios efectuados en seres humanos, han mostrado efectos en la normalización de la función intestinal. Véase, a dicho efecto, Wapnir, et al., "Gum Arabic Promotes Rat Jejunal Sodium and Water Absorption from Oral Rehydration Solutions in Two Models of Diarrhea," La goma arábica fomenta la absorción yeyunal de sodio y de agua, en la ratas, a partir de soluciones orales de rehidratación, en dos modelos de la diarrea -, Gastroenterology, 112 (6): 1979 – 1985 (1997). Véase también, a dicho efecto, Bliss, et al., "Supplementation with Gum Arabic Fiber Increases Fecal Nitrogen Excretion and Lowers Serum Urea Nitrogen Concentration in Chronic Renal Failure Patients Consuming a Low-protein Diet," La suplementación con fibra de goma arábica, incrementa la excreción fecal de nitrógeno y reduce la concentración de nitrógeno de la urea en el suero, en pacientes con fallo renal crónico, los cuales consumen un dieta reducida en proteína -, Am. J. Clin. Nutr., 63 (3): 392 - 398 (1996). Véase así mismo, también, Cherbut, et al. De una forma adicional, el hecho de añadir 5 g de AG (goma de acacia), a una comida, ha mostrado reducir la respuesta glicémica, el consumo crónico de 25 g / día, tiene un efecto en la reducción de los lípidos. Véase, a dicho efecto, Ross, et al., "A Study of the Effects of Dietary Gum Arabic in Humans," – Un estudio de los efecto de la goma arábica dietética en los seres humanos -, Am. J. Clin. Nutr., 37 (3): 368 - 375 (1983). Una composición prebiótica para mejorar la respuesta inmune, la cual comprende FOS (fructooligosacáridos) e inulina, es la que se da a conocer en la patente estadounidense U S 2003 / 040 492.

En una forma de presentación, la composición nutritiva en concordancia con la presente revelación, comprende fructooligosacáridos (FOS), y el arabinogalactano, encontrándose ambos presentes, en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. un 40 %, en peso, hasta aprox. un 42 %, en peso; y la inulina, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. un 16 %, en peso, hasta aprox. un 20 %, en peso.

En una forma de presentación, la composición nutritiva en concordancia con la presente revelación, comprende fructooligosacáridos (FOS), y el arabinogalactano, encontrándose ambos presentes, en una cantidad correspondiente a un porcentaje de aprox. un 41 %, en peso; y la inulina, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje de aprox. un 18 %, en peso.

Resulta ser ventajoso, para los fructooligosacáridos (FOS), y el arabinogalactano, el hecho de que éstos se encuentren presentes en un factor de relación o ratio, en peso, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. 44 : 38, hasta aprox. 35 : 50, ó bien, en un factor de relación o ratio correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. 42 : 40, hasta aprox. 40 : 42, ó bien en un factor de relación o ratio de 1 : 1. Es así mismo también ventajoso, para los fructooligosacáridos, (FOS) y la inulina, el hecho de que éstos se encuentren presentes en un factor de relación o ratio, en peso, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. 38 : 24, hasta aprox. 44 : 12, ó bien, en un factor de relación o ratio correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. 40 : 20, hasta aprox. 42 : 16, ó bien en un factor de relación o ratio de 7 : 3.

En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, los FOS, se encuentran presentes en una cantidad correspondiente a una tasa situada entre 1,5 – 4,5 g / l, ó bien, en una tasa de aprox. 4,12 g / l, encontrándose presente, el arabinogalactano AG, en una cantidad correspondiente a una tasa situada entre 1,5 - 5,5 g / l, ó bien, en una tasa de aprox. 4,12 g / l, y la inulina, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a una tasa situada entre 0,5 – 2,5 g / l, ó bien, en una tasa de aprox. 1,76 g / l. Esta composición, puede comprender, de una forma adicional, goma de guar, parcialmente hidrolizada ("PHGG" – [de sus siglas en inglés, correspondientes a partially hidrolized guar gume] -), en una cantidad correspondiente a una tasas de hasta 10 g / l. así, por ejemplo, la goma de guar parcialmente hidrolizada (PHGG), puede suministrarse en una cantidad correspondiente a una tasas comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 2 g / l, hasta los aprox. 9 g / l. En una forma de presentación, en concordancia con la presente invención la goma de guar parcialmente hidrolizada (PHGG), puede encontrarse presente en una cantidad correspondiente a una tasa de 7 g / l. En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, la PHGG (goma de guar parcialmente hidrolizada), puede encontrarse presente en una cantidad correspondiente a una tasa de 2,6 g / l. En todavía otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, la PHGG, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a una tasa de 5 g / l.

Debe tomarse debida nota, en cuanto al hecho consistente en que, la goma de guar, es, hablando desde el punto de vista químico, un polisacárido, mientras que, la goma de guar parcialmente hidrolizada (PHGG), puede todavía ser, por lo menos en una pequeña parte, un polisacárido, el "polisacárido" incluido en la presente composición nutritiva reivindicada, no incluye PHGG. En lugar de ello, la PHGG, la AG y la PHGG, pueden añadirse, adicionalmente al polisacárido, de tal forma que, la AG y la PHGG, no se añaden conjuntamente, para obtener un porcentaje de polisacárido correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 38 % - 50 %. En lugar de ello, la PHGG, puede añadirse a la composición nutritiva, adicionalmente al 38 % - 50 % del polisacárido AG.

En todavía otra forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, comprende, de una forma adicional, por lo menos una fibra insoluble, tal como la consistente en una fibra de soja, y la fibra exterior de los guisantes, o ambas. En una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, por lo menos una fibra insoluble, es una combinación de una fibra de soja y de una fibra exterior del guisante. El factor de relación o ratio de la fibra soluble de la composición, a saber, de los arabinogalactanos AG, y la inulina, y la fibra insoluble, es el correspondiente a valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 15 :1 y 1 : 1,5, ó bien, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 1,25 : 1 y 1,25, ó bien, el correspondiente a un factor de relación o ratio de 1 : 1. En una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, los FOS y la AG, se encuentran presentes, cada uno de ellos, en una cantidad correspondiente a una tasa de aprox. 3 g / l, la inulina, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a una tasa de aprox. 1,5 g / l, y la fibra de soja y la fibra exterior de los guisantes, se encuentran presentes, cada una de ellas, en una cantidad correspondiente a una tasa de 3,75 g / l.

Otra forma de presentación de la presente invención, se refiere a una formulación en polvo, seca, la cual comprende una de las composiciones nutritivas descritas aquí, en este documento de solicitud de patente. Estas composiciones en polvo, pueden elaborarse mediante un procedimiento, el cual incluye la preparación de una de las composiciones nutritivas, las cuales se describen aquí, en este documento de solicitud de patente, como un líquido y, continuación, procediendo a secar el líquido, mediante procedimiento de proyección pulverizada (spray), mediante procedimiento de secado por congelación (liofilización), o mediante otras técnicas de secado. Se contempla también el hecho consistente en añadir componentes nutritivos o composiciones nutritivas, adicionales, al líquido, previamente al proceso de secado, con objeto de proporcionar unos beneficios nutritivos mejorados, a la composición en polvo.

La presente revelación, se refiere así mismo, también, a un gran número de diferentes procedimientos de tratamiento, los cuales se encuentran concebidos para proporcionar nutrición a diversos individuos. De una forma general, los procedimientos de tratamiento, fomentan la microbiota o flora intestinal y la salud, mediante la administración de una cantidad efectiva de la composición nutritiva de la presente revelación, a un individuo, el cual se encuentre en necesidad de dicho tratamiento.

Otro procedimiento en concordancia con la presente revelación, se refiere a la mejora de la tolerancia de un paciente, a varios tratamientos médicos, los cuales conducen a trastornos o desórdenes del tracto gastrointestinal, incluyendo, tales tipos de tratamiento, a la radioterapia, a la quimioterapia, a la cirugía gastrointestinal, a la anestesia, a la administración de antibióticos, a los fármacos analgésicos, o a los tratamientos para la diarrea. El procedimiento, incluye la administración, a dichos pacientes, de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente.

Otro procedimiento, en concordancia con la presente invención, se refiere a conferir beneficios sistémicos, tales como los consistentes en un mejor crecimiento convergente, a niños hospitalizados. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, a tales tipos de niños, de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente.

Todavía otro procedimiento, en concordancia con la presente revelación, se refiere a reducir el tiempo de hospitalización para los pacientes. El procedimiento en cuestión, incluye la administración de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, a un paciente hospitalizado, tal como un paciente de avanzada edad, con objeto de capacitar, a dichos pacientes, a que éstos alcancen unos niveles de nutrición aceptables, y unos objetivos de alimentación, con una mayor tolerancia con respecto a tales tipos de formulaciones, para así, de este modo, incrementar la conformidad con la alimentación, y así a su vez, mejorar la condición o trastorno del paciente, con objeto de reducir el tiempo de hospitalización.

Los procedimientos adicionales, en concordancia con la presente invención, incluyen a los tratamientos para minimizar la evoluciones negativas de la microbiota o flora intestinal, en individuos mayores, debido a la avanzada edad de éstos, mediante la administración de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, a dichos individuos, con objeto de capacitar, a tales individuos, el que éstos mantengan unos niveles de microbiota o flora intestinal, durante un transcurso de tiempo más prolongado, de una forma independiente en cuanto a su avanzada edad incrementante, al mismo tiempo que se reduzcan las bacterias consistentes en las clostridium y que se aumenten las bifidobacterias.

La presente revelación, proporciona así mismo, también, un procedimiento para incrementar la producción de butirato, en el colon de un paciente, mediante la administración de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dada a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, a un paciente, con objeto de incrementar la producción de butirato, en comparación con formulaciones las cuales no contienen AG (goma de acacia), para producir la proliferación celular y la diferenciación, en el colon, y para reducir el valor pH de colon, con objeto de inhibir el crecimiento de la bacterias patógenas, para proporcionar unos beneficios antiinflamatorios, los cuales ayuden a proteger la barrera intestinal del paciente.

Todavía otro procedimiento, en concordancia con la presente invención, se refiere a la función inmune de individuo, mediante la administración de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí,

en este documento de solicitud de patente, para que disminuya la bacteria *Clostridium difficile*, al mismo tiempo que se mejoran la función de las células T, el tejido linfoide asociado con el intestino ("GALT"- [del inglés, gut-associated lymphoide tissue] -), y la IgA de secreción ("sIgS" – [de sus siglas en inglés, correspondientes a secretory IgA] -), con objeto de incrementar la capacidad del individuo para resistir a los malestares de la enfermedad.

Se proporciona así mismo, también, un procedimiento para mejorar la tolerancia a los trasplantes de los órganos, mediante la administración, a un individuo el cual haya recibido un trasplante, de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, para impartir, en éste, unas colonizaciones específicas, para proporcionar una regulación única, hacia abajo, de la respuesta inmune y la modulación de las citocinas inflamatorias, conduciendo a un masa corporal magra disminuida, que las GLP-1 y GLP-2, conducen a una liberación incrementada de la insulina. La GLP-1, es insulínica, pero, la GLP-2, tiene efectos trópicos en el intestino, tales como, por ejemplo, los consistentes en una proliferación de las células crípticas intestinales, y una elevación vellosa; véase, a dicho efecto, Martin GR et al., "Nutrient-stimulated GLP-2 release and crypt cell proliferation in experimental short bowel syndrome," - Liberación de la GLP-2 estimulada mediante nutrientes, y proliferación de las células crípticas, en el síndrome experimental del intestino corto -, Am. J. Physiol., Gastrointest., Liver Physiol., G431 - G438 (2005), y una disminución en el desequilibrio entre las respuestas de las células T colaboradoras (TH)1 y TH 2, véase a dicho efecto, Zhao Y, et. al., "Th1 and Th2 cytokines in organ transplantation: paradigm lost?," – Las citocinas Th1 y Th2, en el trasplante de órganos: ¿Un paradigma perdido? Crit Rev Immunol., 1999; 19 (2): 155 - 72.

Todavía otro procedimiento, se refiere a la mejora del crecimiento óseo, o a la prevención de la degradación ósea, en un paciente el cual se encuentre en necesidad de éste, mediante el incremento de la absorción de vitaminas y de nutrientes, en el intestino y en el colon de un individuo. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, a un paciente, de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, para incrementar la absorción de nutrientes, tales como los consistentes en la vitamina D, el zinc, o el calcio, para ayudar en la mejora de la estructura ósea, el crecimiento óseo y la función ósea.

Otro procedimiento de la presente revelación, se refiere a la mejora de la masa muscular de un paciente, mediante el incremento de la absorción de vitaminas y de otros nutrientes, en el intestino y el colon de un individuo. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, a un individuo, el cual desea tales tipos de mejora de la masa muscular, y de una absorción incrementada, de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente con objeto de incrementar, de una forma específica, la absorción de vitaminas y minerales, tales como (aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas), la vitamina D, el folato, la vitamina B12, el magnesio, o el calcio, en un individuo, para ayudar en la mejora del bienestar general, de la salud musculoesquelética, de la movilidad y la salud cognitiva, para prevenir o evitar la reducción o agotamiento de la masa muscular, o para mejorar la recuperación de la masa muscular.

La presente revelación, se refiere así mismo, también, a un procedimiento para la mejora del metabolismo de un individuo. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, a un individuo, el cual desea dicho metabolismo mejorado, de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, con objeto de mejorar la absorción de micronutrientes, para mejorar la biodisponibilidad de tales tipos de micronutrientes.

La presente revelación, se refiere así mismo, también, a un procedimiento para proporcionar una completa sensación o saciedad, de tal forma que, el individuo, sea capaz de tener un mejor inicio de la mañana, de evita el comer en exceso, de disminuir la ingesta calórica, o de proporcionar una energía sostenida, después de la administración de la composición.

Otro procedimiento de la presente invención, se refiere al tratamiento de la diabetes, en un paciente el cual se encuentre en necesidad de tal tipo de tratamiento. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, a tal tipo de paciente, de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, con objeto de disminuir la resistencia a la insulina, de disminuir las excursiones de la glucosa en sangre, o de disminuir el riesgo de CVD (enfermedad cardiovascular), y de reducir la azotemia, en aquéllos pacientes los cuales tengan una insuficiencia renal.

La presente revelación, se refiere así mismo, también, al uso de un polisacárido, a saber, la AG (goma de acacia), en una composición nutritiva, la cual incluye un FOS (fructooligosacárido) e inulina, para la administración, a un individuo, para proporcionar una nutrición a éste. El polisacárido, puede encontrarse presente en una cantidad efectiva para proporcionar una mayor tolerancia de tales tipos de composiciones nutritivas, cuando éstas se administran al individuo, encontrándose presentes, el polisacárido, el FOS y la inulina, en las cantidades las cuales se dan a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente.

Otro aspecto de la presente revelación, es el uso de la goma de acacia, para la preparación de una composición nutritiva, para fomentar el equilibrio de microbiota o flora intestinal y la salud, en un individuo. La composición nutritiva, incluye así mismo, también, un FOS e inulina, en las cantidades las cuales se dan a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente.

Rasgos distintivos o características, y ventajas, se encuentran descritos aquí, en esta revelación, y éstos resultarán evidentes, a raíz de la Descripción Detallada y de las figuras, las cuales se facilitan a continuación.

5 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LAS FIGURAS

La figura 1, muestra el tiempo necesario para alcanzar la ingesta calórica objetivizada como diana, en niños hospitalizados en unidades pediátricas de cuidados intensivos ("PICU" – [de sus siglas en inglés, correspondientes a pedriatic intensive care unit] -), los cuales están recibiendo una ventilación mecánica y una alimentación enteral, la cual contiene la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺) (con probióticos NCC2461 / NCC 3001 + prebióticos (PREBIO1™ – AG) + DHA) ó mezcla¹ (Blend¹) (sin probióticos y prebióticos o DHA añadidos).

La figura 2, muestra un ajuste estándar de un Simulador del Ecosistema Microbiano Intestinal Humano ("SHIME" – [de sus siglas en inglés, correspondientes a Human Intestinal Microbial Ecosystem] -), el cual incluye cinco reactores secuenciales, los cuales estimulan diferentes regiones del tracto intestinal humano.

Las figuras 3 A – 3 F, muestran gráficos de las concentraciones totales de SCFA (ácidos grasos de cadena corta), de acetato, de propionato y de butirato, en el colon ascendente, transversal y descendente, para los experimentos llevados a cabo mediante la mezcla¹ (Blend¹) (designada mediante el número "1") y la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺) (designada mediante el número "2").

Las figuras 4 A – 4 F, muestran diagramas de barras de los factores de relación o ratios A / P / B, en el colon ascendente, transversal o descendente, procedentes de experimentos llevados a cabo mediante la mezcla¹ (Blend¹) (designada mediante el número "1") y la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺) (designada mediante el número "2").

Las figuras 5 A – 5 E, muestra los datos para los efectos de la mezcla¹ (Blend¹) (designada como "SHIME 1") y la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺) (designada como "SHIME 2"), en la producción de diferentes vasos del colon, de los experimentos SHIME. Los datos, se presentan para semana del experimento. Las diferencias en las concentraciones de SCFA, entre los compartimientos del colon, se evaluaron por mediación de un análisis ANOVA de una sola vía, y se procedió a comparar las medias individuales, mediante la utilización del test de ensayo de Tukey.

Las figuras 6 A – 6 B, muestran diagramas de barras, los cuales realizan un gráfico de las concentraciones de amonio (mg de NH₄⁺ / l), en el colon ascendente, transversal y descendente, para experimentos llevados a cabo mediante la utilización de la mezcla¹ (Blend¹) (designada como "SHIME 1") y la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺) (designada como "SHIME 2"). Los datos, se presentan por período del experimento. Las diferencias significativas en la producción de amonio (CTRL v. TREAT) – [CONTROL, versus TRATAMIENTO] -, se han evaluado, mediante un test de ensayo T de estudiantes, de dos colas, los cuales se indican con *, para P < 0,05 y con **, para P < 0,01.

Las figuras 7 A – 7 B, muestran diagramas de barras, los cuales realizan un gráfico de las concentraciones de lactato, en el colon ascendente, transversal y descendente, para experimentos llevados a cabo mediante la utilización de la mezcla¹ (Blend¹) (designada como "SHIME 1") y la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺) (designada como "SHIME 2"). Los datos, se presentan por período del experimento. Las diferencias significativas en la producción de lactato (CTRL v. TREAT) – [CONTROL, versus TRATAMIENTO] -, se han evaluado, mediante un teste de ensayo de T de estudiantes, de dos colas, los cuales se indican con *, para P < 0,05.

Las figuras 8 A – 8 F, muestran el consumo de ácidos – bases, en el colon ascendente, transversal y descendente, para experimentos llevados a cabo mediante la utilización de la mezcla¹ (Blend¹) (designada como "SHIME 1") y la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺) (designada como "SHIME 2"). Los datos, se presentan por período del experimento.

La figura 9, muestra un ensayo de rastreo de exploración de corto plazo, el cual consiste en la incubación secuencial de una dosis representativa del compuesto seleccionado, en unas condiciones estimuladas para el estómago, el intestino delgado, y el colon ascendente.

La figura 10, muestra un esquema del muestreo experimental por lotes, para las mediciones del pH y del gas.

Las figuras 11 A – 11 B, muestran el cambio en las producciones totales de gas y de CO₂, en el experimento por lotes. La mezcla¹ (Blend¹), se designa como "A", y la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), se designa como "B". Las diferencias significativas, (al compararse con puntos de muestreo previos), se han valorado por mediación de un test de ensayo de estudiantes, de dos colas, los cuales se indican con *, para P < 0,05.

La figura 12, muestra el cambio en el valor pH en el experimento por lotes, procediendo a comparar los valores a un tiempo de 0 horas, y a un tiempo de 48 horas. La mezcla¹ (Blend¹), se designa como "A", y la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), se designa como "B". Las diferencias significativas, (al compararse con el otro producto), se han valorado por mediación de un test de ensayo T de estudiantes, de dos colas, los cuales se indican con *, para P < 0,05.

Las figuras 13 A – 13 B, muestran los datos de qPCR, para las bacterias totales, presentados por semana experimental, en cada compartimiento del colon. La figura 13 A, representa los datos procedentes de los experimentos con la mezcla¹ (Blend¹), y la figura 13 B, representa los datos procedentes de los experimentos con la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Allí en donde se designa mediante *, la diferencia con respecto a la media del control, es estadísticamente significativa, en concordancia con un test de ensayo T ($p < 0,05$).

Las figuras 14 A – 14 B, muestran datos de qCR, para el total de Bacteroidetes presentados por semana experimental, en cada compartimiento del colon. La figura 14 A, representa los datos procedentes de los experimentos con la mezcla¹ (Blend¹), y la figura 14 B, representa los datos procedentes de los experimentos con la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Allí en donde se designa mediante *, la diferencia con respecto a la media del control, es estadísticamente significativa, en concordancia con un test de ensayo T ($p < 0,05$).

Las figuras 15 A – 15 B, muestran datos de qCR, para el total de Firmicutes, presentados por semana experimental, en cada compartimiento del colon. La figura 15 A, representa los datos procedentes de los experimentos con la mezcla¹ (Blend¹) y la figura 15B, representa los datos procedentes de los experimentos con la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Allí en donde se designa mediante *, la diferencia con respecto a la media del control, es estadísticamente significativa, en concordancia con un test de ensayo T ($p < 0,05$).

Las figuras 16 A – 16 B, muestran datos de qCR, para el total de Lactobacilos presentados por semana experimental, en cada compartimiento del colon. La figura 16A, representa los datos procedentes de los experimentos con la mezcla¹ (Blend¹) y la figura 16B, representa los datos procedentes de los experimentos con la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Allí en donde se designa mediante *, la diferencia con respecto a la media del control, es estadísticamente significativa, en concordancia con un test de ensayo T ($p < 0,05$).

Las figuras 17 A – 17 B, muestran datos de qCR, para el total de Bifidobacterias presentados por semana experimental, en cada compartimiento del colon. La figura 17A, representa los datos procedentes de los experimentos con la mezcla¹ (Blend¹) y la figura 17 B, representa los datos procedentes de los experimentos con la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Allí en donde se designa mediante *, la diferencia con respecto a la media del control, es estadísticamente significativa, en concordancia con un test de ensayo T ($p < 0,05$).

Las figuras 18 A – 18 B, ilustran comparaciones de los datos de cada vaso del colon, para los dos productos, en un gráfico de dispersión. Las referencias AC1, TC1 y DC1, se refieren a la mezcla¹ (Blend¹), y las referencias AC2, TC2 y DC2, se refieren a la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Las semanas 1 – 2, eran las período de control y, las semanas 3 – 5, eran el período de tratamiento. La flecha roja, indica, para cada grupo, la posición del nudo, en el modelo de esplines.

Las figuras 19 A – 19 B, ilustran comparaciones de los datos de cada vaso del colon, para los dos productos, en un gráfico de dispersión. Las referencias AC1, TC1 y DC1, se refieren a la mezcla¹ (Blend¹), y las referencias AC2, TC2 y DC2, se refieren a la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Las semanas 1 – 2, eran las período de control y, las semanas 3 – 5, eran el período de tratamiento. La flecha roja, indica, para cada grupo, la posición del nudo, en el modelo de esplines.

La figura 20, es una comparación de los datos de cada vaso del colon, para los dos productos, en un gráfico de dispersión. Las referencias AC1, TC1 y DC1, se refieren a la mezcla¹ (Blend¹), y las referencias AC2, TC2 y DC2, se refieren a la mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Las semanas 1 – 2, eran las período de control y, las semanas 3 – 5, eran el período de tratamiento. La flecha roja, indica, para cada grupo, la posición del nudo, en el modelo de esplines.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

Tal y como se utiliza aquí, en esta revelación, y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares de “un”, “una”, “el” y “la”, incluyen a los referentes en plural, a menos que, en el contexto, se dicte claramente de otro modo. Así, de este modo, por ejemplo, la referencia a “un aminoácido”, incluye así mismo, también, a una mezcla de dos o de más aminoácidos, y por estilo.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término “aproximadamente”, se entenderá como queriendo hacer referencia a números, en un rango de números. De una forma adicional, los rangos numéricos aquí definidos, se entenderán como incluyendo a la totalidades de los números enteros, totalidades o fracciones, comprendidos dentro del rango.

Tal y como se utiliza aquí, en esta revelación, el término “aminoácido” se entenderá como incluyendo a uno o a más aminoácidos. El aminoácido, puede ser, por ejemplo, el consistente en la alanina, la arginina, la aspargina, el espartato, la citrulina, la cisteína, el glutamato, la glutamina, la glicina, la histidina, la hidroxiprolina, la hidroxiserina, la hidroxitirosina, la hidroxisilina, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, la fenilalanina, la prolina, la serina, la taurina, la treonina, el triptófano, la tirosina, la valina, o combinaciones de entre éstos.

5 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término “animal”, incluye, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los mamíferos, los cuales incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los roedores, a los mamíferos acuáticos o marinos, a los animales domésticos, tales como los consistentes en los perros y en los gatos, a los animales de granja, tales como los consistentes en las ovejas, los cerdos, la vacas y los caballos, y a los humanos. Allí en donde se utilizan los términos “animal”, o “mamífero”, o sus plurales, se contempla el hecho de que, éste, se aplica así mismo, también, a cualesquiera animales los cuales son capaces del efecto que se exhibe o el cual se pretende exhibir, en el contexto del pasaje.

10 Tal y como se utiliza aquí, en esta revelación, el término “antioxidante”, se entenderá como incluyendo una o más de varias substancias, tales como las consistentes en el betacaroteno, (precursor de la vitamina A), la vitamina C, la vitamina E, y el selenio, las cuales inhiben la oxidación o la reacciones fomentadas mediante las especies de oxígeno reactivo (“ ROS – [de sus siglas en inglés, correspondientes a Reactive Oxygen Species], y otras especies radicales y no radicales. De una forma adicional, los antioxidantes, son moléculas capaces de enlentecer o prevenir o evitar la oxidación de otras moléculas. Los ejemplos no limitativos de antioxidantes, incluyen a los caratenoides, a la coenzima Q10, “CoQ10”), la los flavonoides, al glutatión Goji (baya de licio), a la esperidina, baya de licio láctea (preparación láctea con baya de licio o goji), al lignano, a la luteína, al licopeno, a los polifenoles, al selenio, a la vitamina A, a la vitamina B, a la vitamina B₆, a la vitamina B₁₂, a la vitamina C, a la vitamina D, a la vitamina E, a la zeaxantina, o a combinaciones de entre éstos.

20 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, la frase “nutrición completa”, significa productos nutritivos, los cuales contienen suficientes tipos y suficientes niveles de macronutrientes (tales como los consistentes en las proteínas, las grasas, y los hidratos de carbono) y micronutrientes, los cuales sean suficientes como para ser una sola fuente de nutrición, para el animal al cual se le administran dicho nutrición completa de productos nutritivos.

25 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, una “cantidad efectiva”, es un cantidad la cual previene o evita una deficiencia, trata una enfermedad o condición médica, en un individuo o, de una forma más general, reduce los síntomas, ejerce un control de la progresión de las enfermedades, o proporciona un beneficio nutricional, fisiológico, o médico, al individuo en cuestión. Un tratamiento, puede encontrarse relacionado con el paciente o con el doctor.

30 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, una “nutrición incompleta”, son productos nutritivos los cuales no contienen unos niveles suficientes de macronutrientes (tales como los consistentes en las proteínas, las grasas, y los hidratos de carbono) y micronutrientes, los cuales serían suficientes como para ser una sola fuente de nutrición, para el animal al cual se le administran dicho nutrición incompleta de productos nutritivos.

35 Mientras que, los términos “individuo” o “paciente”, se utilizan aquí, a menudo, en este documento de solicitud de patente, para hacer referencia a un humano, la invención, no se encuentra no se encuentra no obstante limitada a ello. De una forma correspondientemente en concordancia, los términos “individuo” y “paciente”, se refiere a cualesquiera animales, mamíferos o humanos, los cuales tengan una condición o trastorno médico, o que se encuentren en riesgo de padecerla, y los cuales se pueden beneficiar del tratamiento en cuestión.

40 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, los ejemplos no limitativos de aceites de pescado, incluyen al ácido docohexaenoico (“DHA”), y al ácido eicosapentaenoico (“EPA”). Los ácidos DHA y EPA, pueden encontrarse así mismo presentes, también, en una fuente no consistente en un aceite de pescado (tal como, por ejemplo, la consistente en una fuente de algas, de plantas modificadas, etc.).

45 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, la frase “microorganismos de grado alimenticio”, significa microorganismos los cuales se usan de una forma general para los productos alimenticios, y que se consideran, también de una forma general, como siendo seguros.

50 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, la frase “administraciones de larga duración”, se refiere a administraciones continuas, durante un transcurso de tiempo de más de 6 semanas.

55 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término “mamífero”, incluye, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los roedores, a los mamíferos acuáticos o marinos, a los animales domésticos, tales como los consistentes en los perros y en los gatos, a los animales de granja, tales como los consistentes en las ovejas, los cerdos, la vacas y los caballos, y a los humanos. Allí en donde se utilizan los términos “animal”, o “mamífero”, o sus plurales, se contempla el hecho de que, éste, se aplica así mismo, también, a otros animales, animales los cuales son capaces del efecto que se exhibe o el cual se pretende exhibir, por parte del mamífero en cuestión.

60 Tal y como se utiliza aquí, en esta revelación, mediante el término “microorganismo”, se pretende dar a entender que éste incluye a las bacterias, a las levaduras o fermentos y / u hongos, a un medio de crecimiento (cultivo) celular con el microorganismo, a un medio de crecimiento (cultivo) celular, en el cual se ha cultivado el microorganismo.

Tal y como se utiliza aquí, en ese documento de solicitud de patente, el término “minerales”, se entenderá como pretendiendo incluir al boro, al calcio, al cromo, al cobre, la yodo, al hierro, al magnesio, al manganeso, al molibdeno, al níquel, al fósforo, al potasio, al selenio, al silicio, al estaño, al zinc, o a combinaciones de entre éstos.

5 La frase “composiciones nutritivas”, tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se entenderá como incluyendo cualquier número de ingredientes adicionales opcionales, incluyendo a los aditivos alimenticios convencionales, tales como, por ejemplo, los consistentes en uno o más acidulantes, espesantes adicionales, los tampones o agentes para proceder al ajuste del valor pH, los agentes quelantes, los colorantes, los emulsionantes, los excipientes, los agentes saborizantes o aromatizantes, los agentes osmóticos, un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, los conservantes, los estabilizantes, el azúcar, los edulcorantes, los texturizantes y / o las vitaminas. Los ingredientes opcionales, pueden añadirse en cualquier cantidad la cual sea apropiada.

15 Tal y como se utiliza aquí, en esta revelación, el término “paciente”, se entenderá como incluyendo a un animal, de una forma especial, un mamífero, y de una forma más especial, a un humano el cual esté recibiendo o intente recibir tratamiento, de la forma la cual se define aquí, en este documento de solicitud de patente.

Tal y como se utiliza aquí, en esta revelación, el término “fitoquímicos” o “ fitonutrientes”, se refiere a compuestos los cuales no son nutritivos, los cuales se encuentran en muchos alimentos. Los fitoquímicos, son alimentos funcionales los cuales tienen unos beneficios para la salud, los cuales van más allá de la nutrición básica, y éstos son compuestos estimulantes de la salud, los cuales provienen de fuentes de plantas. Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, los términos “fitoquímicos y “fitonutrientes”, se refieren a cualquier producto químico el cual se produce mediante una planta, y que imparte no o más beneficios para el usuario. Los fitoquímicos, pueden administrarse mediante cualesquiera medios, incluyendo a los medios tópicos, enterales, y / o parenterales. Tal y como se utiliza aquí, en esta revelación, los ejemplos de los fitoquímicos y de los fitonutrientes, incluyen a aquéllos consistentes en i) los compuestos fenólicos, incluyendo a los monofenoles (tales como los consistentes en: el apiol, el carnosol, el carvacrol, el dilapiol, el rosemarinol); los flavonoides (polifenoles), incluyendo a los flavonoles (tales como los consistentes en: la quercetina, el gingerol, el kaemferol, la miricetina, la rutina, la isoramnetina), las flavanonas (tales como las consistentes en: la hesperidina, la naringenina, la silibina, el eriodictol), las flavonas (tales como las consistentes en: la apigenina, la tangeritina, la luteolina), los flavan-3-oles (tales como los consistentes en: las catequinas, la (+)-catequina, la (+)-Galocatequina, la (-)-epicatequina, la (-)-epigalactequina, el quelato de (-)-epigalactequina (EGCG), el 3-galato de (-)-epicatequina, la teaflavina, el 3-galato de teaflavina, el 3'-galato de teaflavina, el 3-3'-digalato de teaflavina, las tearubiginas), las antocianinas (flavonales) y las antocianidinas (tales como las consistentes en: la pelargonidina, la peonidina, la cianidina, la delfinidina, la malvidina, la petunidina), las isoflavonas (fitoestrógenos) (tales como las consistentes en: la daidzeína (formononetina), la genisteína (biocanina A), la gliciteína, los dihidroflavonoles, las chalconas, los coumestanos (fitoestrógenos), y el coumestrol; los ácidos fenólicos (tales como los consistentes en: el ácido elágico, el ácido gálico, el ácido tánico, la vanilina, la curcumina); los ácidos hidroxicinámicos (tales como los consistentes en: el ácido cafeico, el ácido clorogénico, el ácido cinámico, el ácido ferúlico, la cumerina), los liganos (fitoestrógenos), la silimarina, el secoisolariciresinol, el pinoresinol, y el lariciresinol); los ésteres del tirosol (tales como los consistentes en: el tirosol, el hidroxitirosol, el oleocantal, la oleuropeína), los estilbenoides (tales como los consistentes en: el resveratrol, el pteroesstilbeno, el piceatonol) y las punicalaginas; ii) Los terpenos (isopropenoides), los cuales incluyen a los caratenoides (tetraterpenoides), incluyendo a los carotenos (tales como los consistentes en: el α -caroteno, el β -caroteno, el γ -caroteno, el δ -caroteno, el licopeno, el neuroporeno, el fitoflueno, el fitoeno), y las xantofilas (tales como las consistentes en la cantaxantina, la criptoxantina, la zeaxantina, la astaxantina, la luteína, la rubixantina), los monoterpenos, (tales como los consistentes en: el limoneno, el alcohol de perillilo), las saponinas; los lípidos, incluyendo a: los fitoesteroles (tales como los consistentes en: el campesterol, el beta-essitoesterol, el estigmaesterol), los tocoferoles (vitamina E), y los ácidos grasos omega-3, omega 6 y omega 9 (tales como los consistentes en el ácido gamma-linolólico); el triterpenoide (tal como el ácido oleanólico, el ácido urosólico, el ácido betulínico, el ácido morónico); iii) las betalainas, las cuales incluyen a las betacianinas (tales como las consistentes en: la betanina, la isobetanina, la probetanina, la neobetanina); y las betaxantinas (versiones no glicosídicas) (tales como las consistentes en: la indicaxantina y la vulgaxantina); iv) los organosulfuros, los cuales incluyen a las dioltionas (isotiocianatos) (tales como los consistentes en: el sulfurafano); y los tiosulfonatos (compuestos de alilo) (tales como los consistentes en el trisulfuro de alil-metilo, y el sulfuro de dialilo), los dioles, los glucosinolatos,, los cuales incluyen al indol-3-carbinol, el sulfurano; el 3,3'-diindolilmetano; la sinigrina; la alicina; la aliína; el isotiocianato de alilo; la piperina, el S-óxido de sinpropanotal; v) inhibidores de proteínas, los cuales incluyen a los inhibidores de la proteasa; vi) otros ácido orgánicos, los cuales incluyen al ácido oxálico, el ácido fítico (hexafosfato de inositol); el ácido tartárico; y el ácido anacárdico; o combinaciones de entre éstos.

60 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, un “prebiótico”, es una sustancia alimenticia la cual estimula, de una forma selectiva, el crecimiento de las bacterias beneficiosas, o inhibe el crecimiento de o la adherencia mucosal de las bacterias patogénicas en los intestinos. Estas sustancias, no se inactivan en el estómago y / o en el intestino superior, o se absorben en el tracto gastrointestinal de la persona que las ingiere, pero éstas se fermentan mediante la microflora gastrointestinal y / o mediante probióticos. Los probióticos, se definen, por ejemplo, por parte de Glenn R. Gibson y Marcel B. Roberfroid en, Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics, - Modulación dietética de la microbiota colónica humana:

Introducción del concepto de prebióticos -, J. Nutr. 1995, 125: 1401 - 1412. Los ejemplos no limitativos de los prebióticos, incluyen a la goma de acacia, al alfa glucano, a los arabinogalactanos, al beta glucano, a los dextranos, a los fructooligosacáridos, a la fucosil-lactosa, a los galactooligosacáridos, a los galactomananos, a los glucooligosacáridos, a la goma de guar, a la inulina, a los isomaltooligosacáridos, a los oligosacáridos lácticos, a la goma de guar parcialmente hidrolizada, a los pectiloligosacáridos, a los almidones resistentes, al almidón retrogradado, a los sialoligosacáridos, a la sialil-lactosa, a los soyooligosacáridos, a los alcoholes de azúcares, a los xilooligosacáridos, o a sus hidrolizados, o combinaciones de entre éstos.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, los microorganismos probióticos (a los cuales se le hará referencia, en la parte que sigue de este documento, como "probióticos"), son microorganismos de grado alimenticio (vivos, incluyendo a los microorganismos semiviables ó debilitados y / o no replicantes), metabolitos, preparaciones o componentes celulares microbianos de células microbianas, que pudieran conferir beneficios para la salud, en el huésped, cuando éstos se administran en unas cantidades adecuadas, de una forma más específica, que afecten de una forma beneficiosa a un huésped, mediante la mejora de su equilibrio microbiano intestinal, conduciendo a unos efectos sobre la salud o sobre el bienestar, en el huésped. Véase, a dicho efecto, Salminen S, Ouwehand A, Benno Y. et al., "Probiotics: how should they be defined?," – Probióticos: ¿ cómo pueden definirse éstos ? -, Trends Food Sci. Technol., 1999: 10, 107 - 10. De una forma general, se cree que, estos microorganismos, inhiben o influyen el crecimiento y / o el metabolismo de las bacterias patogénicas en el tracto intestinal. Los probióticos, pueden activar la función inmune del huésped. Por esta razón, se han llevado a cabo un gran número de diferentes enfoques referentes a propuestas de procedimientos para incluir probióticos en los productos alimenticios. Los ejemplos no limitativos de probióticos, incluyen a los *Aerococcus*, *Aspergillus*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Candida*, *Clostridium*, *Debaromyces*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Melissococcus*, *Micrococcus*, *Mucor*, *Oenococcus*, *Pediococcus*, *Penicillium*, *Peptostreptococcus*, *Pichia*, *Propionibacterium*, *Pseudocatenulatum*, *Rhizopus*, *Saccharomyces*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Torulopsis*, *Weissella*, o combinaciones de entre éstos.

Los términos "proteína", "péptido", oligopéptidos", o "polipéptido", tal y como éstos se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, se entenderán como haciendo referencia a cualquier composición, la cual incluye a los aminoácidos individuales (monómeros), a dos o más aminoácidos unidos conjuntamente, mediante un enlace o eslabón péptido (dipéptido, tripéptido, o polipéptido), al colágeno, a un precursor, a un homólogo, a un mimético, a una sal, a un profármaco,, o a un fragmento de éstos, o a una combinación de éstos. A efectos de claridad, el uso de cualesquiera de los términos anteriormente mencionados, arriba, es intercambiable, a menos que se especifique de otro modo. Se apreciará el hecho de que, los polipéptidos (o péptidos, o proteínas, u oligopéptidos), contienen, a menudo, aminoácidos distintos a los 20 aminoácidos a los cuales se les hace usualmente referencia como los 20 aminoácidos de origen natural, y que, muchos aminoácidos, incluyendo a los aminoácidos terminales, pueden modificarse en un polipéptido dado, bien mediante procesos naturales, tales como la glicosilación, y otras modificaciones post-translacionales (post-traduccionales), o mediante técnicas de modificación química, las cuales se conocen bien en el arte especializado de la técnica. Entre las modificaciones conocidas,, las cuales pueden encontrarse presentes en los polipéptidos, de la presente invención, se incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a la acetilación, a la acilación, a la ADP-ribosilación, a la amidación, a la unión covalente de un flavonoide o a una porción heme (hemo), a una unión covalente de un polinucleótido o de un derivado de polinucleótido, a una unión covalente de un lípido o de un derivado de lípido,, a un unión covalente de fosfatidilinositol, a una reticulación (entrecruzamiento), a una ciclación, a la formación de enlaces de disulfuro, a la demetilación, a la formación de reticulaciones (entrecruzamientos) covalentes,, a la formación de cisteína, a la formación de piroglutamato, a la formilación, a la gamma-carboxilación, a la glicación, a la glicosilación, a la formación de anclajes de glicosilfosfatidil inositol "GPI", a la hidroxilación, a la yodación, a la metilación, a la miristoilación, a la oxidación, al procesado proteolítico, a la fosforilación, a la prenilación, la racemización, a la selenoilación, a la sulfatación, a la adición de aminoácidos a los polipéptidos, mediatizada por transferencia de RNA, tal como la arginilación o la ubiquitinación. El término "proteína", incluye así mismo, también, a las "proteínas artificiales", las cuales se refieren a polipéptidos lineales o a polipéptidos no lineales, consistentes en repeticiones alternadas de un péptido.

Los ejemplos no limitativos de proteínas, incluyen a las proteínas de base láctea, a las proteínas de base vegetal (de plantas), a las proteínas de base animal, y a las proteínas artificiales. Las proteínas de base láctea, incluyen, por ejemplo, a la caseína, a los caseinatos, (tales como, por ejemplo, todas las formas, incluyendo a los caseinatos de sodio, de calcio, y de potasio), a los hidrolizados de caseína, al suero láctico (tal como, por ejemplo, todas las formas, incluyendo a la forma concentrada, y a la forma aislada, a la forma desmineralizada), a los hidrolizados de suero láctico, al concentrado de proteína láctea, y al aislamiento de proteína láctea. Las proteínas a base de plantas o vegetales, incluyen, por ejemplo, a la proteína de soja (tales como, por ejemplo, todas las formas de, incluyendo al concentrado y al aislamiento), a la proteína de guisantes (tales como, por ejemplo, todas las formas de, incluyendo al concentrado y al aislamiento), a la proteína de cáñola (colza) (tal como, por ejemplo, incluyendo a todas las formas, incluyendo al concentrado y al aislamiento), y a otras proteínas de plantas o vegetales, las cuales se encuentran disponibles en el mercado, consistentes en el trigo y las proteínas de trigo fraccionadas, el maíz y sus fracciones, incluyendo a la zeína, el arroz, la avena, la patata, los cacahuets, los guisantes en polvo, las judías verdes en polvo, y cualesquiera proteínas derivadas de las judías, la lentejas y las legumbres.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, la frase “administración durante un corto transcurso de tiempo”, se refiere a administraciones continuas durante un transcurso de tiempo de menos de 6 semanas.

5 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término “simbiótico”, se refiere a un suplemento, el cual contiene ambos, prebióticos y probióticos, los cuales actúan trabajando conjuntamente, para mejorar la microflora del intestino.

10 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, los términos “tratamiento”, “tratar” y “aliviar”, incluyen a ambos, un tratamiento profiláctico y un tratamiento preventivo (los cuales previenen y / o enlentecen el desarrollo de la condición o desorden (trastorno) patológico, objetivizado como diana), y un tratamiento curativo, terapéutico, o modificante de la enfermedad, incluyendo a medidas terapéuticas, las cuales curan, enlentecen, disminuyen los síntomas y / o paran la progresión de la condición o desorden (trastorno) patológico diagnosticado; y al tratamiento de los pacientes los cuales se encuentran en riesgo de contraer una enfermedad o de los cuales se sospecha que hayan contraído una enfermedad, así como también, de los pacientes los cuales están enfermos o o los cuales se han diagnosticado como sufriendo de una enfermedad o de una condición o trastorno médico. El término en cuestión, no implica, de una forma necesaria, el hecho de que, el sujeto se trate hasta su total recuperación. Los términos, “tratamiento” y “tratar”, se refieren así mismo, también al mantenimiento y / o estimulación de la salud, en un individuo el cual no sufra de una enfermedad, pero el cual pueda ser susceptible de desarrollar una condición o trastorno enfermiza o malsana, tal como la consistente en un desequilibrio del nitrógeno o en una pérdida muscular. Los términos “tratamiento”, “tratar” y “aliviar”, pretenden también incluir la potenciación o, de otro modo, la mejora, de una o más de las medidas primarias profilácticas o terapéuticas. Los términos “tratamiento”, “tratar” y “aliviar”, pretenden también incluir, de una forma adicional, la gestión del control dietético de una enfermedad o de una condición o trastorno, o de la gestión de control dietético, para la profilaxis o para la prevención de una enfermedad, o de una condición o trastorno.

20 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, la frase “alimentación por tubo” o “alimentación por sonda”, se refiere a un producto o composición alimenticia, completa, la cual se administra al sistema gastrointestinal de un animal, en lugar de la administración oral, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en canto a éstas, a la sonda nasogástrica, a la sonda gástrica, a la sonda de yeyunostomía, (“sonda J”), a la gastrostomía endoscópica percutánea (“PEG”), a un puerto de acceso, tal como el consistente en un puerto en la pared torácica, el cual proporcione un acceso al estómago, al yeyuno y a otros puertos apropiados de accesos.

30 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término “vitamina”, se entenderá como incluyendo cualquiera de las varias sustancias orgánicas solubles en grasas, o solubles en agua, (incluyendo, los ejemplos no limitativos de éstos, a la vitamina B1 (triamina), a la vitamina B2 (rivoflavina), a la vitamina B3 (niacina o niacinamida), a la vitamina B5 (ácido pantoténico), a la vitamina B6 (pirisoxina, piridoxal ó piridoxamina, o clorhidrato de piidoxina), a la a la vitamina B7 (biotina), a la vitamina B9 (ácido fólico), y a la vitamina B12 (varias cobalaminas, usualmente, cianocobalamina en suplementos vitamínicos), a la vitamina C, a la vitamina D, a la vitamina E, a la vitamina K, al ácido fólico y a la biotina), esenciales, en diminutas o insignificantes cantidades, para el crecimiento normal del cuerpo, y las cuales se obtienen, de una forma natural, de los alimentos vegetales o de plantas, o animales, o elaborados de una forma sintética, incluyendo así mismo, además, a la provitaminas, a los derivados, y a los análogos.

45 Nutrición enteral

La nutrición enteral, es el procedimiento preferido del suministro de los nutrientes, para individuos los cuales son incapaces de cumplir con sus necesidades nutritivas, de una forma oral. Para realizar este cometido, se utiliza, de la forma más usual, una fórmula estándar, en los individuos los cuales no presentan ningún problema o impedimento médico. Estas fórmulas, tienen contenidos de macronutrientes y de micronutrientes, los cuales cumplen con las recomendaciones para la población sana y, de una forma general, éstas se toleran bien. En el pasado, se preferían las fórmulas enterales exentas de fibras, debido a problemas con el atasco u obstrucción de la sonda o tubo, así, como debido también a la noción de que, de este modo, se beneficiaba al resto del intestino. Puesto que, los problemas de atasco u obstrucción debidos a las fibras, mientras tanto, se han eliminado en su mayor parte, se reconoce ahora el hecho de que puede incluirse fibra en tales tipos de formulaciones, con objeto de ejercer un gran número de efectos fisiológicos beneficiosos, los cuales se desean, para dicha población.

Efectos beneficiosos de la fibra

60 La fibra, incrementa el contenido de agua y el volumen de los contenidos alimenticios, normalizando, con ello, la progresión de las heces, a través del intestino. Así, de este modo, la fibra dietética, contribuye a mejorar la regularidad de los movimientos del intestino, facilitando, con ello, la generación de formaciones de heces blandas, y mejorando la facilidad y el control de la evacuación de las heces. De una forma adicional, las fibras solubles, viscosas, tienen un gran número de beneficios metabólicos, incluyendo a los efectos de reducción del colesterol. La presencia de estas fibras, incrementa la viscosidad de los contenidos intestinales y pueden interferir con la absorción de los ácidos biliares en el íleo, provocando un incremento de la pérdida de ácidos biliares fecales. Como resultado

de ello, se elimina el LDL colesterol de la sangre, mediante la acción del hígado, y éste se convierte en ácidos biliares, para compensar dicha pérdida. De una forma similar, las fibras viscosas, pueden también atenuar la respuesta de la glucosa y de la insulina, a la ingestión de nutrientes. Estas fibras, pueden incrementar la viscosidad en el estómago, retardando así, de este modo, el vaciado gástrico. De una forma adicional, la viscosidad incrementada de la quimo, ententece la tasa de absorción de la glucosa intestinal, y reduce las necesidades de insulina. Mediante el incremento de la viscosidad de los contenidos del estómago, estas fibras, reducen así mismo, también, la cantidad de reflujo gastroesofágico, la regurgitación, y los episodios de vómitos, lo cual mejora la tolerancia para los alimentos enterales.

10 Beneficios indirectos de la fibra

Se encuentran presentes aproximadamente 100 trillones de microorganismos en el intestino típico del adulto. El equilibrio entre las bacterias beneficiosas y las bacterias patogénicas, es extremadamente importante, para mantener la fisiología intestinal normal, ya que, este equilibrio, afecta a la función inmunológica y a la digestión y la absorción de los nutrientes. Por definición, una sustancia probiótica, es "un ingrediente fermentado de una forma selectiva, el cual permite cambios específicos, en ambos, la composición y / o la actividad, en la microbiota o flora intestinal, el cual confiere unos beneficios en el bienestar y en la salud del huésped". Esto se refiere, de una forma específica, a un incremento en las bifidobacterias y / o lactobacilos. Los beneficios de las sustancias probióticas, (o probióticos, de una forma resumida), incluyen a:

- (1) una mejora de la función de barrera mucosa, la cual ayuda a prevenir la translocación de bacterias hacia la corriente sanguínea;
- (2) la estimulación de las subpoblaciones bacterianas beneficiosas y la reducción de las subpoblaciones bacterianas patogénicas;
- (3) la producción de SCFA (ácidos grasos de cadena corta), tales como, por ejemplo, los consistentes en el butirato, la mayor fuente de energía para las células epiteliales en el intestino grueso; los SCFA, ayudan así mismo, también, a regular el Na⁺ y la absorción de agua; y
- (4) Una mejora en la inmunidad del huésped, vía interacciones entre las células inmunes intestinales y las bacterias patógenas.

30 Beneficios de las fibras dietéticas en la nutrición clínica

La diarrea y la constipación o estreñimiento, son quejas usuales entre los pacientes, en cuanto a lo referente a las fórmulas enterales exentas de fibras. La fibra, ha mostrado normalizar la frecuencia de defecación en el tiempo de tránsito, y la fibra, puede así, de este modo, añadirse a las fórmulas, con objeto de estimular la regularidad. Mediante la reciente realización de un megeanálisis, el cual incluye 51 estudios con respecto a las fórmulas enterales suplementadas con fibras, se ha encontrado el hecho de que, la administración de fibras, reduce la incidencia de la diarrea e incrementa la frecuencia de la heces, cuando ésta es baja, lo cual da soporte a un moderado efecto de la fibras en la función del intestino. Del mismo modo, un panel (jurado) consensual de expertos, recomendaba la inclusión de fibra en las dietas de la totalidad de los pacientes, si no existían contraindicaciones, en base a los beneficios sobre la diarrea, sobre la constipación o estreñimiento y sobre la tolerancia a la alimentación. Véase, a dicho efecto, SPEN, Gidelines 2006. Los beneficios adicionales de las fibras, incluyen a la mejora de la función de barrera intestinal, a la proliferación epitelial colónica, a la absorción mejorada de los fluidos y de los electrolitos, a un reflujo gastroesofágico, regurgitación y vómitos aliviados, a una mejora de la tolerancia de las alimentaciones enterales, y a los beneficios sobre el control glicémico y los parámetros de los lípidos en el suero. Por otro lado, la suplementación con fibras, se ha reportado, algunas veces, como provocando unos efectos secundarios gastrointestinales, tales como los consistentes en la distensión o hinchazón, y la flatulencia. Así, por lo tanto, es importante el hecho de incluir tipos y cantidades de fibras, con unos efectos secundarios gastrointestinales mínimos.

Puesto que, está bien reconocido el hecho consistente en que, diferentes fibras, ejercen diferentes efectos sobre la salud, el uso de mezclas de fibras, se ha convertido, de una forma incrementante, en usual. Se cree que, la mezclas, se asemejan, de una forma más íntima o cercana, un dieta mezclada normal, y que éstas permiten el logro de una gran variedad de efectos fisiológicos. No existen, en la actualidad, recomendaciones oficiales para la ratio o factor de relación de las fibras solubles con respecto a las fibras insolubles, si bien se estima el hecho consistente en que, en una dieta mezclada, aproximadamente un porcentaje correspondiente a un 30 % de la fibra consumida, es soluble.

La mezcla estándar de fibras para la alimentación por sonda, de la división de Nestlé, Nestlé Health Care Nutrition, está específicamente concebida, para maximizar los beneficios sobre la salud, al mismo tiempo que optimizar la tolerancia gastrointestinal y asegurar una viscosidad y unos caudales de flujo los cuales sean aceptables. La mezcla en cuestión, cumple con la recomendaciones actuales, proporcionando una tasa de 15 g / l de fibra, de la fórmula, y una mezcla de fibras solubles y de fibras insolubles. El componente soluble de la mezcla de fibras, está concebido para crear una mejora con respecto a equidad de científica y marca existente del aditivo consistente en Nestlé's Brandet Active Benefit, PREBIO1™ (Beneficio Activo Mezclado de Nestlé, de la marca PREBIO1®), el cual consiste en una mezcla 70 : 30 de fructooligosacáridos (FOS) e inulina, las cuales son fibras solubles, de baja viscosidad, obtenidas de la achicoria. Estas moléculas, son fructanos lineales, los cuales contienen enlaces o eslabones glicosídicos de β(2-1) fructosil-fructosa. La inulina (la cual se encuentra incluida en una cantidad correspondiente a

una tasa de 1,5 g / l), se refiere a moléculas con un DP (grado de polimerización) medio de ≥ 10 , mientras que, los FOS (fructooligosacáridos) (los cuales se encuentran incluidos en una cantidad correspondiente a una tasa de 3 g / l), tiene un reducido DP, y puede obtenerse como un producto de hidrólisis de la inulina, o mediante la síntesis de la fructosa y la glucosa.

5 Ambos, los FOS y la inulina, se han estudiado de una forma muy extensa, como prebióticos, con efectos bifidogénicos, los cuales se han observado a unas dosis correspondientes a 4 g / d. Ambos son fácilmente y rápidamente fragmentables, y parecen incrementar la producción de propionato y de butirato, lo cual se considera como sumamente beneficioso para la salud colónica. Estas fibras, tienen algunas propiedades consistentes en el
10 incremento del volumen, y la adición de los FOS, a una fórmula enteral, ha mostrado reducir la constipación o estreñimiento. La inulina y los FOS, parecen tener, así mismo, también, tener un efecto beneficioso sobre la función inmunológica. La inflamación y la expresión de la citocinas proinflamatorias, se redujeron en la colitis ulcerante, mediante el consumo de una dosis de 6 / g día de una mezcla de FOS / inulina, y en los pacientes de avanzada edad residentes en las residencias geriátricas, los cuales recibían una dosis de 8 g / d de FOS, se observó una
15 mejora en la respuesta inmune, tal y como venía indicado mediante un incremento en los linfocitos T. De una forma adicional, las mezclas de estas fibras (en unas dosis correspondientes a 8 g / d, y superiores), han mostrado mejorar la absorción de minerales, tales como, por ejemplo, la consistente en la absorción del calcio, la absorción del magnesio, la absorción del zinc, o la absorción del hierro, principalmente, en los adolescentes y en la mujeres post-menopausia, lo cual tiene como resultado una reducción de la presión sanguínea y una mejor salud cardiovascular, así como una mejor mineralización de los huesos. Con objeto de obtener los mejores resultados procedentes de los fructooligosacáridos (FOS), no obstante, la ingesta diaria, debería ser la correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 5 g / d, y los 10 g / d, ya que, unas dosis superiores a los 15 gramos por día, podrían causar gas o calambres intestinales, procedentes de un exceso de poblaciones de Bifidobacterias. Se ha encontrado el hecho de que, la tolerancia GI (gastrointestinal) debida a la producción de gases, se mejora,
20 cuando se utilizan las mezclas de FOS / inulina, en comparación al uso de uno de ellos solo.

La presente revelación, proporciona una revelación nutritiva, con la dosis de estas fibras por debajo del nivel el cual ha mostrado provocar una molestia o malestar del intestino, pero que todavía confiere unos beneficios prebióticos. Tal y como se discute en la sección que se facilita abajo, a continuación, la adición de AG (goma de acacia) en la
30 composición nutritiva, de la presente revelación, permite el uso de unas reducidas dosis de inulina y de FOS, al mismo tiempo que incrementa el contenido de fibra, y confiere un mayor beneficio prebiótico total.

Mezcla estándar para la alimentación por sonda

35 La presente invención, proporciona una nueva composición mejorada, la cual comprende FOS e inulina en una ratio o factor de relación de 70 : 30, de FOS con respecto a inulina (PREBIO1™, y AG, en un factor de relación o ratio de FOS con respecto a AG, de 1 : 1. Esta mezcla, proporciona un rango de fibras de cadena corta (FOS), de fibras de cadena media (inulina) y de fibras de cadena larga (AG), las cuales se fermentan a diferentes tasas, confiriendo así, de este modo, unos beneficios, a lo largo del colon en su totalidad.

40 La AG, a la cual se la conoce así mismo, también, como Goma acacia, goma de acacia, Goma arábiga, o goma India, es una fibra natural, no viscosa, soluble, la cual pertenece a la familia de los arabinogalactanos. La AG, es una molécula altamente ramificada de alto peso molecular, la cual se encuentra compuesta por unidades de galactosa, arabinosa, ramnosa, y ácido glucurónico. Esta sustancia natural, tiene un peso molecular medio correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 300 kDa y los 800 kDa. Éste se encuentra compuesto por un porcentaje del 95 % referido al peso en seco, de polisacáridos, y por un porcentaje correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 1% hasta un 2 % de proteínas, en dependencia del tipo de éstas. La AG, se encuentra compuesta por tres diferentes fracciones, a saber, por un porcentaje del 1 % de glicoproteína, por un porcentaje del 1 – 10 % de proteína de arabinogalactano, y por un porcentaje del 90 – 99 % de arabinogalactano. La AG, fermenta de una forma lenta, en comparación con otras
45 fibras solubles, e incrementa la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y, así, por lo tanto, puede beneficiar al colon distal. Unas dosis reducidas de AG (3 g / d), han mostrado ser prebióticas, cuando éstas se combinan con una dosis de 3 g / d de FOS. Estudios realizados en animales, sugieren el hecho de la capacidad de la AG, para mejorar los síntomas de la diarrea, y ensayos realizados en seres humanos, han mostrado los efectos de ésta, en la normalización de la función del intestino. De una forma adicional, la adición de 5 g de AG, a una comida, ha mostrado el hecho de reducir la respuesta glicémica, y un consumo crónico (continuado) de 25 g / d, tiene un efecto de reducción de los lípidos.

60 Los individuos, tienen, de una forma general, una tolerancia gastrointestinal muy alta, a la AG, con una administración correspondiente a una dosis de hasta 70 g / d, no provocando efectos secundarios mayores en los individuos sanos. Se ha encontrado el hecho de que, las combinaciones de FOS y de AG, en una ratio o factor de relación correspondiente a un valor de 1 : 1, tal y como se provee en la composición de la presente revelación, reduce los efectos secundarios en el tracto gastrointestinal (GI), tales como los consistentes en la hinchazón y el malestar estomacal, en comparación con el fructooligosacárido (FOS) solo, mientras que, al mismo tiempo que, éstas, confieren un beneficio prebiótico sinérgico. Así, de este modo, la AG, puede proporcionar una sustitución parcial para para los FOS, para ofrecer unos beneficios prebióticos, sin los problemas de tolerancia. De una forma
65

adicional, la AG, puede también proteger, así mismo, a los FOS, de la hidrólisis, y ayudar a reducir la viscosidad de la fibra de soja, y de otras fibras, tales como la consistente en la fibra exterior del guisante. Se cree que, la AG, actúa de una forma similar a un emulsionante, para mejorar el rendimiento de los FOS en tales tipos de composiciones. Así, por lo tanto, la adición de la altamente compleja AG de alto peso molecular, mejora el bienestar del intestino, al mismo tiempo que incrementa los beneficios prebióticos de las fibras de FOS.

La AG, proporciona así mismo, también, un gran número de beneficios no esperados, en las formulaciones de la presente revelación. Así, por ejemplo, se ha encontrado el hecho de que, la AG, en las cantidades anteriormente descritas, en este documento, protege a los FOS de la hidrólisis, reteniendo así, de este modo, a los FOS, en una forma la cual es activa, después de la administración al individuo. Se cree así mismo, también, el hecho de que, la AG, ayuda así mismo, también, en el mantenimiento de la viscosidad de la formulación, cuando se encuentran presentes otras fibras, tales como las consistentes en la fibras de soja, o las fibras de guisante. Las ventajas adicionales de la AG, incluyen a su relativamente baja viscosidad en agua, a su alta solubilidad a la temperatura ambiente, a su sabor neutro, a su color y olor, y a su capacidad para mejorar la sensación en boca, y para mejorar la liberación de los sabores (cuando ésta se utiliza con saborizantes o aromatizantes).

En el pasado, la rápida fermentación de la inulina y de los FOS, se ha venido asociando con el exceso de gas y el malestar gastrointestinal (GI), limitando así, de este modo, la dosis de fibras prebióticas que puede añadirse a los productos. De una forma ventajosa, el uso, de una AG lentamente fermentada, permite el suministro de una dosis mayor de fibras prebióticas, sin la intolerancia gastrointestinal (GI) asociada. De una forma adicional, el uso de AG y de FOS, en un factor de relación o ratio de aprox. 1 : 1, ha mostrado el hecho de estimular un efecto prebiótico sinérgico, así como también una tolerancia gastrointestinal mejorada, convirtiendo así, de este modo, a esta combinación de fibras solubles, en una combinación ideal para su adición a las fórmulas enterales.

Uno de los mayores problemas existentes en la nutrición enteral, es el que acontezca una diarrea u otros efectos secundarios gastrointestinales, durante la nutrición. Existen informes, con respecto a la tasa de diarrea, correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 2 % y un 67 %, de los pacientes que reciben una nutrición enteral. Véase, a dicho efecto el trabajo de Patti Eisenberg, "An Overview of Diarrhea in the Patient Receiving Enteral Nutrition," – Una revisión de la diarrea, en los pacientes que reciben una nutrición enteral -, Gastroenterology Nursing, 25(3): 95 - 104 (2002).

La composición de la presente revelación, usa fibras fuertemente prebióticas, con una amplia gama de pesos moleculares (desde de muy bajo peso molecular, hasta de muy alto peso molecular), y unas tasas de fermentación (fermentación rápida o fermentación lenta), lo cual permite la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), y unos efectos prebióticos, los cuales se mantengan a los largo de la longitud total de colon.

Las cantidades de FOS, de inulina y de AG, pueden variar, con la condición de que, éstas, se encuentren comprendidas dentro de los factores de relación o ratios reivindicados. Tal y como se anota aquí, en este documento de solicitud de patente, las cantidad de FOS o de AG, pueden encontrarse comprendidas, cada una de ellas, dentro de unos márgenes que van desde los 1,5 g / l hasta los 10 g / l, pero, éstos, pueden también encontrarse comprendidos dentro de unos márgenes que van desde los 3 g / l hasta los 5,5 / l. La inulina, puede encontrarse comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 0,5 g / l hasta los 5 g / l, pero, ésta, puede también encontrarse comprendida dentro de unos márgenes que van desde 1 g / l hasta los 2,5 g / l. Estas cantidades, utilizadas dentro los factores de relación o ratios reivindicados, se toleran bien, por parte de los individuos, a los cuales se les administra la composición.

En otra forma de presentación, la composición de la presente revelación, comprende fibra exterior de guisante (fibra de guisante de la capa exterior), insoluble. La fibra exterior del guisante, es un fibra insoluble, la cual se obtiene de las cáscaras de los guisantes, y la cual puede incluirse en una cantidad correspondiente a un valor situado entre los 5 g / l, y los 10 g / l, ó bien, en una cantidad correspondiente a un valor situado entre los 7 g / l, y los 8 g / l, o bien, en una cantidad correspondiente a un valor de aprox. 7,5 g / l. La fibra exterior del guisante, se encuentra compuesta, principalmente, de hemicelulosa rica en arabinosa, de celulosa, y de sustancias pécticas, tales como la consistente en el ácido urónico. La adición de 4 g / d de fibra de cáscara de guisante, a la dieta de las personas mayores residentes en instituciones para gente mayor, incrementaba, de una forma significativa, la frecuencia intestinal, intestino y reducía la necesidad del uso de un laxante (administración de puré de ciruelas), en comparación con la base de referencia. Ésta ha mostrado así mismo, también, el hecho de incrementar el peso de las heces, en humanos y en animales. La adición de fibra de cáscara de guisante (10 g) a una comida, ha mostrado así mismo, también, el hecho reducir los niveles postprandiales de colesterol en suero.

La adición de fibras insolubles, tales como las consistentes en la fibra exterior de guisante, la proteína de soja, la celulosa, o la hemicelulosa, proporciona beneficios en la regularidad y en el volumen fecal. Con objeto de proporcionar unas dosis eficaces de fibras prebióticas, y de optimizar la tolerancia GI (gastrointestinal), y el rendimiento técnico, el factor de relación o ratio de fibra soluble / fibra insoluble, puede ajustarse a un valor de 50 : 50. Una forma de presentación de tal tipo de composición, es la que se presenta en la Tabla 1. La cantidad de fibra ofrecida mediante la mezcla, en una alimentación completa, cumple con las recomendaciones establecidas por parte de diversas asociaciones profesionales, tales como:

- (a) Sociedad Europea para la Nutrición Parenteral y Enteral ("ESPEN" – [de sus siglas en inglés, correspondientes a *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition*] -): Los pacientes con una función normal del intestino, incluyendo a los pacientes post-quirúrgicos, pueden beneficiarse de la adición de fibras; 10 – 15 g de fibra / l, es una cantidad mínima apropiada.
- (b) Instituto de medicina ("IOM" – [de sus siglas en inglés, correspondientes a *Institute of Medicine*] -) y Asociación Americana de Dietética ("ADA" – [de sus siglas en inglés, correspondientes a *American Dietetic Association*] -): 14 g de fibra / 1000 kcal; y
- (c) Asociación Americana de la Diabetes ("ADA" – [de sus siglas en inglés, correspondientes a *American Diabetes Association*] -): 15 - 25 g de fibra / 1000 kcal.

Tabla 1: Composición de la mezcla estándar de alimentación por zona (fórmula para adultos y pediátrica)*

Tipo de fibra	Cantidad (g) en 1 l	Cantidad (g) en 1,5 l (alimentación completa)
FOS	3	4,5
Inulina	1,5	2,25
Goma de acacia	3	4,5
Fibra exterior de guisante (fuente de celulosa, hemicelulosa, y pectina)	7,5	11,25
Total	1,5	22,5

* Asumiendo una fórmula isocalórica (1,0 – 1,2 kcal / ml)

Fibra dietética renal

Los pacientes con la enfermedad renal en una fase final, sufren de perturbaciones o molestias digestivas, sufriendo, de una forma especial, de constipación o estreñimiento. Aproximadamente un porcentaje del 50 % de los pacientes con enfermedad renal en la fase final, sufren de constipación o estreñimiento. Véase, a dicho efecto, Murtagh FEM, Addington-Hall J, Higginson IJ. *The Prevalence of Symptoms in End-Stage Renal Disease: A Systematic Review.*, - El predominio de los síntomas en la enfermedad renal en su fase final: Una revisión sistemática -. *Advances in Chronic Kidney Disease (Avances en la enfermedad renal crónica)* 2007; 14(1): 82 -89. La PHGG (goma de guar parcialmente hidrolizada), es la única fibra dietética soluble en agua, la cual se extrae de la goma de guar. La alta viscosidad original de la goma de guar, casi se elimina, después de la hidrólisis, convirtiendo a ésta en una adición ideal a los productos alimenticios líquidos y a las fórmulas nutritivas líquidas. Existen datos, los cuales dan soporte a los efectos beneficiosos de la PHGG, para la regularidad del intestino, y para la constipación o estreñimiento en particular. Muchos de los efectos beneficiosos de la PHGG, se deben, presumiblemente, a su completa fermentación en el colon, la cual produce, de una forma significativa, una mayor cantidad de butirato que los que lo hacen otras fibras solubles. Véase a dicho efecto, Velazquez M, Davies C, Marett R, Slavin J, Feirtag J. *Effect of oligosaccharides and fibre substitutes on short chain fatty acid production by human faeca microflora.* – Efecto de los oligosacáridos y sustitutos de las fibras en la producción de ácidos grasos de cadena corta, en la microflora fecal humana - . *Anaerobe* 2000; 6(2): 87 - 92. Tal y como es el caso con otras fibras solubles, las cuales fermentan rápidamente, en el colon proximal, la PHGG, no incrementa de una forma significativa el peso de las heces. Sin embargo, no obstante, un gran número de estudios realizados, han mostrado el hecho de que, la PHGG, es beneficiosa en la función de la normalización del intestino, previniendo o aliviando, con ello, ambas, la diarrea y la constipación o estreñimiento, de una forma especial, en los pacientes los cuales reciben una nutrición parenteral y en otras poblaciones de riesgo. Véase, a dicho efecto, Slavin JL, Greenberg NA. 2003. *Partially Hydrolyzed Guar Gum: Clinical Nutrition Uses, Usos de la goma de guar parcialmente hidrolizada* -. *Nutrition (Nutrición)*; 19: 549 - 552.

En un doble ensayo clínico ciego, aleatorio, se procedió a evaluar la influencia de una fibra soluble, la PHGG, en la tasa de diarrea, en pacientes médicos y quirúrgicos. Un total de 30 pacientes, de los 100 pacientes del estudio, recibieron una nutrición enteral total ("TEN" – [de las siglas en inglés correspondientes a "total enteral nutrition"] -), a continuación de haber seguido una cirugía gastrointestinal superior, un total de y0 pacientes, recibieron una nutrición una nutrición enteral suplementaria de 1000 ml / d. Aconteció diarrea en 15 de los paciente alimentados con la nutrición exenta de fibras (30%) y 6 de los pacientes alimentados mediante la nutrición con fibras(12 %) (P < 0,5). En el grupo al cual se le administraba la dieta exenta de fibra, había 40,6 días anotados, en los cuales, los pacientes sufrieron de diarrea, y había 10,2 días anotados, en el grupo suplementado (P < 0,05), P < 0,05). La descarga de la nutrición enteral, debido a los efectos secundarios GI (gastrointestinales), era significativamente más a menudo y frecuente, en el grupo de pacientes exentos de fibra, los cuales recibían TEN (nutrición enteral total), que en el grupo suplementado. La utilización de la goma de guar parcialmente hidrolizada (PHGG), reducía la tasa de la incidencia de la diarrea, tanto en los pacientes los cuales se habían alimentado con una nutrición total, como en los pacientes los cuales se habían alimentado con una nutrición enteral suplementada. De una forma adicional, cuando acontecía diarrea en los pacientes alimentados con nutrición enteral suplementada con fibra, la duración era más corta.

En un estudio efectuado en residentes de asistencia durante un largo plazo, los cuales se encontraban afectados de constipación o estreñimiento, a los cuales se les administraba enemas, una suplementación diaria con PHGG (18 g), daba como resultado una significativa reducción en los requerimientos de los enemas, en los residentes asistidos con una alta utilización de enemas correspondientes a la base de referencia. Véase, a dicho efecto, Soriano CV, Hibler KD, Maxey KI. Long-term fiber intervention program: reduction in enema use at a developmental care facility, - Programa de intervención con fibras, de larga duración: La reducción en el uso de los enemas, en un centro de cuidados en desarrollo -. Journal of the American Dietetic Association (Diario de la Asociación Dietética Americana), 2000 S; 100 (9): A 82. De una forma adicional, la PHGG (a razón de 8 - 12 g por día), hace disminuir la incidencia de la constipación o estreñimiento, y reduce de una forma significativa, el uso de laxantes, en los residentes en centros geriátricos para personas mayores, los cuales han venido tomando laxantes según una base diaria. Véase, a dicho efecto, Patrick P, Gohman S, Marx S, DeLegge M, Greenberg N. Effect of Supplements of Partially Hydrolyzed Guar Gum on the Occurrence of Constipation and Use of Laxative Agents, Efecto de los suplementos de goma de guar parcialmente hidrolizada en la incidencia de la constipación y el uso de agentes laxantes -. Journal of the American Dietetic Association (Diario de la Asociación Dietética Americana), 1998; 98 (8): 912 - 914. De una forma similar, la ingesta diaria de 11 g de PHGGi, incrementaba la frecuencia de los movimientos del intestino de las mujeres afectadas de constipación. Véase, a dicho efecto, Takahashi H, Yang S, Hayaski C, Kim M, Yamanaka J, Yamamoto T. Influence of partially hydrolyzed guar gum on constipation in women, - La influencia de la goma de guar parcialmente hidrolizada en la constipación, en la mujeres -. Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Diario de la ciencia nutricional y vitaminología), 1994; 40: 251 - 259. La PHGG, ha mostrado así mismo, también, el hecho de que, ésta, reduce los síntomas del síndrome del intestino irritable, así como también la producción de *Bifidobacterium*, en el intestino.

De una forma adicional, el uso de PHGG, ha mostrado así mismo, también, el hecho de aliviar el dolor abdominal y de mejorar los hábitos del intestino, en las personas adultas afectadas del síndrome del intestino irritable ("IBS" - [de la siglas en inglés, correspondientes a Irritable Bowel Syndrome] -). La mayoría de los sujetos pertenecientes a este estudio, tenían un IBS predominante con constipación. Los sujetos los cuales recibieron una dosis de 5 g por día de PHGG, reportaron una mejora subjetiva mayor, en comparación con los sujetos los cuales recibieron salvado de trigo. Véase, a dicho efecto, Parisi G, Zilli M, Miani M et al. High-fiber diet supplementation in patients with irritable bowel syndrome (IBS): a multicenter, randomized, open trial comparison between wheat bran diet and partially hydrolyzed guar gum, Suplementación de la dieta con un alto contenido de fibras, en pacientes aquejados del síndrome del intestino irritable (IBS): una comparación de ensayos abiertos, aleatorios, en múltiples centros, entre la dieta con salvado de trigo y goma de guar parcialmente hidrolizada (PHGG). Dig Dis Sci 2002; 47 (8): 1697 - 704.

Se ha desarrollado un gran número de composiciones. Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, la composición a la cual se le hace referencia como "Mezcla de Fibra Renal" (Renal Fiber Blend), no pretende limitarse a los pacientes renales; ésta está pensada para aquéllos grupos de pacientes los cuales puedan beneficiarse de tal tipo de mezcla. Así, por ejemplo, la Mezcla de Fibra Renal, confiere así mismo, también, beneficios para el control glicémico y así, por lo tanto, ésta está pensada, en una forma de presentación, para los pacientes aquejados de fallo renal agudo o crónico, los cuales, a menudo, tienen hiperglicemia inducida por el estrés, o diabetes mellitus. De una forma alternativa, la Mezcla de Fibra RENAL, ya que ésta confiere unos beneficios glicémicos, está también pensada, en una forma de presentación, para los pacientes aquejados de hiperglicemia o de diabetes mellitus, sin un fallo renal crónico. En una forma de presentación, la composición de la presente revelación, es una Mezcla de Fibra Renal, la cual, de una forma adicional, comprende PHGG.

En una forma de presentación, la Mezcla de Fibra Renal de la presente revelación, comprende 3 - 5,5 g / l de FOS, 1 - 2,5 g / l de Inulina, 3 - 5,5 g / l de AG, y 0 - 10 g / l de PHGG.

En otra forma de presentación, la Mezcla de Fibra Renal de la presente revelación, comprende 4,12 g / l de FOS, 1,76 g / l de Inulina, 4,12 g / l de AG, y 7 g / l de PHGG.

En todavía otra forma de presentación, la Mezcla de Fibra Renal de la presente revelación, comprende 4,12 g / l de FOS, 1,76 g / l de Inulina, 4,12 g / l de AG, y 5 g / l de PHGG.

En una forma adicional de presentación, la Mezcla de Fibra Renal de la presente revelación, comprende 4,12 g / l de FOS, 1,76 g / l de Inulina, 4,12 g / l de AG, y 2,6 g / l de PHGG.

En una forma adicional de presentación, la Mezcla de Fibra Renal de la presente revelación, comprende 4,0 g / l de FOS, 1,76 g / l de Inulina, y 4,0 g / l de AG.

Las composiciones nutritivas de la presente invención, pueden prepararse en forma líquida. Mientras que, el agua, es el soporte más usual para los otros componentes, se pretende así mismo, también, el hecho de añadir la composición a otros líquidos, tales como los consistentes en la leche, el jugo de frutas, el café, el té, o a otras bebidas, cuando tales tipos de composiciones, se administren de una forma oral. El agua, se utiliza, de una forma típica, para otras formulaciones enterales.

La presente revelación, proporciona así mismo, también, formulaciones en polvo secas. Estas formulaciones en polvo, pueden elaborarse procediendo a combinar los ingredientes en polvo, o éstas pueden elaborarse a partir de una de las composiciones nutritivas, líquidas, las cuales se describen aquí, en este documento de solicitud de patente. De una forma típica, las formulaciones en polvo, se preparan procediendo a secar composiciones nutritivas líquidas, mediante la utilización de técnicas de secado por proyección pulverizada (spray), por secado por congelación (liofilización), o mediante otras técnicas de secado. En el caso en el que se desee, pueden añadirse otros componentes nutritivos o composiciones nutritivas, al líquido, previamente a proceder al secado, con objeto de proporcionar unos beneficios nutritivos mejorados, a la formulación en polvo. Tales tipos de formulaciones en polvo, tienen un tiempo de vida de conservación mucho mayor, y éstas pueden envasarse para su almacenaje y posterior uso futuro. En ese momento, las formulaciones en polvo, pueden reconstituirse con agua, o con otros fluidos, y después administrarse al individuo en cuestión, de una forma oral. La formulación en polvo, puede envasarse en varios tipos de recipientes de contención, incluyendo a aquéllos previstos para una provisión a granel, de tales tipos de formulaciones en polvo, para añadirse a un líquido, en un vaso, en una botella, o en otro recipiente que contenga fluidos, o puede proporcionarse un servicio individual con la materia en polvo presente en un recipiente de contención, al cual se le pueda añadir agua, u otro fluido, para formar el líquido para la administración oral.

Se contempla así mismo, también, el hecho de que puedan incluirse varios aditivos convencionales en la formulaciones líquidas de la presente revelación. Así, por ejemplo, pueden incluirse varios saborizantes (aromatizantes), vitaminas, minerales, antioxidantes, conservantes, o aditivos beneficiosos para la salud, en unas cantidades correspondientes a las convencionales, para sus propósitos convencionales.

Las composiciones de la presente revelación, pueden también administrarse, así mismo, a individuos, para incrementar la estabilidad probiótica. Este beneficio, es particularmente de utilidad, para los productos en polvo, de tal forma que, las composiciones nutritivas en polvo, puedan reconstituirse cuando el individuo desea consumir el producto, para ayudar en el mantenimiento de la estabilidad probiótica.

Las composiciones nutritivas de la presente invención, se utilizan, de una forma general, para fomentar la salud de la de la microbiota o flora intestinal. Datos experimentales, han mostrado el hecho de que, la composición nutritiva de la presente revelación, se tolera bien, cuando ésta se suministra enteralmente. De una forma particular, las presentes composiciones nutritivas, proporcionar una tolerancia mejorada, en comparación con la composición consistente en el producto de la marca PREBIO1™, así como también unos beneficios probióticos incrementados.

La composición de la presente revelación, puede incluirse como una composición nutritiva parcial, o como una composición nutritiva completa, para su uso en una formulación enteral, la cual se administre para proporcionar nutrición a los pacientes afectados de HIV (virus de la inmunodeficiencia humana), a los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos ("ICU" – [de sus siglas en inglés, correspondientes a Intensive Care Unit] -), y a los pacientes pediátricos, así como también para mejorar la longitud del intestino. Se ha encontrado el hecho de que, en dichos pacientes, se recupera terreno en la mejora de la ganancia del peso, probablemente, debido a la tolerancia mejorada de las composiciones. Se cree así mismo, también, el hecho de que, la inmunidad del individuo, se potencia, debido al hecho de un equilibrio microbiótico mejorado, el cual se logra, después de la administración de las composiciones.

La composición nutritiva de la presente invención, puede también utilizarse para mejorar la tolerancia de varios tratamientos, los cuales conducen a la trastornos o desórdenes GI (gastrointestinales), tales como los tratamientos consistentes en la radioterapia, la quimioterapia, los antibióticos, los tratamientos para la diarrea, la cirugía gastrointestinal, la anestesia y los fármacos analgésicos. La composición nutritiva, puede también conferir, así mismo, unos beneficios sistémicos, tales como los consistentes en una mejor puesta al día del crecimiento, en los niños hospitalizados.

Las composiciones nutritivas de la presente invención, pueden también administrarse, así mismo, para ayudar a los pacientes, en la reconducción o control de la relación Na / H₂O, ó en la absorción de minerales, en su intestino, así como para normalizar el tiempo de tránsito. Estas mejoras consistentes en la mejora de la función intestinal, conduce así mismo, también, a la reducción de los efectos secundarios de varios fármacos, los cuales se administran para diferentes tratamientos, y que, tales tipos de fármacos, se eliminan de una forma más eficiente, por parte del paciente. Se cree que, estas mejoras, se deben, por lo menos en parte, a la capacidad de la AG (goma de acacia, para proporcionar un una mayor cantidad de butirato, en los intestinos de los pacientes. La AG, proporciona unas cantidades mucho mayores de butirato, en comparación con las correspondientes cantidades de pectina, de salvado de trigo, de ispaghula (semillas psyllium), o de celulosa. Como contraste de ello, los FOS (fructooligosacáridos), producen principalmente acetatos, en lugar de butiratos y, los acetatos, se metabolizan por el hígado. La inulina y la PHGG (goma de guar parcialmente hidrolizada), producen así mismo, también, butiratos. Los butiratos, son deseables, debido al hecho de que, éstos, son los combustibles principales para las células del colon, para producir la proliferación celular. Los butiratos, también disminuyen el valor pH del colon, para inhibir el crecimiento de las bacterias patogénicas. Esto tiene como resultado unos beneficios antiinflamatorios, los cuales ayudan en la protección de la barrera intestinal.

Para los pacientes mayores, tales como, por ejemplo, aquéllos de una edad superior a los 65 años, la administración de las composiciones nutritivas de la presente revelación, capacita, a tales tipos de pacientes, a alcanzar unos niveles aceptables de nutrición, y de objetivos de alimentación, con una mayor tolerancia de tales tipos de formulaciones. Para los pacientes hospitalizados, el logro de los objetivos de alimentación y la provisión de una nutrición adecuada, conduce, de una forma típica, a un acortamiento del tiempo de estancia en el hospital, a una conformidad incrementada con los requerimientos alimenticios, y una reducción de las complicaciones, tales como las consistentes en la diarrea y o la constipación o estreñimiento. Los tiempos acortados de estancia en el hospital, conduce a una reducción de los costes para ambos, para el paciente, así como para el asegurador.

La administración de las composiciones nutritivas de la presente revelación, minimizan así mismo, también, la evolución negativa de la microbiota o flora intestinal, debido a la edad incrementada del individuo. Este hecho capacita, a los individuos los cuales reciben tales tipos de composiciones, a que estos mantengan los niveles de microbiota o flora intestinal, sanos, durante un mayor transcurso de tiempo, a pesar de su edad incrementante. De una forma adicional, descienden los *Clostridium*, al mismo tiempo que se incrementan las *Bifidobacterias*.

La administración de las presentes composiciones nutritivas, dadas a conocer aquí, en este documento, puede también potenciar un sistema inmunitario individual. De una forma particular, la bacteria *Clostridium difficile*, se encuentra disminuida, mientras que, la función de las células T y el GALT (tejido linfoide asociado al intestino – [de sus siglas en inglés correspondientes a Gut-associates lymphoid tissue] -). La inmunidad adaptativa, IgA, y la inmunidad innata, del individuo, se encuentran incrementadas, de tal forma que, la capacidad del individuo para resistir a las enfermedades, se incrementa. Las colonizaciones específicas las cuales se imparten mediante las presentes composiciones, proporcionan una regulación hacia arriba, única, de tal forma que, la citocina inflamatoria, conduce a una masa corporal magra disminuida, la GLP-1 y la GLP2, conducen a una resistencia a la insulina incrementada, y el desequilibrio TR1 / TR2, se reduce. Se cree que, estos beneficios, conducirán a una mejor tolerancia a los trasplantes, en tales tipos de individuos.

Todavía otro procedimiento, se refiere a la mejora del crecimiento óseo, o a prevenir la degradación ósea, en un paciente el cual se encuentra en necesidad de éstas, mediante el incremento de la absorción de las vitaminas y de los nutrientes, en el intestino y en el colon del individuo en cuestión. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, al paciente, de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, para incrementar la absorción de los nutrientes, tales como los consistentes en la vitamina D, el zinc, o el calcio, para ayudar en la mejora de composición y de la función ósea.

Otro procedimiento de la presente revelación, se refiere a aumentar la masa muscular de un paciente, mediante el incremento de la absorción de los nutrientes, en el intestino y en el colon del individuo. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, a un individuo el cual desee dicho aumento de la masa muscular y dicha absorción incrementada, de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, con objeto de incrementar, de una forma específica, la absorción de nutrientes, tales como los consistentes en los folatos, la vitamina D, el magnesio, o la vitamina B12, en el individuo, para ayudar en el crecimiento muscular, prevenir la disminución de la masa muscular, o mejorar la recuperación de la masa muscular.

El metabolismo de un individuo, puede mejorarse, mediante la administración de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente. Esto capacita, al individuo, a mejorar la absorción de los micronutrientes, a mejorar la biodisponibilidad de tales tipos de micronutrientes, o para proporcionar una mayor ingesta o absorción calórica. Este hecho, puede proporcionar un gran número de ventajas, debido al hecho de que, el individuo, es capaz de tener un mejor comienzo matutino, con dicha absorción mejorada. De una forma adicional, esto, puede también utilizarse, así mismo, para tratar la obesidad, de tal forma que, el individuo el cual recibe la composición, tendrá una mayor sensación de saciedad, para evitar la sobrealimentación. Esto puede también conducir al descenso de la ingesta o asimilación calórica, mientras que, al mismo tiempo, se proporciona una energía sostenida, de tal forma que, el individuo, sea capaz de participar en el ejercicio de otras actividades, las cuales quemarán las calorías, después de la administración de la composición.

Las composiciones, son así mismo de utilidad, también, en el tratamiento de la diabetes, en paciente el cual se encuentre en necesidad de dicho tratamiento. La administración de una de las composiciones nutritivas dadas a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, puede reducir la resistencia a la insulina, reducir las excursiones de la glucosa en la sangre, o reducir el riesgo de padecer de una enfermedad cardiovascular (CVD – [de sus siglas en inglés, correspondientes a Cardiovascular Disease] -).

Formas ejemplares de presentación

Una forma de presentación de la presente revelación, es la consistente en una composición nutritiva para la administración a un individuo, la cual incluye un fructooligosacárido (FOS), en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 35 %, en peso, hasta un 44 %, en peso; un polisacárido, en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 38 %, en peso, hasta un 50 %, en peso; una inulina, en una cantidad correspondiente a un porcentaje

comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 12 %, en peso, hasta un 24 %, en peso. El FOS y el polisacárido, pueden encontrarse presentes en un factor de relación o ratio correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 62 : 38 hasta 38 : 62, y el FOS y la inulina, pueden encontrarse presentes en un factor de relación o ratio correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 82 : 18 hasta 58 : 42. En una forma de presentación adicional, el FOS, se encuentra comprendido en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 40 %, en peso, hasta un 50 %, en peso, o de aprox. un porcentaje del 41 %, en peso. En una forma adicional de presentación, la AG, se encuentra comprendida en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 40 %, en peso, hasta un 42 %, en peso. En una forma adicional de presentación, la cantidad de AG, es la correspondiente a un porcentaje de aprox. un 41 %, en peso. En una forma adicional de presentación, la inulina, se encuentra comprendido en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 15 %, en peso, hasta un 21 %, en peso. En una forma adicional de presentación, la inulina, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje de aprox. un 18 %, en peso. En una forma de presentación adicional, la composición, comprende: un (FOS), en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 40 %, en peso, hasta un 42 %, en peso; AG, en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 40 %, en peso, hasta un 42 %, en peso; e inulina, en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 15 %, en peso, hasta un 21 %, en peso. En una forma de presentación adicional, la composición nutritiva, comprende: un (FOS), en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 41 %, en peso; una AG, en una cantidad correspondiente a un porcentaje un 41 %, en peso; e inulina, en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 18 %, en peso. En una forma adicional de presentación, el FOS y el polisacárido AG, se encuentran presentes en un factor de relación o ratio correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 55 : 45 hasta 45 : 55. En una forma adicional de presentación, el FOS y el polisacárido, se encuentran presentes en un factor de relación o ratio de 1 : 1. En una forma adicional de presentación, el FOS y la inulina, se encuentran presentes en un factor de relación o ratio correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 76 : 24 hasta 64 : 36. En una forma adicional de presentación, el FOS y la inulina, se encuentran presentes en un factor de relación o ratio de 7 : 3. En una forma adicional de presentación, el arabinogalactano AG y el FOS, se encuentran presentes en una cantidad correspondiente a una tasa comprendida entre 3 – 5,5 g / l, el arabinogalactano, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a una tasa comprendida entre 3 – 5,5 g / l, y la inulina, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a una tasa comprendida entre 1 – 2,5 g / l. En una forma adicional de presentación, la composición nutritiva, comprende, de una forma adicional, una cantidad correspondiente a una tasa de 10 g / l de PHGG (goma de guar parcialmente hidrolizada). En una forma adicional de presentación, la AG y el FOS, se encuentran presentes, cada uno de ellos, en una cantidad correspondiente a una tasa de 4,12 g / l, la inulina, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a una tasa de 1,76 g / l, y la PHGG, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a una tasa de 7 g / l. En una forma adicional de presentación, el FOS y la AG, se encuentran presentes, cada una de ellas, en una cantidad correspondiente a una tasa de 4,12 g / l, la inulina, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a una tasa de 1,76 g / l, y la PHGG, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a una tasa de 2,6 g / l. En una forma adicional de presentación, el (FOS), se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 35 %, en peso; la AG, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 50 %, en peso; y la inulina, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje del 15 %, en peso.

De nuevo, otra vez, debería tomarse debida nota, en cuanto al hecho consistente en que, mientras que la goma de guar, desde el punto de vista químico, se trata de un polisacárido, y mientras que una PHGG, puede todavía ser, por lo menos en parte, un polisacárido, el "polisacárido", incluido en la presente composición nutritiva reivindicada, no incluye PHGG. En lugar de ello, el PHGG, puede añadirse, de una forma adicional, al polisacárido, de tal forma que, la AG y la PHGG, no se añadan conjuntamente, para obtener una cantidad de polisacárido correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes del 38 – 50 % de polisacárido. En lugar de ello, la PHGG, puede añadirse a las composiciones nutritivas, adicionalmente al porcentaje del 38 – 50 % de polisacáridos.

En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, comprende, de una forma adicional, por lo menos una fibra insoluble, en una cantidad efectiva como para mejorar la función digestiva en el individuo, en donde, por lo menos una fibra insoluble, es la fibra de soja, la fibra exterior del guisante, o una combinación de entre éstas. En una forma adicional de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, la fibra soluble y la fibra insoluble, se encuentran presentes en un factor de relación o ratio, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 1,5 : 1 y 1 : 1,5, y el FOS la AG, se encuentran presentes en una cantidad total correspondiente a una tasa comprendida entre 2,5 – 3,5 g / l, la inulina, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a una tasa comprendida entre 1,25 – 1,75 g / l, y la fibra de soja y la fibra exterior del guisante, se encuentran presentes, cada una de ellas, en una cantidad correspondiente a una tasa comprendida entre 3,25 – 4,25 g / l. En una forma adicional de presentación de la composición nutritiva, la fibra soluble y la fibra insoluble, se encuentran presentes en un factor de relación o ratio, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 1,25 : 1 y 1 : 1,25. En una forma adicional de presentación de la composición nutritiva, la fibra soluble y la fibra insoluble, se encuentran presentes en un factor de relación o ratio, correspondiente a un valor de 1 : 1. En una forma adicional de presentación de la presente revelación, el FOS la AG, se encuentran presentes en una cantidad total correspondiente a una tasa de

- aprox. 3 g / l. En una forma adicional de presentación de la presente revelación, la inulina, se encuentran presente en una cantidad correspondiente a una tasa de aprox. 1,5 g / l. En una forma adicional de presentación de la presente revelación, la fibra de soja y la fibra exterior del guisante, se encuentran presentes, cada una de ellas, en una cantidad total correspondiente a una tasa de aprox. 3,75 g / l.
- 5 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, comprende, de una forma adicional, antioxidantes.
- 10 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, comprende, de una forma adicional, aceites de pescado o aceites no marinos, tales como de algas.
- En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, comprende, de una forma adicional DHA (ácido eicosapentaenoico), EPA (ácido docosohexaenoico), o combinaciones de entre éstos.
- 15 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, comprende, de una forma adicional, vitaminas, minerales, o combinaciones de entre éstos.
- En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, comprende, de una forma adicional, fitonutrientes.
- 20 En una forma de presentación, la composición nutritiva, comprende, de una forma adicional, proteínas.
- En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, comprende, de una forma adicional, grasa.
- 25 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, comprende, de una forma adicional, probióticos.
- En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, es una formulación en forma de polvo, seca. En otra forma de presentación, la composición nutritiva, se elabora mediante la preparación de una de las composiciones, como un líquido, y procediendo a secar la composición líquida en cuestión, mediante uno cualquiera de los procedimientos los cuales se conocen en el arte especializado de la técnica, incluyendo al secado mediante proyección pulverizada (spray), secado por congelación (liofilización), u otras técnicas de secado, para producir una composición en polvo, seca. En una forma adicional de presentación, en concordancia con la presente revelación, la adición de componentes o de composiciones nutritivos adicionales, al líquido, previamente al proceso de secado, mejora los beneficios nutritivos a la composición en polvo en cuestión. En una forma adicional de presentación, en concordancia con la presente revelación, se obtiene una composición nutritiva, mediante la reconstitución de las formulaciones en polvo, secas, de las reivindicaciones 35 a 37, procediendo a combinar la formulación con un líquido.
- 30
- 35
- 40 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, es un alimento nutricionalmente completo. En una forma adicional de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, es un alimento no nutricionalmente completo.
- 45 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se usa en un procedimiento para fomentar el equilibrio de la microbiota o flora intestinal, y de la salud. El procedimiento en cuestión, incluye una cantidad efectiva de la composición nutritiva, a un individuo el cual puede beneficiarse de tal tipo de tratamiento.
- En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para mejorar la tolerancia del paciente a varios tratamientos médicos, los cuales conducen a desórdenes o trastornos en el tracto intestinal, incluyendo, tales tipos de tratamientos, a la radioterapia, a la quimioterapia, a la cirugía gastrointestinal, a la anestesia, a la administración e antibióticos, a los fármacos analgésicos, o a los tratamientos para la diarrea. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, a tales tipos de pacientes, de una cantidad efectiva de la composición nutritiva.
- 50
- 55 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para conferir beneficios, tales como la recuperación del crecimiento, a los niños. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, a tales niños, de una cantidad efectiva de la composición nutritiva.
- 60 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para reducir el tiempo de hospitalización de los pacientes. El procedimiento en cuestión, incluye la administración de una cantidad efectiva de la composición nutritiva, a un paciente hospitalizado, para capacitar, a dichos pacientes, a lograr unos niveles de nutrición aceptables, y unos objetivos de nutrición con una mayor tolerancia a tales tipos de formulación, para así, de este modo, tener una conformidad incrementada con los requerimientos alimenticios, y unas complicaciones reducidas, tales como las consistentes en la diarrea o en la constipación o estreñimiento, para
- 65

así, a su vez, mejorar la condición del paciente y reducir así, de este modo, el tiempo de hospitalización. En una forma adicional de presentación, el paciente, es una persona adulta o una persona mayor.

5 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para minimizar la evolución de la microbiota o flora intestinal en un individuo mayor, debido a la avanzada edad, mediante la administración de una cantidad efectiva de la composición nutritiva, a tales tipos de individuos, para capacitar a dichos individuos, a mantener unos niveles saludables de la microbiota o flora intestinal, durante un mayor transcurso de tiempo, a pesar de su edad incrementante (envejecimiento). En una forma adicional de presentación, el procedimiento comprende la disminución de las *Clostridium*. En una forma adicional de presentación, el procedimiento comprende el incremento de las *Bifidobacterias*.

15 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para incrementar la producción de butirato, en el colon de un paciente. El procedimiento, incluye la administración de una cantidad efectiva de la composición nutritiva, al paciente en cuestión, para incrementar la producción de butirato, en comparación con otras formulaciones, las cuales no contienen AG, para producir la proliferación celular, en el colon, y para reducir el valor pH del colon, para inhibir el crecimiento de las bacterias patógenicas. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, conduce a unos beneficios antiinflamatorios, los cuales ayudan a proteger la barrera intestinal del paciente. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, conduce a una normalización de tiempo de tránsito intestinal. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, conduce a la disminución de la diarrea. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, conduce a una disminución de la constipación o estreñimiento.

25 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para potenciar el sistema inmunológico de un individuo. El procedimiento, incluye a un individuo, el cual desea estimular su sistema inmune, con una cantidad efectiva de la composición nutritiva. En una forma adicional de presentación, el sistema inmunológico estimulado, disminuye los microorganismos patógenicos, tales como los consistentes en la *Clostridium difficile*. En una forma adicional de presentación, el sistema inmunológico estimulado, comprende una función mejorada de las células T. En una forma adicional de presentación, el sistema inmunológico estimulado, comprende una función GALT (tejido linfoide asociado con el intestino) mejorada. En una forma de presentación adicional, el sistema inmunológico, comprende la producción de la sIgA (inmunidad adaptativa) mejorada. En una forma adicional de presentación, el sistema inmunológico estimulado, incrementa la capacidad del individuo para resistir enfermedades.

35 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para mejorar la tolerancia a los trasplantes de órganos, mediante la administración, a un individuo, el cual ha recibido un trasplante, de una cantidad efectiva de la composición nutritiva, para impartir, en éste, colonizaciones específicas, las cuales proporcionan una regulación hacia abajo, única. En una forma adicional de presentación, la regulación hacia arriba, conduce a unas citocinas inflamatorias disminuidas, lo cual conduce a una masa muscular magra incrementada. En una forma adicional de presentación, la regulación hacia arriba, conduce a una liberación incrementada de la insulina, mediante la GLP-1 y la GLP-2. En una forma adicional de presentación, la regulación hacia arriba, conduce a un desequilibrio TR1 / TR2 disminuido.

45 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para mejorar el crecimiento óseo, o para prevenir o evitar la degradación ósea, en un paciente el cual se encuentre en necesidad del mismo, mediante el incremento de la absorción de las vitaminas y de los nutrientes, en el intestino y el colon de un individuo. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, al paciente, de una cantidad efectiva de una de las composiciones nutritivas dadas aquí a conocer, en este documento de solicitud de patente, para incrementar la absorción de los nutrientes, tales como los consistentes en la vitamina D, en el zinc o en el calcio, para ayudar en la mejorar la composición y la función ósea.

50 Otro procedimiento de la presente revelación, se refiere a la mejora de la masa muscular de un paciente, mediante el incremento de la absorción de los nutrientes, en el intestino y el colon del individuo en cuestión. El procedimiento en cuestión, incluye la administración a un individuo, el cual desea la citada masa muscular mejorada, y una absorción incrementada, de una cantidad efectiva de una o más de las composiciones nutritivas las cuales se dan a conocer aquí, en esta revelación, con objeto de incrementar, de una forma específica, la absorción de nutrientes tales como los consistentes en calcio, la vitamina D, los folatos, el magnesio o la vitamina B12, en el individuo, para ayudar en el crecimiento muscular, prevenir o evitar la reducción de la masa muscular, o mejorar la recuperación de la masa muscular.

60 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para incrementar la absorción de las vitaminas y de los nutrientes, en el intestino y en el colon de un individuo. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, a un individuo el cual desea tal tipo de absorción incrementada, de una cantidad efectiva de la composición nutritiva, con objeto de incrementar, de una forma específica, la absorción de las vitaminas o del calcio y de otros minerales o vitaminas, y minerales, en el individuo. En una forma adicional de presentación, las vitaminas, son las consistentes en la vitamina D, los folatos, la vitamina B12, etc. En una forma adicional de presentación, los minerales, son por lo menos el magnesio y el calcio. En una forma adicional

de presentación, el procedimiento en cuestión, ayuda en el crecimiento muscular. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, evita o previene la disminución de la masa muscular. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, mejora la recuperación de la masa muscular, después de una enfermedad o de un daño o lesión.

5 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para mejorar el metabolismo de un individuo. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, a un individuo el cual desee tal tipo de metabolismo incrementado, de una cantidad efectiva de la composición nutritiva. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, mejora la absorción de los micronutrientes. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, mejora la absorción de los micronutrientes. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, mejora la biodisponibilidad de los micronutrientes. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, proporciona una mayor absorción calórica, de tal forma que, el procedimiento en cuestión, seca capa de tener un mejor comienzo de la mañana. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, proporciona una sensación de saciedad. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, proporciona una sensación de saciedad, con objeto de evitar la sobrealimentación. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, proporciona una sensación de saciedad, con objeto de disminuir la ingesta calórica. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, proporciona una sensación de saciedad, con objeto de tratar la obesidad. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, proporciona una energía sostenida, después de tal tipo de administración.

20 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para tratar la diabetes, en un paciente el cual pueda beneficiarse de tal tipo de tratamiento. El procedimiento en cuestión, incluye la administración, a dicho paciente, de una cantidad efectiva de la composición nutritiva. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, disminuye la resistencia a la insulina. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, hace crecer las excursiones de la glucosa en sangre. En una forma adicional de presentación, el procedimiento, disminuye el riesgo de sufrir una CVD (enfermedad cardiovascular - [CDV, de sus siglas en inglés, correspondientes a Cardiovascular Disease] -).

30 Una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, incluye el uso de un polisacárido, tal como el consistente en una goma, una composición nutritiva, la cual incluye FOS e inulina, para la administración a un individuo, con objeto de proporcionar nutrición a éste, en donde, el polisacárido, se encuentra presente en una cantidad efectiva como para proporcionar una mayor tolerancia de tales tipos de composiciones nutritivas, cuando éstas se administran al individuo, encontrándose, el polisacárido, el FOS (fructooligosacárido) e inulina, en las cantidades las cuales se han discutido aquí, en este documento de solicitud de patente. El polisacárido, es la AG (goma de acacia).

35 Una forma de presentación de la presente revelación, incluye el uso de polisacárido, tal como el consistente en una goma, para la preparación de una composición nutritiva para fomentar el equilibrio de la microbiota o flora intestinal y de la salud, en un individuo, en donde, la composición nutritiva, incluye así mismo, también, un FOS e inulina, en las cantidades las cuales se discutido aquí, en esta revelación. En una forma adicional de presentación, el polisacárido, es la AG.

40 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento de uso de una cantidad efectiva de la composición nutritiva, para la administración durante un largo transcurso de tiempo.

45 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento de uso de una cantidad efectiva de la composición nutritiva, para la administración durante un corto transcurso de tiempo.

50 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento de uso de una cantidad efectiva de la composición nutritiva, para la administración por sonda.

55 En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para modular las hormonas producidas por el tracto gastrointestinal, o reguladas por el tracto gastrointestinal, procedimiento éste, el cual comprende la administración, a un individuo el cual pueda beneficiarse del mismo, de una cantidad efectiva de la composición nutritiva. En una forma adicional de presentación, las hormonas inflamatorias, se reducen, en el individuo. En una forma adicional de presentación, se incrementa la sensación de bienestar del individuo. En una forma adicional de presentación, se incrementa la serotonina. En una forma adicional de presentación, la serotonina, conduce a unos modelos patrón mejorados del sueño, en el individuo. En una forma adicional de presentación, la serotonina, conduce a una calidad mejorada del sueño para el individuo. En una forma adicional de presentación, la serotonina, conduce a una reducción de la depresión en una forma adicional de presentación, la serotonina, conduce a la normalización del apetito. En una forma adicional de presentación, se mejora la cognición.

65

En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para mejorar el equilibrio bacteriano, en un paciente pediátrico, mediante la administración, a un individuo el cual puede beneficiarse del mismo, de una cantidad efectiva de la composición nutritiva, en donde, se reduce el desequilibrio TR1 / TR2, el desequilibrio TR1 / TR2, favorece el sujeto TR2. En una forma adicional de presentación, el desequilibrio TR1 / TR2, conduce a una incidencia reducida de las alergias. En una forma adicional de presentación, el desequilibrio TR1 / TR2, conduce a una incidencia reducida de la dermatitis aguda. En una forma adicional de presentación, el desequilibrio TR1 / TR2, conduce a una incidencia reducida del asma. En una forma adicional de presentación, el desequilibrio TR1 / TR2, conduce a una incidencia reducida de las alergias alimenticias. En una forma adicional de presentación, el desequilibrio TR1 / TR2, conduce a una incidencia reducida de la otitis media, el desequilibrio TR1 / TR2, conduce a una incidencia disminuida de las infecciones víricas. En una forma adicional de presentación, el desequilibrio TR1 / TR2, conduce a una incidencia disminuida de las enfermedades autoinmunes. En una forma adicional de presentación, el desequilibrio TR1 / TR2, conduce a una incidencia disminuida de la rinitis alérgica.

En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para proporcionar nutrición a un paciente con un trastorno renal. El procedimiento, incluye la administración, a tal pipo de paciente, de una cantidad efectiva de la composición nutritiva. En una forma adicional de presentación, el paciente, se trata de un paciente el cual está recibiendo tratamientos de diálisis.

En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento para la gestión de gobierno y control de por lo menos una condición inflamatoria, mediante la administración, a un paciente individual, de una cantidad efectiva de la composición nutritiva. En una forma adicional de presentación, la gestión de gobierno y control de la condición inflamatoria, es la consistente en prevenir una condición inflamatoria. En una forma adicional de presentación, la condición inflamatoria, es la consistente en una condición inflamatoria gastrointestinal. En una forma adicional de presentación, la condición inflamatoria, es la consistente en una condición inflamatoria del intestino ("IBD"-[de sus siglas en inglés, correspondientes a inflammatory bowel disease]-).

En una forma de presentación, la composición nutritiva de la presente revelación, se utiliza en un procedimiento, el cual conduce a una reducción de los costes correspondientes a los gastos de la asistencia sanitaria. En una forma adicional de presentación, la reducción de los costes correspondientes a los gastos de la asistencia sanitaria, se debe a una reducción del tiempo de estancia en un hospital. En una forma adicional de presentación, la reducción de los costes correspondientes a los gastos de la asistencia sanitaria, se debe a una reducción del tiempo de estancia en un centro de asistencia. En una forma adicional de presentación, la reducción de los costes correspondientes a los gastos de la asistencia sanitaria, se debe a una reducción de las complicaciones. En una forma adicional de presentación, la reducción de los costes correspondientes a los gastos de la asistencia sanitaria, se debe a una reducción de la incidencia de la diarrea. En una forma adicional de presentación, la reducción de los costes correspondientes a los gastos de la asistencia sanitaria, se debe a una reducción de la incidencia de la constipación o estreñimiento. En una forma adicional de presentación, la reducción de los costes correspondientes a los gastos de la asistencia sanitaria, se debe a una reducción de la diverticulitis.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Fórmula enteral, la cual contiene probióticos y prebióticos, en una unidad pediátrica de cuidados intensivos (PICU – [de su siglas en inglés, correspondientes a pediatric intensive care unit] -): tolerancia, seguridad de uso y ecología intestinal

Antecedentes y trasfondo

Este proyecto, tenía como objetivo la renovación de un suplemento, con un concepto nutritivo innovador, para incrementar la proposición del valor de producto, en el área de los beneficios del crecimiento y de la protección (refuerzo de la defensas de los niños).

Con este propósito, la fórmula se enriqueció con una mezcla de dos bacterias probióticas, la *Lactobacillus paracasei* NCC2467 (ST11) y la *Bifidobacterium longum* NCC 3001 (Bb536), una combinación única de PREBIO1™: AG y DHA.

Para la justificación de la tolerancia / seguridad y el beneficio, en el contexto del entorno de la atención o asistencia sanitaria, se inició un ensayo clínico.

Ensayo clínico

El ensayo clínico, se llevó a cabo en Nakhon Ratchasima, Tailandia, con 94 niños hospitalizados, en la unidad pediátrica de cuidados intensivos ("PICU"), los cuales se encontraban en necesidad de ventilación mecánica y de alimentación enteral. El estudio, se realizó durante un transcurso de tiempo de casi 3 años de duración. El análisis de tolerancia / seguridad, tiene en consideración a ambos, el porcentaje total de ingesta calórica, y el tiempo

necesario para lograrla captación calórica, mientras que, el análisis de beneficios, evalúa la composición de la probiótica fecal, incluyendo la presencia de las cepas de NCC 2461 (ST11) y NCC (BB536).

Procedimientos

5 El ensayo, consistía en un ensayo clínico aleatorio, controlado, ciego. Se encontraban dos productos bajo investigación, un producto experimental y un producto de control.

Producto experimental (New Nutren Junior)

10 Fórmula enteral con los probióticos NCC2461/NCC3001 + los probióticos (PREBIO1™ + AG) + DHA.

Producto de control (Nutren Junior)

15 Fórmula isocalórica e isoproteica, sin probióticos ni prebióticos ni DHA añadidos.

Resultados

20 Se procedió a elegir 94 pacientes al azar, los cuales se pretendía tratar, la totalidad de los cuales había tenido, por lo menos un día, algún estudio de ingesta del producto. 88 pacientes, habían seguido una alimentación enteral durante un transcurso de tiempo de más de tres días (conjunto de datos PP).

Análisis de tolerancia / seguridad

25 Porcentaje total de ingesta calórica

30 Se procedió a calcular el porcentaje total de ingesta calórica, durante el tiempo de hospitalización, sumando las cantidades correspondientes a los volúmenes totales administrados durante un transcurso de tiempo de 24 horas, durante los días disponibles, dividido por el número de días y el peso, a razón de 70 kcal / kg / día. Esto se realizó para cada sujeto. El porcentaje total de captación calórica, se analizó mediante un test de ensayo de la suma de rangos de Wilcoxon, y se analizaron los intervalos de confianza, en concordancia con el test de Hodges – Lehman. El resumen estadístico y la diferencia de los tratamientos, se presentan y se encuentran recopilados en la Tabla 2.

35 Tabla 2: Estadísticas resumidas de los porcentajes totales de la ingesta calórica y de la diferencia del tratamiento. Para el resumen de las estadísticas, se presentan los valores medios y los cuartiles, para la diferencia de los tratamientos, la pseudo-media y el intervalo de confianza doble (a dos lados) al 95 %. Todos estos datos, se refieren al conjunto de datos PP).

	New Nutren Junior			Conjunto de datos Nutren Junior			95 % CI*		
	Media	25 %	75 %	Media	25 %	75 %	Δ	inferior	superior
PP	76,2	65,3	84,3	75,1	69,2	83,6	0,3	-7,1	7,9

40 CI = Intervalo de confianza (de sus sigla en idioma inglés correspondientes a confidence interval] -)

45 El intervalo de confianza doble al 95%, va desde un porcentaje del -7,1 % hasta un porcentaje del 7,9 %, de la ingesta calórica en su totalidad. El límite inferior del intervalo de confianza, correspondiente a un valor de -7,1 %, es mayor que correspondiente a un valor de - 15 %, el cual se definió como una diferencia significativa. Así, de este modo, no se demostró ninguna inferioridad entre los dos productos.

Tiempo para lograr la ingesta calórica pretendida como objetivo

50 El tiempo para lograr la ingesta calórica pretendida como objetivo, es el tiempo requerido para que la ingesta de energía diaria (DEI – [de sus siglas en inglés correspondientes a daily energy intake] -), pase de un valor correspondiente a un porcentaje del 100 %. Puesto que se esperaba el hecho de que, un niño, alcanzara exactamente un porcentaje del 100 %, en un determinado día, se calculó el tiempo, para cada niño, mediante una interpolación polar entre la medición, en el día anterior a haber alcanzado un 100 % DEI y el día después de haber alcanzado un 100% DEI. Los niños los cuales no habían alcanzado el objetivo calórico diario pretendido como diana, durante los 7 días de la alimentación por sonda, se rechazaron (del ensayo). Tal y como de representa mediante el gráfico de Kaplan Meier correspondiente a la FIG. 1, unos porcentajes correspondientes a unos valores del 1,36 % y un 29 % de los niños, no alcanzaron el objetivo calórico pretendido como objetivo, en los grupos de ensayo y de control, de una forma respectiva, en un transcurso de tiempo de 7 días. El tiempo medio para lograr el objetivo calórico pretendido como diana, era el correspondiente a un transcurso de tiempo de 5,10 días y de 5,03 días, en los grupos de ensayo y de control, respectivamente. La diferencia de tiempo, era de una hora y, el intervalo de confianza del 95 %, va desde las 29 horas a las 61 horas. Esto muestra, de una forma adicional, la no inferioridad entre los dos productos sometidos a test de ensayo.

El tiempo necesario para lograr el objetivo calórico, se analizó mediante un test de ensayo estadístico de log-rank. El valor de p, es de 0,67. El tiempo medio para lograr el objetivo, se encuentra representado mediante el grupo de tratamiento, en la Tabla 3.

5 Tabla 3: Resumen estadístico referente al tiempo para lograr el objetivo calórico. En esta tabla, se encuentran representados el tiempo medio y el doble intervalo de confianza, al 95 %. Todos ellos, se refieren al conjunto de datos PP.

	n	eventos	media	inferior	95 % CI * superior
New Nutren Junior	44	28	5,10	4,64	
Nutren Junior	44	30	5,03	4,46	6,14

10 CI = Intervalo de confianza

15 La seguridad, se abordó mediante la mejora del estatus de la salud y los parámetros de tolerancia, como evidencias de soporte o de ayuda (la distensión abdominal, los vómitos, la frecuencia de las heces / diarrea, etc.). Se encontró que, la fórmula enteral la cual contenía los prebióticos y los probióticos, era segura, con respecto a los 4 parámetros indicados anteriormente, arriba.

20 En concordancia con récords clínicos, los pacientes de ambos grupos, se recuperaron de la condición crítica, y finalmente, salieron de la PICU, en un transcurso de tiempo correspondiente a las prácticas clínicas regulares (máx. + / - 7 días post-hospitalización). Sin embargo, no obstante, no se reportaron efectos secundarios relacionados con el producto, por parte del investigador, durante el transcurso de este estudio, dando soporte a la seguridad de los productos sometidos a test de ensayo.

25 Análisis de los beneficios de los prebióticos

30 Se procedió a seleccionar la composición de la microbiota o flora intestinal fecal, como un parámetro clave que reflejaba el equilibrio del intestino en tal tipo de entrono crítico (los pacientes bajo un tratamiento antibiótico, con un alto riesgo de sufrir una infección). Se midieron los siguientes grupos de bacterias: el género *Bifidobacterium*, el género *Lactobacillus*, el grupo *Bacteroides / Porphyromonas / Prevotella*, la familia *Enterobacteriaceae*, la especie *Clostridium perfringens* y el género *Enterococcus*. Los valores medios (log 10), se encuentran representados en la tabla 4, la cual se facilita abajo, a continuación.

35 Tabla 4: Estadísticas resumidas de las familias de las bacterias (escala referida a log 10). Conjunto de datos PP. En donde, n, es l número de sujetos, n > DL, es el número de sujetos con una mediciones por encima del límite de detección, p > DL, es porcentaje de sujetos con mediciones por encima del límite de detección.

		Nutren Junior						New Nutren Junior					
		n	n >DL	p >DL	min	media	máx	n	n >DL	p >DL	min	media	máx
Bifidobacterias	Base de referencia	40	32	80 %	5,00	7,72	9,95	43	35	81 %	3,00	7,01	10,11
	7 días	39	28	71 %	3,00	7,03	10,00	41	27	65 %	3,00	7,35	9,60
	14 días	36	25	69 %	5,00	7,20	9,52	37	30	81%	5,00	7,76	9,78
Lactobacilos	Base de referencia	40	38	95 %	3,48	5,84	9,40	44	42	95 %	3,00	5,56	8,48
	7 días	39	38	97 %	3,30	6,03	9,27	42	40	95 %	3,48	5,86	9,95
	14 días	36	35	97 %	3,00	5,81	9,16	38	36	94 %	4,11	6,56	8,85
Bacteroides	Base de referencia	40	37	92 %	6,20	8,75	10,43	44	42	95 %	5,00	8,57	10,28
	7 días	39	38	97 %	5,00	8,56	10,30	42	39	92 %	5,60	8,62	10,36
	14 días	36	34	94 %	5,00	8,47	10,23	38	35	92 %	5,00	8,66	10,11
Enterobacterias	Base de referencia	40	38	95 %	3,48	7,92	9,70	44	40	90 %	3,30	7,57	9,30
	7 días	35	36	92 %	4,45	7,62	9,48	42	39	92 %	2,00	6,61	9,95
	14 días	36	34	94 %	3,00	7,46	8,85	38	38	100 %	3,00	7,08	9,30
Clostridium perfringens	Base de referencia	40	13	32 %	3,48	5,50	7,60	44	14	31 %	3,00	4,58	5,95
	7 días	39	7	17 %	3,48	4,69	7,85	42	4	9 %	3,48	3,73	3,95
	14 días	36	11	30 %	3,00	4,57	7,48	38	11	28 %	3,00	4,47	6,15
Enterococos	Base de referencia	40	37	92 %	3,70	6,72	9,29	44	41	93 %	3,00	5,25	9,23
	7 días	39	34	87 %	3,48	7,49	9,45	42	36	90 %	3,00	7,08	9,67
	14 días	36	32	86 %	4,43	7,30	9,33	38	36	94 %	3,00	7,22	9,82

40 Dentro del género *Bifidobacterium*, la cepa *Bifidobacterium longum* NCC 3001, se identificó mediante PCR específica, y dentro del género *Lactobacilli*, la cepa *Bifidobacterium paracasai* NCC 2461, se identificó así mismo, también, mediante PCR específica. Las cepas NCC 3001 y NCC 2461, se identificaron en unos porcentajes del 18 %

y del 84 % de los pacientes los cuales recibían la fórmula integral con prebióticos y probióticos, durante su estancia en la unidad pediátrica de cuidados intensivos (PICU).

5 Las diferencias en las valoraciones de base de las *Bifidobacterias*, entre el grupo de control y el grupo de ensayo, era de 0,17 log 10 UFC / mg y de 1,43 log 10 UFC / mg, en los días 7 y 14, respectivamente. La diferencia, en 14 días, era estadísticamente insignificante, $p = 0,013$. El incremento de *Bifidobacterias*, no debería atribuirse únicamente a la cepa de *Bifidobacterium* contenida en el producto de ensayo, sino que, éste, refleja así mismo, también, un efecto bifidogénico adicional, de la mezcla de prebióticos (PREBIO1™ + AG), añadida en el producto. 10 Las diferencias para los lactobacilli, siguen la misma evolución. (no significativa), con un nivel 0,75 log superior, en el grupo de ensayo, en comparación con el grupo de control, al final del período de suplementación (día 14). Los valores medios de *Bifidobacteoides* y de *Enterococci*, se mantuvieron sin cambios, en ambos grupos de tratamiento.

Existía, en ambos grupos, un progresivo declive en *Clostridium perfringens*, a lo largo del período de hospitalización en la unidad pediátrica de cuidados intensivos (PICU). Se procedió a efectuar algunas observaciones, en cuanto a lo referente a las *Enterobacterias*. Si bien no consistía en un efecto significativo, el efecto de éstas últimas, era más pronunciado (aprox. 1 log de declive, a los 7 días), después de haberse alimentado con el producto de ensayo. 15

Conclusiones

20 Los resultados obtenidos, muestran el hecho de que, la alimentación central con un suplemento el cual comprendiera ambos, PREBIO1™ y AG, se toleraba mejor, que el Nutren Jr. ya en el mercado, el cual comprende únicamente PREIO™. De una forma adicional, en comparación con el Nutren Jr., el New Nutren Jr., es más efectivo en fomentar no únicamente la reducción de los grupos de bacterias los cuales comprendían patógenos conocidos, entre sus miembros (*Enterobacterias*, *Clostridias*), sino, así mismo, también, el incremento de los grupos 25 microbianos de reputados efectos beneficiosos (Bifidobacterias), equilibrando así, de una forma beneficiosa, la composición de la microbiota o flora intestinal, en los niños enfermos.

Ejemplo 2: Fórmula enteral la cual contiene probióticos y prebióticos en la unidad pediátrica de cuidados intensivos (PICU): tolerancia, utilización segura en la ecología intestinal 30

Antecedentes y trasfondo

La malnutrición, en los niños pequeños o lactantes hospitalizados, conjuntamente con las alteraciones de la microbiota o flora intestinal, son condiciones, la cuales favorecen a ambos, los episodios agudos de diarrea, así como, también la recolección a largo plazo, en la fuente de patógenos intestinales, en la infecciones nosocomiales. 35

Objetivos

El presente estudio, tiene como finalidad el demostrar la tolerancia de una fórmula enteral, la cual contiene probióticos y prebióticos, su uso seguro, en las unidades pediátricas de cuidados intensivos (PICU), y su capacidad para ayudar en la ecología bacteriana del intestino. 40

Diseño / Procedimientos

45 Se procedió a elegir, de una forma aleatoria, 94 pacientes, en unidades pediátricas de cuidados intensivos (PICU), de una edad comprendida entre los 1 y los 3 años de edad, los cuales se encontraban en necesidad de un ventilación mecánica y alimentación enteral, para que éstos recibieran una fórmula de ensayo, la cual contenía probióticos, prebióticos y DHA, o una fórmula isocalórica o isotrópica de control. Los pacientes en cuestión, permanecieron 7 días en la PICU, y éstos se examinaron, de nuevo, en día 14. El objetivo primario, era el consistente en evaluar la tolerancia medida, mediante la progresión de los objetivos calóricos, y los objetivos secundarios, eran los consistentes en determinar el uso seguro y la mejora de la microbiota o flora intestinal. 50

Resultados

55 El aporte calórico total, no era diferente, entre las dos formulaciones. El tiempo medio para alcanzar el objetivo calórico, era el correspondiente a un valor de 5,1, en el grupo de ensayo, y el correspondiente a un valor de 5,03, en el grupo de control. ($p = 0,67$). En cuanto a lo referente a la seguridad, los pacientes de ambos grupos, se recuperaron de la condición crítica, y éstos se dieron de alta, de la unidad pediátrica de cuidados intensivos (PICU), dentro del marco de tiempo usual de la práctica clínica. Como evidencia de soporte para el uso seguro de la fórmulas enterales, no existía diferencia alguna entre la distensión abdominal, los episodios de vómitos, y la frecuencia de las heces / diarrea, entre los dos grupos sometidos al test de ensayo. 60

Las *Bifidobacterias*, disminuyeron, en el grupo de control, mientras que, éstas aumentaron, en grupo de ensayo, alcanzando un una diferencia estadística significativa, en el día 14 ($P = 0,013$). Se observó una tendencia similar, para los *Lactobacilli*, con unos niveles 0,75 log mayores, en el grupo de ensayo, con respecto a grupo de control 65

(NS). El probiótico consistente en la cepa *Lactobacillus paracasei* NCC2461, usado en el estudio, se recuperó a partir de las heces, en un porcentaje correspondiente a un 84 % de los casos. La cepa *Bifidobacterium longum* NCC3001 utilizada en el estudio, correspondiente a la segunda cepa probiótica, se recuperó en un porcentaje de únicamente un 18 % de los casos. Los bacteroides y los Enterococos, permanecieron invariables. Se observó un progresivo declive en la cepa *Clostridium perfringens*, durante la hospitalización, en ambos grupos. Mientras que, los niveles de Enterobacterias, permanecían sin cambios, en el grupo de control, sus niveles administrados, disminuyeron en 1 log, en el grupo de control, durante su estancia en la unidad pediátrica de cuidados intensivos (PICU).

10 Conclusiones

El uso de fórmulas probióticas y prebióticas suplementadas, no cambia la tolerancia de la nutrición enteral en la unidad pediátrica de cuidados intensivos (PICU). De una forma adicional, dicha fórmula, es segura y, ésta, promueve un equilibrio positivo de la composición de la microbiota, en los niños críticamente enfermos.

15 Ejemplo 3: Evaluación in vitro de la Mezcla Prebiótica, utilizada en un Simulador del Ecosistema Microbiano Intestinal Humano (" SHIME")

20 Se procedió a llevar a cabo la evaluación *in vitro*, de dos mezclas de prebióticos, en la cual se utilizó un simulador del tracto gastrointestinal humano (TWINSHIME), para evaluar la actividad prebiótica de una mezcla de prebióticos de la presente composición nutritiva (a la cual se le hará referencia como "Blend¹⁺" [Mezcla¹⁺]), para la aplicación en bien ya sea una suplemento nutritivo oral ("ONS"- [de sus siglas en inglés correspondientes a Oral Nutrition Supplement] -) -, o bien ya sea en una formulación para la alimentación por sonda ("TF " – [de sus siglas en inglés correspondientes a Tube-feeding Formulation] -). El foco de la evaluación, era el de valorar el impacto de las sustitución parcial del fructooligosacárido (FOS) y de la inulina por la goma de acacia (AG), en la mezcla de fibras original (a la cual se le hará referencia como "Blend¹" [Mezcla¹]), en las características de la fermentación microbiana, en una estrategia ONS.

30 Los enfoques basados en procedimientos *in vitro*, para estudiar el tracto gastrointestinal y los procesos microbianos intestinales, ofrecen una excelente configuración experimental para estudiar las propiedades de los ingredientes alimenticios seleccionados. La aplicación de continuos modelos bien configurados, permite el estudio en profundidad de la actividad biológica de las moléculas seleccionadas, en intestino, bajo unas condiciones ambientales representativas. De una forma adicional, recientes avances realizados en la modelación *in vitro*, permiten así mismo, también, el hecho de combinar el estudio de las interacciones bacteria – huésped, tales como las consistentes en la adherencia de la mucosa y la interacción con el sistema inmunológico, con el modelo continuo, incrementando con ello, de una forma adicional, ambos, el rendimiento científico y la relevancia comercial.

40 Las dos mezclas prebióticas las cuales se han utilizado en este estudio, incluían un porcentaje del 30 % de grasa, un porcentaje del 20 % de proteínas y un porcentaje del 50 % de hidratos de carbono. Las mezclas en cuestión, diferían en cuanto a lo referente a la composición de los hidratos de carbono. La Mezcla¹ ("Blend¹") ("SHIME1"), contenía FOS e inulina, en un factor de relación o ratio del 70 % con respecto a, 39 %. La Mezcla¹⁺ (BLEND¹⁺) ("SHIME2"), contenía un porcentaje del 41% de FOS, un porcentaje del 41 % de goma de acacia, y un 18 % de inulina. Los productos, se encontraban disponibles en los servicios los cuales contenían 3,3 g de fibras. Se procedió a administrar una cantidad total correspondiente a dos servicios de la mezclas por día, al respectivo modelo de SHIME. Las mezclas, se administraron a los modelos, como parte del medio nutritivo líquido, el cual penetra en los compartimientos del estómago, tres veces por día, dando como resultado la administración de 2,2 g de fibra, 3 veces al día.

50 Simulador del ecosistema microbiano intestinal humano

55 Con objeto de estudiar las propiedades prebióticas potenciales de los productos seleccionados, en detalle, utilizando una configuración "*in vitro*", se procedió a utilizar un modelo continuo, el cual permitía cultivar el complejo ecosistema microbiano intestinal, durante un largo transcurso de tiempo y bajo unas condiciones las cuales fuesen representativas. De una forma adicional, de la misma forma que en los estudios previos "*in vitro*", los estudios en *in vivo*, mostraron el hecho de que, la evaluación de las propiedades prebióticas, puede únicamente llevarse a cabo después de un transcurso de tiempo de dos o tres semanas de la administración continua del compuesto, y el modelo, debería permitir la simulación de la ingestión repetida del prebiótico. Así, por lo tanto, se utilizó el simulador dinámico SHIME del tracto gastrointestinal humano, para evaluar la eficacia del tratamiento prebiótico.

60 La configuración del reactor, se adaptó a partir del SHIME, el cual representaba el tracto gastrointestinal ("GIT" – [de sus siglas en inglés correspondientes a gastrointestinal tract] -) del humano adulto, según se describe por parte de Molly *et al.* Véase, a dicho efecto, Molly, et al., "Development of a 5-step multichamber reactor as a simulation of the human intestinal microbial ecosystem," – Desarrollo de un reactor de múltiples cámaras, de 5 etapas, como una simulación del ecosistema microbiano intestinal humano -. Applied Microbiology and Biotechnology 39: 254 - 258 (1993). El SHIME, consiste en una sucesión de cinco reactores, los cuales simulan las diferentes partes del tracto gastrointestinal humano. Véase, a dicho efecto, por ejemplo, la figura 2.

Los primeros dos reactores, son del tipo correspondiente al principio llenar y extraer (fill-and-draw), para simular diferentes etapas de la ingesta de alimentos y de la digestión de éstos, mediante bombas peristálticas, mediante la adición de una cantidad definida de alimentación del SHIME (140 ml, 3 x / día), y líquido pancreático y de líquido biliar (60 ml, 3 x / día), de una forma respectiva, al compartimiento del estómago (IV), y del duodeno (V2), y vaciando los respectivos reactores, después de unos intervalos especificados. Los últimos tres compartimientos, son reactores agitados de una forma continua, con un control constante del volumen y del valor pH. El tiempo de retención y el valor pH de los diferentes recipientes, se eligieron con objeto de que éstos se parecieran a las condiciones *in vivo*, en la diferentes partes del tracto gastrointestinal. El tiempo total de permanencia, de los tres últimos recipientes, los cuales simulaban el intestino grueso, era de 72 horas. Después de la inoculación con microbiota fecal, estos reactores, simulaban el colon ascendente (V3), el colon transversal (V4) y el colon descendente (V5). La preparación del inóculo, el tiempo de reacción, el valor pH, los ajustes de temperatura la composición alimenticia del reactor, se habían descrito, previamente, por parte de Possemiers *et al.* Véase, a dicho efecto, Possemiers *et al.*, "PCR-DGGE-based quantification of stability of the microbial community in a simulator of the human intestinal microbial ecosystem," – Cuantificación de la estabilidad de la comunidad microbiana, basada en PCR-DGGE, en un simulador del ecosistema microbiano intestinal humano -, *FAMS Microbiology Ecology* 49: 495 – 507 (2004).

El SHIME, se ha venido utilizando de una forma extensiva, durante un transcurso de tiempo de más de 15 años, para ambo tipos de proyectos, los proyectos científicos y los proyectos industriales, y éste se ha validado con parámetros *in vivo*. En la estabilización de la comunidad microbiana, en las diferentes regiones del colon, se establece una comunidad microbiana representativa en los tres compartimientos del colon, los cuales difieren en ambas, la composición y la funcionalidad en las diferentes regiones del colon.

Para la realización de estos experimentos, se procedió a utilizar una configuración del tipo TWINSHIME, procediendo a operar mediante dos sistemas en paralelo, de una forma simultánea (SHIME 1 = Blend¹ - [Mezcla¹] -; SHIME 2 = Blend¹⁺ - [Mezcla¹⁺] -). Se obtuvieron unas condiciones ambientales idénticas, para ambos sistemas, mediante un valor pH idéntico y una temperatura de control idéntica, y mediante la utilización de bombas de dos cabezas, para la transferencia de líquidos entre los reactores.

El experimento mediante la utilización del SHIME, consistía en tres etapas. La primera etapa, consistía en una etapa de inicio o arranque. Después de haber procedido a la inoculación de los reactores simuladores del colon, con una muestra fecal apropiada (un donante mayor – [de avanzada edad] - con una baja concentración de bifidobacterias), un período de inicio o arranque correspondiente a un transcurso de tiempo de dos semanas, permitió el hecho de que, la comunidad microbiana, se diferenciara, en los distintos reactores, en dependencia de las condiciones ambientales locales. La segunda etapa, consistía en un período de control, el cual correspondía al inicio real o efectivo del experimento, en el cual, se procedió a dosificar la alimentación SHIME estándar, al modelo, durante un período de tiempo de 14 días. El medio basal, se encontraba compuesto de la forma que sigue: arabinogalactano (1g / l), pectina (2 g / l), xilano (1 g / l), almidón (3 g / l), glucosa (0,4 g / l), extracto de levadura (3 g / l), peptona (1 g / l), mucina (4 g / l), cisteína (0,5 g / l). El análisis de las muestras, en este período de tiempo, permitió determinar la composición y la actividad de la comunidad microbiana correspondiente a la línea de base, en los diferentes reactores, la cual se había utilizado como control, para compararla con los resultados procedentes del tratamiento prebiótico. La etapa tercera y etapa final, correspondía al período de tratamiento. Durante este período de tiempo de tres semanas, se procedió a operar el reactor SHIME, bajo una condiciones nominales, pero con una dieta modificada, la cual contenía un menor cantidad de almidón, en el medio, en comparación con aquella correspondiente al período basa (1 g / l). Esto permitía determinar o concretar el efecto de los dos productos, en la cumbre de una dieta típica, en las personas mayores (de avanzada edad) (dieta la cual contenía una reducida cantidad de nutrientes). De una forma en paralelo, la dieta del SHIME, se suplementó con el prebiótico (correspondiente a dos servicios de las mezclas por día).

Resultados

Se procedió a llevar a cabo un gran número de controles de seguimiento de los parámetros microbianos, a través de los experimentos en su totalidad, tales como, por ejemplo, los consistentes en los controles de seguimiento de los ácidos de cadena larga, del amoníaco, del análisis de los lactatos, del análisis de los gases, del valor pH intestinal, y de las extracciones de muestras. L

Ácidos grasos de cadena corta ("SCFA's)

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), son los productos finales típicos de, principalmente, la fermentación de los oligosacáridos, de las bacterias intestinales y, los perfiles de los SCFA, consisten principalmente en el acetato, el propionato, y el butirato, con unas pequeñas cantidades de otros ácidos grasos, tales como los consistentes en el ácido isobutírico, el ácido valérico, el ácido isovalérico y el ácido caproico. Mientras que, el acetato, puede ser absorbido a por parte del intestino, y utilizarse éste como un substrato de energía, por parte del huésped, el butirato, actúa como un substrato de energía principal, para el epitelio del intestino, y éste ha probado ser efectivo contra la inflamación y el cáncer de colon. El propionato, finalmente, tiene una actividad local similar, en el intestino, si se compara con el butirato, si bien, no obstante, éste se transporta así mismo, también, al hígado, en donde éste ha

mostrado tener unos efectos positivos en la reducción del colesterol, y así mismo, también, efectos en el control de la glicemia. Por esta razón, el butirato y el propionato, se consideran como siendo más beneficiosos para la salud, para el huésped, al compararse con el acetato y la modulación de los perfiles de fermentación microbiana, en el intestino, ya que, la producción incrementada de butirato y / o propionato, se considera como siendo beneficiosa.

En cuanto a lo que respecta a las muestras de SCFAs, se procedió a recolectar muestras, a razón de una frecuencia de 3 x / semana, de todos los compartimientos del colon, para analizar la concentración del ácido acético, del ácido acético, del ácido isobutírico, del ácido butírico, del ácido isovalérico, del ácido valérico, del ácido isocaproico, y del ácido caproico. En las figuras 3A – F, los datos, se presentan como la producción de SCFAs totales, de acetato, de propionato, y de butirato, por semana del experimento, del experimento TWINSHIME. Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, las propiedades probióticas, se evaluaron mediante un incremento relativo del propionato y / o butirato, en la producción total de los SCFA. Los datos, se resumen así mismo, también, por período experimental y por compartimiento del colon, en las Tablas 5 y 6.

Puesto que, el acetato (“A”), el propionato (“P”) y el butirato (“B”), son los SCFA más importantes producidos mediante las bacterias intestinales, los datos, pueden expresarse como un factor de relación o ratio A / P / B. Con objeto de realizar este cometido, la producción de cada ácido graso, se presenta como el factor de relación o ratio de la concentración de cada ácido graso individual, con respecto a la suma de las concentraciones de los ácidos grasos. En este experimento, se procedió a evaluar los efectos prebióticos de un tratamiento, según se determina mediante un incremento relativo de la producción de propionato y / o butirato, mediante un incremento de P y / o de B, y un descenso de A, en factor de relación o ratio A / P / B. Los factores de relación o ratios A / P / B, se presentan, por semana del experimento, en las figuras 4 A – F.

En base a las consideraciones realizadas anteriormente, arriba, ambos productos, proporcionaron unas indicaciones claras de la actividad prebiótica. Ambos tratamientos, inducían un incremento en la concentración total de SCFA, en todos los recipientes del colon, lo cual indicaba el hecho consistente en que, ambos productos, se fermentan bien, en el tracto gastrointestinal (GIT). De una forma adicional, ambos productos, inducían a una concentración más alta de propionato y de butirato, y eran aptas para variar el factor de relación o ratio Acetato / Butirato / Propionato, moviéndolo hacia una composición más sana. Cuando se procede a evaluar las diferencias estadísticas en la producción de SCFA, entre el control y el tratamiento, los cambios claros, de una forma típica, sólo se inician a partir de la segunda semana de tratamiento. Esto se observó así mismo, también, en este experimento, y se refiere al período de adaptación mediante el cual deben adaptarse las bacterias, al nuevo ambiente nutritivo. Este hecho, conduce a unos cambios graduales en los perfiles de los SCFA, durante la primera semana del tratamiento (una alta desviación estándar), y tiene a menudo como resultado una falta de significado estadístico, cuando se compara la media de las concentraciones de SCFA de la primera semana de tratamiento, con aquéllas correspondientes al período de control. Después de la adaptación a la mezclas de fibras (empezando a partir de la semana 2 del período de tratamiento), se observaron unas diferencias significativas en los perfiles de los SCFA.

En las figuras 5A – E, se presenta una comparación entre dos sistemas de SHIME, permitiendo el comparar el potencial prebiótico de la mezcla de fibras original y de la mezcla de fibras adaptada. La comparación, se llevó a cabo de una forma por separado, para cada semana del experimento. Dentro de cada semana, se procedió a comparar la concentración total de SCFA, de acetato, de propionato, y de butirato, en cada compartimiento del colon, por mediación de un análisis de varianza ANOVA de una vía (de un factor), y se compararon las medias individuales, mediante la utilización de un ensayo de Tukey.

En base a las dos series de ejecución SHIME, se encontró el hecho consistente en que no existían diferencias estadísticas en la producción de SCFA, según las observaciones realizadas, en ninguno de los compartimientos del colon, durante el período de control (“ctr”), indicando el hecho de que, el punto de inicio para los diferentes tratamientos, era similar. Se encontró así mismo, también, el hecho consistente en que no se notó que existieran diferencias estadísticamente significativas, en los efectos de los dos productos, durante la primera semana del período de tratamiento (“tr”). Según se cree, este hecho, se encuentra relacionado con el período de adaptación para que la microbiota o flora intestinal, adapte su metabolismo a los compuestos de ensayo administrados. De una forma adicional, a partir de la segunda semana de tratamiento, acontecieron diferencias estadísticas. Este hecho, indica que ambos productos, tenían un distinto perfil de fermentación, dando como resultado unos perfiles específicos de la producción de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA).

El presente experimento, demuestra así mismo, también, el hecho consistente en que, el reemplazo parcial del fructooligosacárido (FOS) y la inulina, por goma de acacia, inducía diferencias en los perfiles de fermentación bacteriana. En primer lugar, el efecto butirogénico de la Mezcla¹ (Blend¹⁺) era mayor que el de la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), mientras que, la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), mostraba una mayor concentración de propionato (incluso a pesar del hecho consistente en que no siempre venía respaldado por las estadísticas). En segundo lugar, estos descubrimientos, muestran el hecho de que, a pesar del hecho de que ambas mezclas tenían un efecto muy positivo, en términos de la producción de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), el perfil específico de fermentación, dependía, no obstante, de la composición efectiva de las mezclas.

Amonio

Ya que la producción de amonio es principalmente el resultado de la degradación de las proteínas, y ésta se encuentra asociada con los efectos perjudiciales directos e indirectos sobre la salud, una reducción de la producción de amonio, se consideraría, por lo tanto, como siendo beneficiosa. Durante la realización de este experimento, se procedió a la recolección de muestras, a razón de 3 veces por semana, de todos los compartimientos del colon. El análisis de las concentraciones de amonio, en las diferentes regiones del colon, durante la totalidad del curso del experimento, se presenta en las figuras 6A y 6B. Tal y como se indica claramente, ambos productos, inducían una disminución en la producción de amonio, durante el período de tratamiento.

De una forma adicional, las concentraciones de amonio, en el Simulador del ecosistema microbiano intestinal humano (SHIME), puede también ser vista como un marcador, para la disponibilidad limitada de substratos, para las bacterias, durante el período del tratamiento. Si determinadas bacterias no pueden utilizar los productos administrados, de una forma tan eficiente como la que éstos pueden utilizar el almidón, como fuente de energía, estas bacterias, pueden desplazarse a un metabolismo más proteolítico, dando como resultado unas concentraciones de amonio incrementadas. La disminución observada en las concentraciones de amonio, es por lo tanto así mismo, también, un signo de una alta capacidad de fermentación d ambas mezclas.

Finalmente, no se observaron ningunas diferencias estadísticas entre las dos ejecuciones de SHIME, indicando el hecho consistente en que, un reemplazo parcial del FOS y de la inulina por la goma de acacia, no afectaba a la disminución de la producción de amonio, y que la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), se encontraba así mismo, también, bien fermentada, dando ello como resultado un incremento de la fermentación sacarolítica, en el colon.

Análisis del lactato

El intestino humano, alberga a ambas, las bacterias productoras de lactato, y las bacterias las cuales utilizan lactato. El lactato, se produce mediante las bacterias del ácido láctico, y éste disminuye el valor pH del entorno ambiental, actuando así mismo, también, como un agente antimicrobiano. Éste puede convertirse rápidamente, así mismo, también, en acetato, en butirato y en propionato, mediante otros microorganismos. Para los propósitos del presente estudio, las muestras, se recolectaron a razón de 3 veces por semana, de la totalidad de los compartimientos del colon. El análisis de las concentraciones de lactatos, en las diferentes regiones de colon, durante la totalidad del curso del experimento, se presenta en las figuras 7A y 7B.

La administración de ambas mezclas, incrementan, de una forma significativa, las concentraciones remanentes de lactado, en el colon ascendente. La comparación de ambas ejecuciones de SHIME, muestra el hecho consistente en que, el reemplazo parcial de inulina y de FOS, disminuye las concentraciones remanentes de lactato. Este hecho, puede referirse a una fermentación más rápida e intensa de la inulina y el FOS, en el colon ascendente, en comparación con la goma de acacia. Las concentraciones superiores de lactato en el SHIME1, son también consistentes con las concentraciones superiores de butirato, ya que, el lactato, es un importante precursor del butirato.

Variación del pH, en línea, en el TWINSSHIME

Con objeto de asegurar el hecho de que se mantienen las condiciones ambientales óptimas, se procede a controlar el valor pH en un sistema SHIME, mediante controladores del valor pH, en los siguientes rangos de márgenes: (i) 5,6 – 5,8 (colon ascendente, "AC" – [de sus siglas en inglés, correspondientes a ascending colon] -), (ii) 6,2 – 6,4 (colon transversal, "TC" - [de sus siglas en inglés, correspondientes a transversing colon] -), y (iii) 6,6 – 6,8 (colon descendente, "DC" - [de sus siglas en inglés, correspondientes a descending colon] -). Sin embargo, no obstante, después de la estabilización de la comunidad microbiana, en los diferentes reactores (empezando a partir de las dos semanas después de la inoculación), la comunidad microbiana, puede autorregularse, por sí misma, y el consumo de ácido – base, es normalmente bajo. Sin embargo, no obstante, durante un tratamiento, cuando las bacterias se adaptan al producto de ensayo, y éstas producen, por ejemplo, unas cantidades incrementadas de SCFA, el entorno ambiental, en los reactores, puede acidificarse, con resultados en el control adicional del valor pH, por mediación de más administración de una base, a los respectivos reactores. En este contexto, el grado de acidificación, durante el curso del experimento, puede utilizarse como una medida de la intensidad del metabolismo bacteriano de la mezcla prebiótica.

El análisis del consumo de ácido y de base, en las diferentes regiones del colon, a través de la totalidad del curso del experimento, se presenta en la figura 8. Tal y como se muestra en la figura 8, la administración de ambas mezclas, inducía la acidificación de los reactores del colon simulado, lo cual es indicativo de una producción incrementada de los SCFA, y de un entorno ambiental intestinal, más sano. Sin embargo, no obstante, mientras que, esa acidificación, se limitaba al colon ascendente, para la Mezcla¹ (Blend¹), la acidificación en cuestión, acontecía en la totalidad del colon estimulado, después de la administración de la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Esto muestra el hecho de que, el reemplazo parcial del FOS y de la inulina por goma de acacia, cambia el perfil de fermentación de una fermentación potenciada, en el colon proximal, convirtiéndola en una fermentación más gradual, en colon completo.

En cuanto a lo referente al perfil del valor pH, en el TCI y en el DCI, se esperaba la obtención de unos perfiles similares del valor pH. No se encuentra disponible ninguna explicación inmediata, para la diferencia observada. Sin embargo, no obstante, se cree que, esta diferencia, puede encontrarse relacionada a las diferencias en la capacidad de tamponado de los dos compartimientos del colon.

5

Producción de gases y variación del valor pH en series de experimentos

La evaluación de la producción total de gas, es un importante aspecto relacionado con los aspectos de la tolerancia potencial, para las dos mezclas de este estudio. Sin embargo, no obstante, las mediciones de la producción total de gases, en línea, son difíciles, en modelos continuos del intestino, debido al flujo de entrada y al flujo de salida de los gases. Así, por esta razón, la evaluación de la producción total de gases y las mediciones en los cambios en cuanto a lo referente a la concentración de CO₂, se llevó a cabo en configuraciones de series. En cuanto a lo referente al análisis de los gases, se procedió a llevar a cabo una serie de test de ensayo adicional, con objeto de medir la producción total de gases estimada, y la composición de la fase de gas, bajo unas condiciones colónicas estimuladas.

15

El ensayo típico de rastreo de exploración en un corto plazo de tiempo (figura 9), consiste en la incubación secuencial (por triplicado) de una dosis representativa del compuesto seleccionado bajo una condiciones simuladas para (i) el estómago (pH 2, pepsina), (ii) el intestino: la adición de enzimas pancreáticas de las sales biliares, y (iii) el intestino grueso, con un inóculo bacteriano representativo en el medio basal. Este inóculo bacteriano, derivado del compartimiento de una comunidad microbiana la cual se encontraba ya "adaptada *in vitro*", procedente del compartimiento del colon ascendente, en el sistema SHIME.

20

El experimento en cuestión, se diseñó de tal forma que se mantuvieran los tiempos de residencia (es decir, de permanencia) de los productos alimenticios, en el tracto intestinal. El esquema de este muestreo, se encuentra representado en la figura 10. El análisis de la producción total de los gases, y su composición, según el esquema el cual se encuentra representado en la figura 10, se presenta en la figuras 11 A y 11 B.

25

La producción de gases, sigue, de una forma típica un modelo patrón Gaussiano (a saber, una curva de Gauss). Incluso a pesar del hecho de que parece que acontece un gran salto entre las 6 horas y las 24 horas, el cual podría ser no consistente con tal tipo de modelo patrón (curva de Gauss), este hecho es únicamente debido al hecho de que no pudieron recolectarse muestras, entre las 6 horas y las 24 horas. Ya que, la mayor fracción de las fibras administradas, se fermentan dentro de las 6 horas y las 24 horas, se observa un gran pico aparente, a las 24 horas. La comparación de ambos modelos SHIME, muestra el hecho de que, la fermentación de la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), inducía una menor producción de gases, si se compara con la producción de gases inducida por la Mezcla¹ (Blend¹), incluso a pesar del hecho consistente en que, esta diferencia, entre los dos productos, después de un transcurso de tiempo de 24 horas, no sea estadísticamente significativo.

35

La producción de CO₂, (normalmente, correspondiente a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes situados entre unos porcentajes del 5 % y del 30 %, del gas total, en concordancia con Babb, RR "Intestinal Gas (Medical Information)," - Gas intestinal (Información Médica) -, West j. Med. 127: 362 -363 (1977), confirmaba el hecho de que, la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), se fermenta de una forma más lenta (todavía acontecía la fermentación, entre las 24 horas y las 48 horas). Este hecho, confirma adicionalmente, además, los descubrimientos anteriores: el reemplazo del fructooligosacárido (FOS) y de la inulina, por la goma de acacia, cambia el perfil de la fermentación intestinal, convirtiéndolo en una fermentación más gradual.

40

45

Tal y como se ha indicado ya anteriormente, arriba, el grado de acidificación, al final del experimento, es una medida de la intensidad del metabolismo bacteriano de potencial prebiótico. El valor pH del medio, en las series de incubaciones, se determinó, por lo tanto, en el inicio del experimento y en el final de éste, con objeto de determinar los datos obtenidos con las mediciones en línea (figura 12). El Δ pH, en la serie experimental, confirma de nuevo, otra vez, el hecho consistente en que, la Mezcla¹ (Blend¹), se fermenta de una forma más rápida que la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺).

50

Análisis de la composición de la comunidad microbiana

55

Se procedió a recolectar muestras, una vez por semana, de cada uno de los compartimientos del colon, del TWINSHIME, con objeto de evaluar el efecto del tratamiento en la composición de la comunidad microbiana luminal, por mediación de una reacción en cadena de la polimerasa ("qPCR"), y para analizar la comunidad microbiana asociada con la mucosa, por mediación de un método de recuento en placa.

60

Análisis de la composición de la comunidad microbiana luminal

Se procedió a utilizar una reacción en cadena de la polimerasa (qPCR), con objeto de controlar las bacterias totales, *bifidobacterias*, *lactobacilli*, firmicutes, y bacteroidetes. La reacción en cadena de la polimerasa (qPCR), se trata de una técnica molecular, la cual se basa en la amplificación de secuencias bacterianas específicas (genes 16S rRNA), combinadas con la cuantificación del número de estas secuencias específicas, en el ecosistema microbiano, en

65

diferentes puntos o instantes de tiempo. Ya que, esta técnica, no es dependiente de la (ausencia de la) capacidad de cultivo de las bacterias, los datos generados mediante este procedimiento, ofrecen una supervisión más fiable, en cuanto a lo referente a los efectos cuantitativos, en la comunidad microbiana, debido al tratamiento prebiótico.

5 La administración de ambas mezclas, dio como resultado un claro incremento de los *Lactobacilli* (lactobacilos), en todos los compartimientos del colon, y un significativo incremento de las *Bifidobacterias*, en el colon ascendente y en el colon transversal. La Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), inducía así mismo, también, un incremento pequeño, si bien no obstante significativo, de las *Bifidobacterias*, en el colon descendente. A esto, hay que añadir adicionalmente, además, el hecho consistente en que, la administración de ambas mezclas, incrementaban los recuentos de las poblaciones bacterianas dominantes (bacterias totales y Firmicutes). La Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), inducía así mismo, también, un incremento de los Bacteroidetes, en el colon descendente.

15 Los Firmicutes y los Bacteroidetes, son los filos bacterianos más dominantes en el intestino. Los bacteroidetes, se consideran como siendo una bacterias fermentantes sacarolíticas muy importantes, ya que, una gran parte de las proteínas codificadas por los Bacteroidetes, van destinadas a la descomposición de los polisacáridos, y la metabolización de sus azúcares. Algunas especies las cuales pertenecen a este grupo, se encuentran así mismo asociadas, también, con la producción de propionato. La concentración incrementada de Bacteroidetes, en el colon descendente, después de la administración de la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), representa así mismo, también, una confirmación adicional de una fermentación más gradual de la goma de acacia, conduciendo, con ello, a una fermentación sacarolítica incrementada, en el colon distal.

20 Los firmicutes, son usuarios de los intermediarios metabólicos producidos por el metabolismo de los Bacteroidetes. Éstos incluyen a los *Lactobacilli* y *Clostridias*. Éstas últimas, se consideran, a menudo, como siendo negativas para la salud, ya que, clostridias específicas, son patógenos bien conocidos. Sin embargo, no obstante, las *Clostridias*, son así mismo, también, algunos de los importantes productores de butirato, un metabolito bacteriano, el cual se considera como siendo un compuesto beneficioso clave para la salud.

25 Las figuras 13 A – B, hasta las figuras 17 A – B, muestran los datos de qPCR, procedentes de cada grupo bacteriano, presentado por semana experimental, en cada uno de los compartimientos del colon. La totalidad de la figuras A, se refieren a la Mezcla¹ (Blend¹), mientras que, la totalidad de las figuras B, se refieren a la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺).

30 Con objeto de comparar el efecto de los dos productos, en los diferentes grupos bacterianos, se procedió aplicar un procedimiento consistente en un planteamiento estadístico longitudinal, el cual permitía evaluar las diferentes tendencias inducidas por los tratamientos. Un modelo de curvas del tipo esplines, lineales, mediante el cual se cambiaba la posición del nudo, en la segunda o en la tercera semana (en dependencia de la extensión del retardo en efecto del tratamiento - indicada mediante una flecha roja, en la figuras 18 A, 18 B, 19 A, 19 B, y 20), es el que se utilizó, con objeto de ajustar los datos, y con objeto de analizar el control con respecto al período de tratamiento. El procedimiento planteado en cuestión, se basa en la creación de un complejo modelo y la eliminación subsiguiente, etapa por etapa, de diferentes indicadores. La diferencia de los máximos valores aleatorios de las dos ecuaciones, comparados con los respectivos valores según el test del Cuadrado de Chi, proporciona la información referente a si, el indicador eliminado, tenía una significancia estadística, o no. En las figuras 18 – 20, la comparación de los datos, de cada recipiente del colon, para los dos productos, se presenta en un gráfico de dispersión. Las referencias AC1, TC1, y DC1, se refieren, siempre, a la Mezcla¹ (Blend¹); las referencias AC2, TC2, y DC2, se refieren, siempre, a la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Las semanas 1 – 2, representan un período de control, mientras que, las semanas 3 – 5, representan un período de tratamiento. Debajo de cada figura, se discute la interpretación estadística de la tendencia.

35 Tal y como se muestra en las figuras 18 A y 18 B, ambas muestras, mostraban propiedades bifidogénicas. La figura 18 A, demuestra el hecho de que, el incremento de la *Bifidobacterias*, inducido por la Mezcla¹ (Blend¹), es estadísticamente mayor, que el inducido por la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Se conoce, a raíz de la literatura correspondiente al arte especializado de la técnica, el hecho de que, ambos, el fructooligosacárido (FOS) y la inulina, pueden mejorar las concentraciones de la *Bifidobacterias*, en el intestino humano, confirmando con ello, el hecho consistente en que, este reemplazo, no tiene consecuencias negativas para su actividad prebiótica. De una forma adicional, tal y como se muestra en las figura 18 B, la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), inducía un mayor incremento de los *Lactobacilli*, en el colon ascendente, si se compara con la Mezcla¹ (Blend¹).

40 Las figuras 19 A y 19 B, ilustran el hecho de que, en base a los perfiles para las bacterias totales, podía observarse un descenso en el número de copias de los genes 16S rRNA, para la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), en el colon ascendente, durante la primera semana de tratamiento. Este descenso, se corresponde, principalmente, con el descenso de los filos Firmicutes y Bacteroidetes dominantes el mismo compartimiento del colon. Este hecho, podría explicarse por hecho consistente en que, la goma de acacia, es más selectiva y específica, para fermentar, al compararse con el fructooligosacárido y la inulina, y por el hecho de que, las bacterias, necesitan un tiempo más prolongado, para adaptar la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺). Estadísticamente, la Mezcla¹ (Blend¹), inducía así mismo, también, unas mayores concentraciones de Firmicutes, en el colon transversal.

Tal y como puede verse en la figura 20, la cantidad de Bacteroidetes en el colon ascendente del SHIME tratado con la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), es estadísticamente inferior que la correspondiente a la Mezcla¹ (Blend¹), durante la primera semana del tratamiento, tal y como se ha explicado ya, anteriormente, arriba. En la parte restante de colon, no existen diferencias, en el efecto generado por los dos productos.

5

Comunidad microbiana asociada a la mucosa

Las interacciones y modificaciones específicas bacterias – huésped, en este proceso, debido a un determinado tratamiento, se consideran, ahora, como uno de los factores más importantes que determinan los efectos en la salud, de las fibras prebióticas. El tracto intestinal humano, hospeda una gran y compleja comunidad de microbios, la cual se encuentra involucrada en el mantenimiento de la salud humana, mediante, por ejemplo, evitando o previniendo la colonización mediante patógenos, y mediante la producción de importantes nutrientes. Los microorganismos, no se encuentran distribuidos de una forma aleatoria, por la totalidad del intestino, y aquellos los cuales se adhieren a la pared del intestino, juegan un importante rol interpretativo, ya que éstos educan o instruyen a las respuestas inmunológicas de la mucosa, y éstos ocupan un hueco, a expensas de los colonizadores (patógenos), potencialmente perjudiciales. Ya que, esta interacción, es muy difícil de estudiar, in vivo, debido a los problemas con la accesibilidad y la complejidad, las marcas ProDigest y LabMET (UGent), han desarrollado, reciente, un paquete de herramientas, *in vitro*, para evaluar el hecho de si, un prebiótico, tiene la capacidad de mejorar la adhesión de las bacterias que fomentan o estimulan la salud, a la pared del intestino. Este ensayo, incluye la investigación de la fijación de la comunidad microbiana intestinal, de regiones específicas del colon, mediante la utilización de muestras extraídas del reactor SHIME, en diferentes puntos (instantes) de tiempo, y la cuantificación de diferentes grupos bacterianos, dentro de la comunidad unida (anaerobios totales, *Clostridias*, *Bifidobacterias*, *Lactobacilli*, y coliformes fecales). Se procede, a continuación, a procesar los datos obtenidos, con objeto de calcular el denominado Índice Prebiótico Relacionado con la Adhesión (AR-PI – [de sus siglas en inglés, correspondientes a Adhesion Related Prebiotic Index] -) (véase, a dicho efecto, Van den Abbeele et al., "In vitro model to study the modulation of the mucin-adhered bacterial community," – Modelo in vitro, para estudiar la modulación de la comunidad de bacterias adheridas a la mucina -, Appl. Microbiol. Biotechnol. (2009)), en concordancia con la siguiente fórmula:

30

$$AR - PI = \frac{bif_{50}/bif_{50,c} + lac_{50}/lab_{50,c} - col_{50}/col_{50,c} - clos_{50}/clos_{50,c}}{Tots_{50}/Tots_{50,c}}$$

La tabla 7, muestra el Índice Prebiótico Relacionado con la Adhesión (AR-PI), calculado teniendo en cuenta los valores medios del período de control y del período de tratamiento.

40

AR-PI-TREAT				
		AC	TC	DC
SHIME 1		8.7	-0.4	-0.7
SHIME 2		-2.7	-7.5	-2.1

En este caso específico, no es posible el proceder a aplicar una estadística particular, debido al hecho de que, las mediciones efectuadas, se trataban de mediciones individuales y, estos valores, se compararon dentro de la misma fórmula. Se cree que, una variación del índice ± 1 , no es significativa, desde el punto de vista biológico. Considerando la Tabla 7, la Mezcla¹ (Blend¹) (la cual se fermenta rápidamente), tenía un efecto inmediato sobre el Índice Prebiótico Relacionado con la Adhesión (AR-PI), en la AC, y no tenían ningún efecto sobre éste, en los dos últimos compartimientos del colon. Por el contrario, la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), ejercía un efecto a lo largo de la totalidad del colon.

En la Tabla 8, el Índice Prebiótico Relacionado con la Adhesión (AR-PI), se presenta, de una forma separada, para cada semana del tratamiento, procediendo a comparar las semanas individuales de los tratamientos, con la media del período de control. Para cada valor, se proporciona así mismo, también, una información adicional, con objeto de explicar los cambios en la relación del Índice Prebiótico Relacionado con la Adhesión (AR-PI), en relación con la variación observada, en los grupos bacterianos investigados.

60

AR-PI-TREAT										
		AC			TC			DC		
		Tr1	Tr2	Tr3	Tr1	Tr2	Tr3	Tr1	Tr2	Tr3
SHIME 1		28.19	8.67	1.96	-4.99	-0.68	11.08	-0.46	0.38	-1.07
SHIME 2		-2.43	-0.02	-0.22	-27.49	-7.35	-6.06	-2.12	0.21	-1.40

65

Una consideración general: dentro de la fórmula, las especies *Clostridium*, se consideran como siendo bacterias negativas. Sin embargo, no obstante, tal y como se ha discutido anteriormente, arriba, entre las *Clostridias*, existen varias bacterias involucradas en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Así, por lo tanto, la sugerencia, es la de interpretar el valor del Índice Prebiótico Relacionado con la Adhesión (AR-PI), así mismo, también, en términos de cuáles grupos bacterianos se mejoran, y no únicamente si este valor es positivo o negativo.

Pueden extraerse algunas conclusiones, a partir de la información la cual se encuentra representada en la Tabla 8. En primer lugar, resulta claro el hecho de que, la Mezcla¹ (Blend¹), se fermenta principalmente en el colon próximo, y que ésta ejerce un efecto sobre el Índice Prebiótico Relacionado con la Adhesión (AR-PI), en el colon ascendente. Durante la segunda y la tercera semana, las bacterias, empiezan a adaptarse al producto. Así mismo, también, en el colon transversal, las bacterias, resultan positivamente afectadas, mediante la Mezcla¹ (Blend¹), pero hace falta el período de tiempo total del tratamiento, para poder observar este efecto. La Mezcla¹ (Blend¹), no indujo ningún cambio en el colon distal. La Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), es probablemente una formulación más equilibrada y menos fácilmente fermentable. Por esta razón, ésta ejerce un efecto, sobre la totalidad del colon. Estos números, son siempre negativos, y esto se correlaciona, principalmente, con un incremento de las *Clostridias*, y una disminución en paralelo de las *Bifidobacterias*.

La totalidad de estos análisis, se llevaron a cabo mediante la utilización de recuentos en placas, para los grupos específicos. Puesto que también se procedió así mismo a analizar el contenido luminal, mediante los recuentos en placas, como parte del experimento de adhesión, estos datos, se encuentran también disponibles. Así de este modo, un resultado secundario del análisis, es así mismo, también, la cuantificación del contenido luminal de las *Clostridias* y de los *coliformes*. Estos datos, se reportan en la Tabla 9.

Tabla 9: Concentraciones (UFC / ml) de *Clostridias* y *Coliformes*, para los tests de ensayo realizados mediante la utilización de la Mezcla¹ (Blend¹) (SHIME 1) y la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺) (SHIME 2), durante un transcurso de tiempo de 5 semanas, de los experimentos SHIME. Los valores, se comparan con respecto aquéllos de la segunda semana de control: aquéllos marcados en rojo, son más altos, los marcados en blanco, se encuentran dentro de los márgenes correspondientes al mismo y los marcados en verde, son inferiores.

SHIME 1						
		CTR W1	CTR W2	TREAT 1	TREAT 2	TREAT 3
<i>Clostridia</i>	AC	2.17E+07	1.14E+07	8.88E+07	3.25E+07	1.15E+07
<i>Coliformes</i>	AC	1.11E+08	2.43E+08	8.11E+07	7.77E+07	2.66E+07
<i>Clostridia</i>	TC	8.49E+06	1.27E+07	8.97E+07	1.85E+07	1.02E+07
<i>Coliformes</i>	TC	3.17E+07	1.20E+08	1.09E+08	2.30E+07	8.99E+06
<i>Clostridia</i>	DC	1.55E+07	1.90E+07	2.84E+07	7.42E+06	8.54E+06
<i>Coliformes</i>	DC	2.87E+07	4.87E+07	2.81E+07	1.36E+07	1.77E+07
SHIME 2						
		CTR W1	CTR W2	TREAT 1	TREAT 2	TREAT 3
<i>Clostridia</i>	AC	1.58E+07	8.43E+06	8.25E+07	2.17E+07	4.81E+07
<i>Coliformes</i>	AC	8.92E+07	8.55E+07	6.72E+07	4.11E+07	3.91E+07
<i>Clostridia</i>	TC	8.13E+06	3.70E+08	9.02E+07	1.79E+08	1.15E+07
<i>Coliformes</i>	TC	4.83E+07	7.83E+07	9.98E+07	4.23E+06	1.50E+07
<i>Clostridia</i>	DC	1.57E+07	4.43E+07	8.16E+07	3.63E+07	1.53E+07
<i>Coliformes</i>	DC	8.75E+07	1.48E+08	6.98E+07	4.88E+07	1.98E+07

De una forma general, la Mezcla¹ (Blend¹), inducía, un incremento de ambas, las *Clostridias* y los *coliformes* (Coliforms, en la Tabla), en el colon proximal, durante la primera semana del tratamiento (excepto en cuanto a lo referente a los *coliformes*, en la AC), pero, al final del período de tratamiento, los valores, eran comparables o inferiores, para aquéllos correspondientes al período de control. El colon descendente, no se encontraba afectado (esto se encuentra en concordancia con el hecho consistente en que, la Mezcla¹ (Blend¹), se fermenta completamente, en primera parte del colon). La Mezcla¹ (Blend¹), inducía un descenso general en las *Clostridias* y *Coliformes*, al final del tratamiento, excepto en cuanto a los referente a las *Clostridias*, en el colon ascendente.

Conclusiones

Ambas mezclas, se fermentaron bien, dando como resultado una producción disminuida del amonio tóxico. El reemplazo total del FOS y de la inulina, por la goma de acacia (AG) (Mezcla¹) (Blend¹), cambia la fermentación intestinal, desde una fermentación potenciada, en el colon proximal, hasta una fermentación gradual, en colon completo, tal y como se muestra mediante acidificación de la totalidad de las partes del colon, y una producción de gases más gradual. El reemplazo del fructooligosacárido (FOS) y de la inulina, por la goma de acacia (AG), inducía

diferencias en la producción de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA). El efecto butirogénico de la Mezcla¹ (Blend¹), era más alto. La Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), inducía unas concentraciones más altas de propionato. Ambas mezclas, mostraban unas propiedades bifidogénicas. El reemplazo total del FOS y la inulina por goma de acacia, no tiene unas consecuencias negativas para su actividad prebiótica. Adicionalmente, además, la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), inducía a mayor incremento de los *Lactobacilli*, en el colon ascendente, si se compara con la Mezcla¹ (Blend¹). La AG, es más selectiva y específica, para fermentar, si se compara con el FOS y la inulina.

En concordancia con la literatura científica correspondiente al arte especializado de la técnica, los prebióticos del tipo inulina, los cuales incluyen a los FOS (fructooligosacáridos), la OF (oligofructosa) y la inulina, resisten la digestión enzimática, en el tracto gastrointestinal superior, con el resultado de que éstos, alcanzan el colon, de una forma virtualmente intacta, y experimentan una fermentación bacteriana. Estos productos, son principalmente bifidogénicos, pero, en concordancia con algunos informes, puede también estimularse el crecimiento de *Lactobacilli*. Los efectos que éstos tienen en otros organismos del intestino, son menos consistentes. Desde el punto de vista fisiológico, estas fibras dietéticas, se fermentan en una gran extensión, mediante una amplia variedad de bacterias anaeróbicas (principalmente, *Bifidobacterias* y *bacteroidetes*), en el colon proximal, los cual tiene como resultado un incremento de la biomasa bacteriana, un incremento de la masa fecal, un cambio del valor pH intracolónico, y la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) (principalmente, acetato, butirato, y propionato). La goma de acacia (AG), por otro lado, alcanza así mismo, también, el colon, de una forma intacta, intacto, y se ha correlacionado con el número incrementado de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos* y con una producción más alta de propionato.

Actividad de la comunidad microbiana

Abajo, a continuación, se procede a presentar un resumen sobre unas pocas conclusiones del presente estudio, en cuanto a lo referente a la actividad de la comunidad microbiana.

Ambos productos, se fermentaron bien, y proporcionaron unas claras indicaciones de la actividad prebiótica.

La administración de ambas mezclas, inducía la acidificación de los reactores de la simulación del colon, lo cual es indicativo de una producción incrementada de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), y de un entorno ambiental intestinal, más sano.

El reemplazo total del fructooligosacárido (FOS) y la inulina, por la goma de acacia (AG), cambia el perfil de fermentación intestinal, desde una fermentación potenciada en el colon proximal, convirtiéndolo en una fermentación más gradual, en el colon completo, tal y como se muestra mediante (i) la acidificación de todos los compartimientos del colon, en el caso de la administración de la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), lo cual se confirmaba así mismo, también, en el experimento por series, (ii) una producción de gases inferior y más gradual, en el caso de la administración de la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺) (experimento por series), y (iii) una concentración más alta de lactato, en el colon ascendente, después de la administración de la Mezcla¹ (Blend¹).

El reemplazo parcial del FOS y de la inulina por la goma de acacia, inducía diferencias en la producción bacteriana de ácidos grasos (SCFA). El efecto butirogénico de la Mezcla¹ (Blend¹), era mayor que el correspondiente a la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺) mientras que, la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), mostraba una concentración apropiada de propionato (si bien, este hecho, no venía soportado por las estadísticas). Este hecho, muestra que, ambas muestras, tenían un efecto positivo muy positivo, en términos de producción de la de SCFA (el butirato y el propionato, se consideran como siendo beneficiosos para la salud). El perfil específico de la fermentación, dependía de la composición específica de las mezclas.

La buena fermentación de los dos productos, así como el metabolismo sacarolítico más alto, se confirma así mismo, también, por una producción disminuida de amonio, durante el periodo de tratamiento, sin diferencias estadísticas entre los productos.

Composición de la comunidad microbiana

Se resumen abajo, a continuación, unas cuantas conclusiones del presente estudio, en cuanto a lo referente a la composición de la comunidad microbiana. Como técnica independiente del cultivo, para controlar las bacterias totales, *Bifidobacterias*, *Lactobacilli*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.

Ambas mezclas, mostraban propiedades bifidogénicas. El incremento en *Bifidobacterias*, inducido por la Mezcla¹ (Blend¹), es estadísticamente mayor que el correspondiente al inducido por la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), si bien, un reemplazo total por la goma de acacia, todavía incrementaba las *Bifidobacterias*, confirmando así, de este modo, el hecho consistente en que no existían consecuencias negativas para su actividad prebiótica. Adicionalmente, además, la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), inducía un mayor incremento de los *Lactobacilli*, en el colon ascendente, si se comparara con la Mezcla¹ (Blend¹).

Para la Mezcla¹ (Blend¹), podía observarse una disminución en las bacterias totales, en el colon ascendente, durante la primera semana del tratamiento. Esta disminución, se correlaciona principalmente con la disminución de los filos dominantes Firmicutes y Bacteroidetes, en el mismo compartimiento del colon. Esto podría explicarse por el hecho consistente en que, la goma de acacia, es más selectiva y específica, para fermentar, si compara con el FOS y la inulina, debido al hecho de que, las bacterias, necesitan un transcurso de tiempo más largo, para adaptarse a la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺).

De una forma adicional, un tratamiento prolongado con ambas mezclas, inducía una disminución de *Clostridias* y *Coliformes*, al final del tratamiento (Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺) > Mezcla¹ (Blend¹)).

Comunidad microbiana asociada con la mucosa

La Mezcla¹ (Blend¹), se fermenta, principalmente, en el colon proximal, y ésta ejerce un efecto inmediato en el Índice Prebiótico Relacionado con la Adhesión (AR-PI), en el colon ascendente. Durante el transcurso de la segunda y de la tercera semana, las bacterias, empezaron a adaptarse al producto. Las bacterias, en el colon transversal, resultaron también afectadas, pero era necesario el período completo del tratamiento, para observar este efecto. No se observaron ningunos efectos, en el colon descendente. Así, por lo tanto, la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), Mezcla¹ (Blend¹), es probablemente una mezcla más equilibrada y menos fácilmente fermentable. Por esta razón, ésta ejerce un efecto en la totalidad del colon.

De una forma general, puede verse el hecho de que, ambas mezclas, exhiben una actividad prebiótica. El reemplazo parcial del FOS y la inulina por la AG, no hacía disminuir el potencial de la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), tal y como se muestra mediante el incremento de la producción de los SCFA propionato y butirato beneficiosos para la salud, la acidificación intestinal, y la estimulación de ambos, los *Lactobacilli* y las *Bifidobacterias*. Como contraste de ello, la Mezcla¹⁺ (Blend¹⁺), acidificaba de una forma más y a través de la totalidad del colon simulado.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición nutritiva, para la administración a un individuo, la cual comprende:

5 una fibra soluble, la cual comprende un fructooligosacárido (FOS), en una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde un 35 % hasta un 44 %, en peso; un polisacárido, en donde, el polisacárido, es goma de acacia ("AG"), y no es goma de guar parcialmente hidrolizada (PHGG), y ésta se encuentra presente en una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde un 38 % hasta aproximadamente un 50 %, en peso; e inulina, en una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que va desde un 12 % hasta un 24 %, en peso; en donde, el FOS y el polisacárido, se encuentran presentes en un factor de relación comprendido dentro de unos márgenes, referido a peso, que van desde 62 : 38 hasta 55 : 62, y el FOS y la inulina, se encuentran presentes en un factor de relación, referido a peso, comprendido dentro de unos márgenes que va desde 82 : 18 hasta 58 : 42.

15 2.- La composición nutritiva de la reivindicación 1, en donde, el FOS y el polisacárido, se encuentran presentes en un factor de relación, referido a peso, comprendido dentro de unos márgenes que van desde 55 : 45 hasta 45 : 55, ó en donde, el FOS y la inulina, se encuentran presentes en un factor de relación, referido a peso, comprendido dentro de uno de unos márgenes que van desde 76 : 24 hasta 64 : 36.

20 3.- La composición nutritiva de la reivindicación 1, en donde, el polisacárido, es un arabinogalactano y, el FOS, se encuentra presente en una cantidad situada entre 1,5 – 5,5 g / l, el arabinogalactano, se encuentra presente en una cantidad de 2,5 – 5,5 g / l, y la inulina, se encuentra presente en una cantidad de 5 – 2,5 g / l.

25 4.- La composición nutritiva de la reivindicación 3, la cual comprende, de una forma adicional, una cantidad de hasta 10 g / l de PHGG.

5.- La composición nutritiva de la reivindicación 1, la cual comprende, de una forma adicional, por lo menos una fibra soluble, en una cantidad efectiva como para mejorar la función digestiva, en el individuo, en donde, la por lo menos una fibra soluble, es una fibra de soja, un fibra exterior del guisante, o una combinación de entre éstas.

30 6.- La composición nutritiva de la reivindicación 5, en donde, la fibra de soluble y la fibra insoluble, se encuentran presentes en un factor de relación comprendido dentro de unos márgenes situados entre unos valores de 1,5 : 1 y 1 : 1,5 y el FOS y la AG, se encuentran presentes en una cantidad total situada entre 2,3 – 3,5 g / l, la inulina se encuentra presente en una cantidad situada entre 1,25 – 1,75 g / l, y la fibra de soja y la fibra exterior del guisante, se encuentran presentes, cada una de ellas, en una cantidad situada entre 3,25 – 4,25 g / l.

35 7.- La composición nutritiva de la reivindicación 6, en donde, la fibra de soluble y la fibra insoluble, se encuentran presentes en un factor de relación comprendido dentro de unos márgenes situados entre unos valores de 1,25 : 1 y 1 : 1,25, respectivamente.

40 8.- La composición nutritiva de la reivindicación 1, la cual comprende, de una forma adicional, por lo menos uno de entre: antioxidantes, aceites de pescado, DHA, EPA, vitaminas, minerales, fitonutrientes, proteínas, grasa, prebióticos, y combinaciones de entre éstos.

45 9.- Una composición nutritiva, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en la estimulación del equilibrio de la microbiota intestinal y de la salud.

50 10.- La composición nutritiva, según se reivindica en la reivindicación 9, en donde, la citada estimulación del equilibrio de la microbiota intestinal y de la salud, consiste en la estimulación de la tolerancia de un paciente, hacia varios tratamientos médicos, los cuales conducen a desórdenes del tracto intestinal, incluyendo, tales tipos de tratamientos, a la radioterapia, la quimioterapia, la cirugía gastrointestinal, la anestesia, la administración de antibióticos, los fármacos analgésicos, o los tratamientos para la diarrea.

55 11.- La composición nutritiva, según se reivindica en la reivindicación 9, en donde, la citada estimulación del equilibrio de la microbiota intestinal y de la salud, consiste en conferir beneficios sistémicos, tales como los consistentes en una mejor recuperación del crecimiento, a los niños.

60 12.- La composición nutritiva, según se reivindica en la reivindicación 9, en donde, la citada estimulación del equilibrio de la microbiota intestinal y de la salud, consiste en la reducción del tiempo de hospitalización, para pacientes, al mismo tiempo que se capacita, a dichos pacientes, a lograr unos niveles aceptables de nutrición y objetivos de alimentación, con una mayor tolerancia hacia dichas formulaciones, y así, de este modo, para una mayor conformidad con los requerimientos alimenticios y unas complicaciones disminuidas.

65 13.- La composición nutritiva, según se reivindica en la reivindicación 12, en donde, las citadas complicaciones disminuidas, se seleccionan de entre el grupo consistente en la diarrea, la constipación, el reflujo gastroesofágico, la regurgitación, y combinaciones de entre éstos.

- 14.- La composición nutritiva, según se reivindica en la reivindicación 9, en donde, la citada estimulación del equilibrio de la microbiota intestinal y de la salud, consiste en la estimulación del sistema inmunológico de un individuo.
- 5 15.- La composición nutritiva de la reivindicación 14, en donde, el citado sistema inmunológico estimulado, comprende:
- i) la mejora de la función del GALT, ó
 - ii) unos niveles incrementados de sIgA, y proporciona un equilibrio Th1 / Th2.
- 10 16.- La composición nutritiva, según se reivindica en la reivindicación 9, en donde, la citada estimulación del equilibrio de la microbiota intestinal y de la salud, consiste en la estimulación de la tolerancia a los trasplantes de órganos, o la citada composición nutritiva, imparte colonizaciones específicas las cuales proporcionan una regulación hacia arriba única.
- 15 17.- La composición nutritiva de la reivindicación 16, en donde, la citada regulación hacia arriba, conduce a:
- i) citocinas inflamatorias disminuidas, lo cual conduce a una masa corporal magra reducida, o
 - ii) una liberación de insulina reducida, mediante las GLP1 y GLP2, ó
 - iii) un desequilibrio Th1 / Th2 disminuido.
- 20 18.- La composición nutritiva, según se reivindica en la reivindicación 9, en donde, la citada estimulación del equilibrio de la microbiota intestinal y de la salud, consiste en:
- 25 i) mejorar el crecimiento de los huesos, o prevenir la degradación de los huesos, en un paciente en necesidad de ello, con objeto de mejorar la motilidad y la función ósea, con objeto de mejorar el crecimiento óseo, o con objeto de prevenir la degradación ósea, o
 - ii) aumentar la absorción de las vitaminas, de los minerales, de los nutrientes, o de las combinaciones de éstos, en el intestino y el colon de un individuo,
 - 30 iii) modular las hormonas producidas en el tracto gastrointestinal o reguladas por el tracto intestinal, en donde, la modulación de las hormonas, consiste en por lo menos una de entre: se disminuyen las hormonas inflamatorias, en el individuo; se incrementa la sensación de bienestar, en el individuo; se incrementa la serotonina, lo cual conduce a unos modelos patrón mejorados del sueño, en el individuo; una calidad del sueño mejorada, para el individuo; una normalización del apetito; una disminución de la depresión; una cognición mejorada, una disminución del desequilibrio Th1 / Th2, lo cual conduce a una incidencia disminuida del asma; una disminución de la otitis media, o,
 - 35 iv) incrementar la producción de butirato en el colon de los pacientes, comprendiendo, el procedimiento, la administración de una cantidad efectiva de la composición nutritiva según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, al paciente, para incrementar la producción de butirato, en comparación con las formulaciones las cuales no contienen AG, para producir la proliferación celular en el colon y para reducir el valor pH del colon, con objeto de inhibir el crecimiento de bacterias patógenas; o
 - 40 v) un cambio sostenido, en el tiempo, en el equilibrio de la microbiota, favoreciendo a las bacterias beneficiosas, tales como las consistentes en las bifidobacterias, los lactobacilos o bifidobacterias y los lactobacilos, o
 - 45 vi) una fermentación sostenida, la producción de los Ácidos Grasos de Cadena Corta, un cambio en la fermentación sacarolítica desde el colon ascendente hasta el colon descendente, conduciendo a una fermentación sostenidas de los hidratos de carbono,, en el colon descendente, y una fermentación de proteínas reducida, o combinaciones de entre éstos, en la totalidad del colon.
- 50 19.- La composición nutritiva de la reivindicación 18, en donde, la absorción incrementada de vitaminas, de minerales, de nutrientes, ayuda en el crecimiento muscular, o previene la disminución de la masa muscular, o mejora la recuperación de la masa muscular, después de una enfermedad o de una lesión.
- 55 20.- La composición nutritiva de la reivindicación 18, en donde, la citada producción de butirato, conduce a por lo menos uno de entre: beneficios antiinflamatorios, los cuales ayudan a proteger la barrera del intestino del paciente; una mejor absorción de los minerales, una normalización del tiempo del tránsito gastrointestinal, una disminución de la diarrea.
- 60 21.- La composición nutritiva de la reivindicación 18, en donde, un cambio sostenido a través del tiempo, en el equilibrio de la microbiota, reduce los patógenos, de forma particular, las Clostridias.
- 65 22.- La composición nutritiva de la reivindicación 21, en donde, las clostridias, se reducen en el colon distal.
- 23.- La composición nutritiva de la reivindicación 18, en donde, mediante la fermentación sostenida, la producción de Ácidos Grasos de Cadena Corta, un cambio en la fermentación sacarolítica desde el colon ascendente hasta el colon descendente:

- 5
- i) hay una mejor absorción de los nutrientes, reabsorción del agua, o reabsorción electrolítica, o combinaciones de entre éstas, o
 - ii) hay una regularidad del intestino mejorada, una constipación mejorada, una diarrea mejorada, un síndrome del intestino irritable mejorado, una enfermedad de Crohn mejorada, una colitis ulcerosa mejorada, una colitis ulcerosa mejorada, o combinaciones de entre éstos, o
 - iii) una producción de importantes ácidos grasos de cadena corta, de butirato, de propionato, o de combinaciones de entre éstos, o
 - iv) hay un valor pH reducido, un substrato preferido para colonocitos, una mejor presentación de los nutrientes a los colonocitos, a través de la totalidad de la longitud del colon.

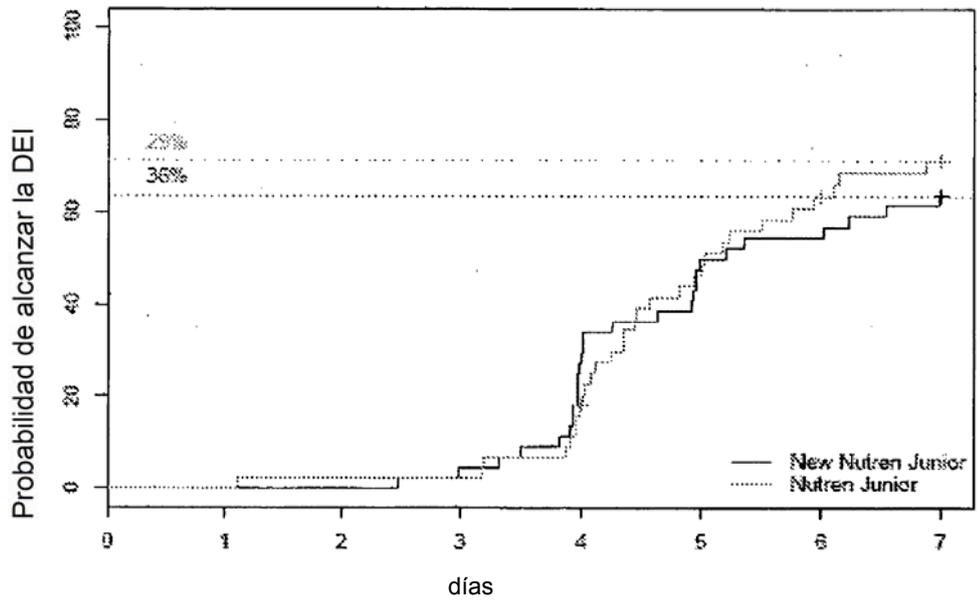


FIGURA 1

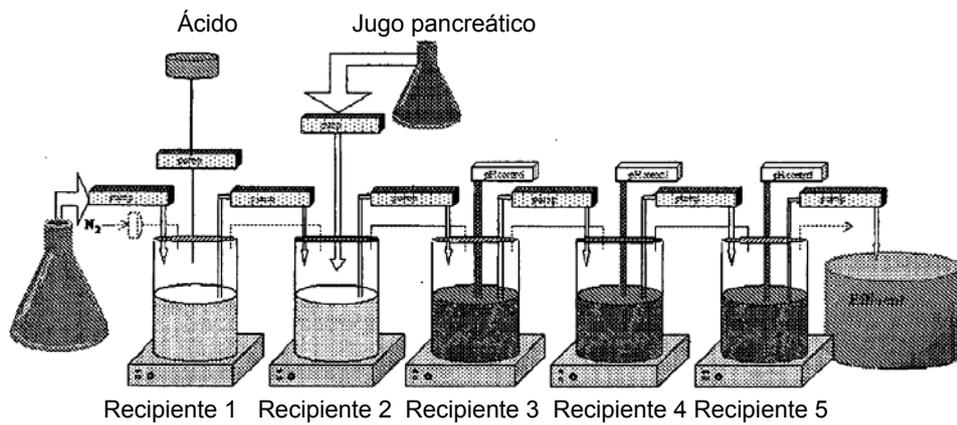


FIGURA 2

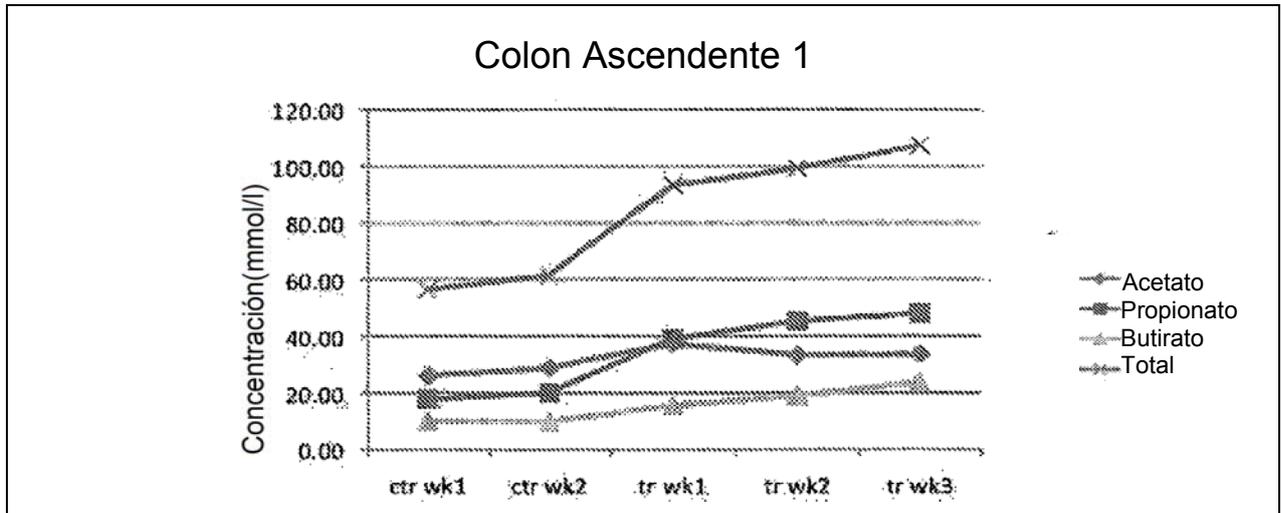


FIGURA 3 A

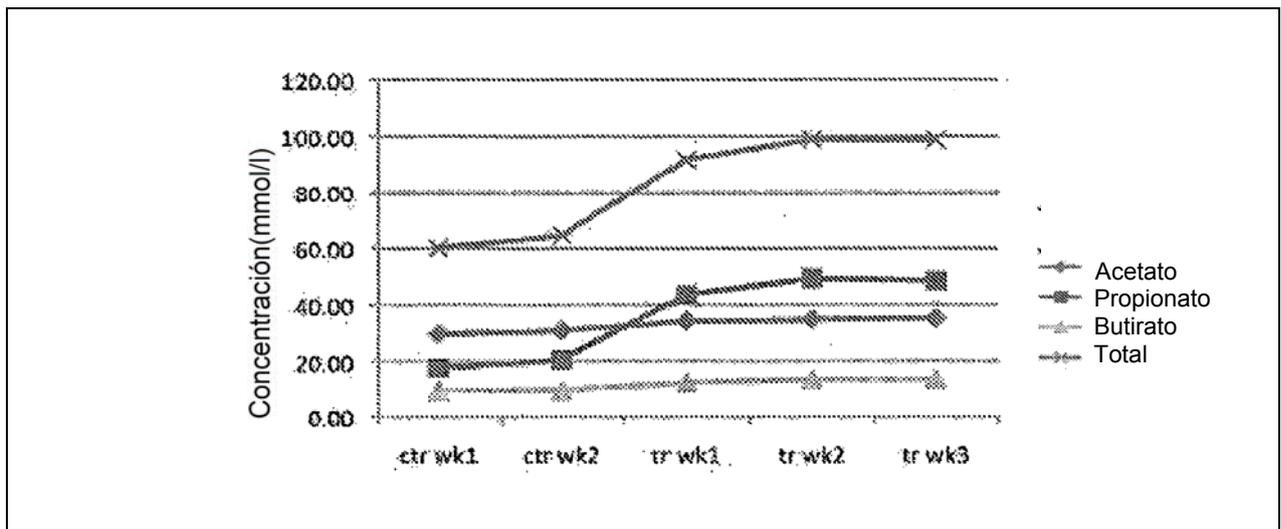


FIGURA 3 B

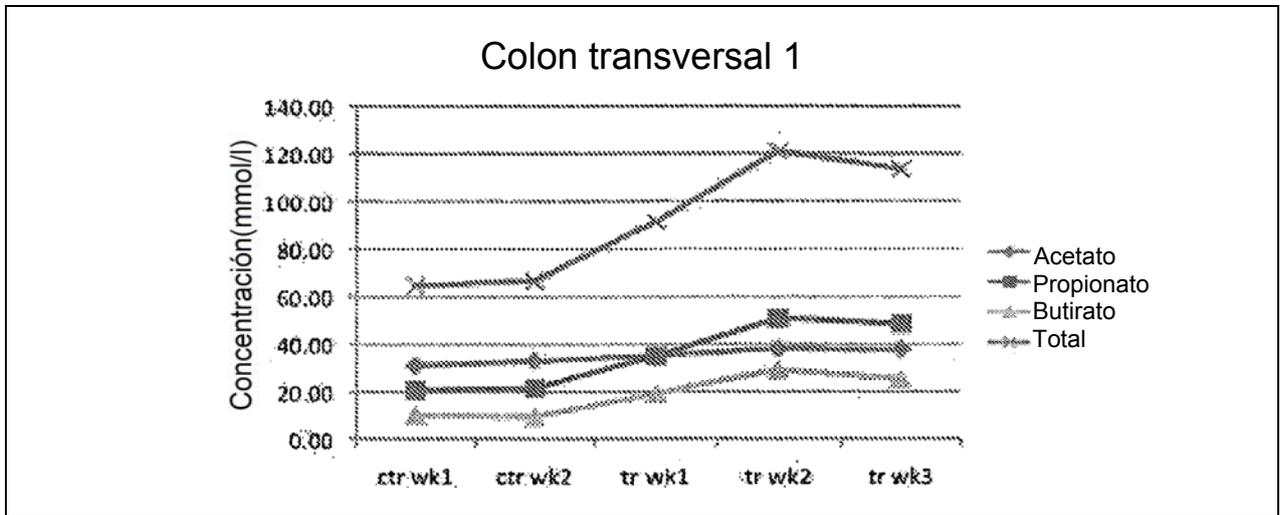


FIGURA 3 C

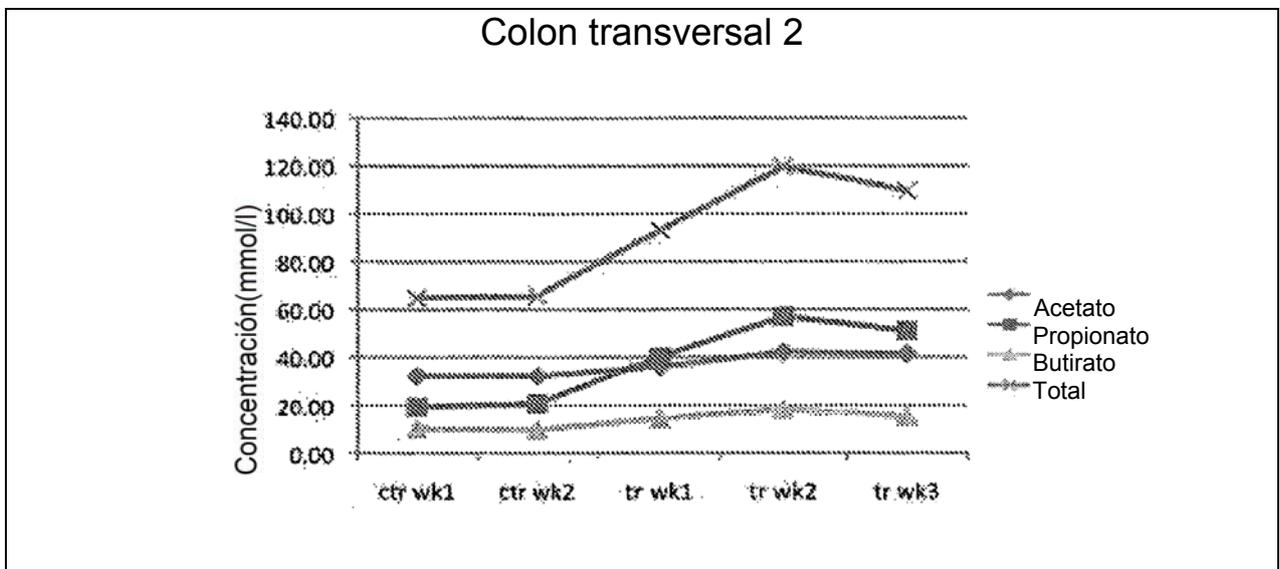


FIGURA 3 D

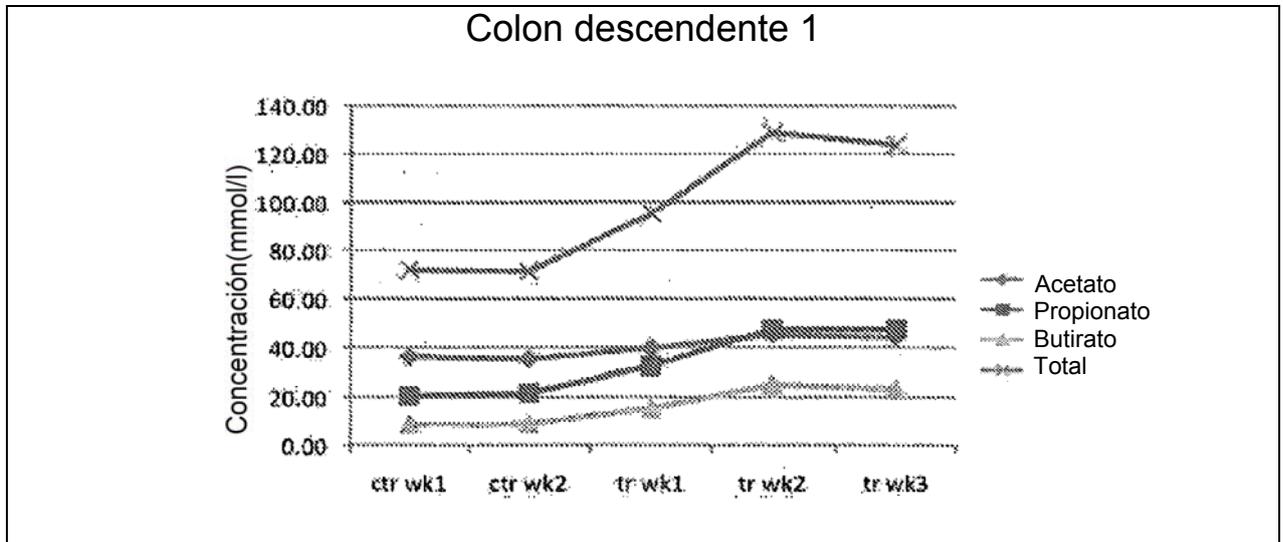


FIGURA 3 E

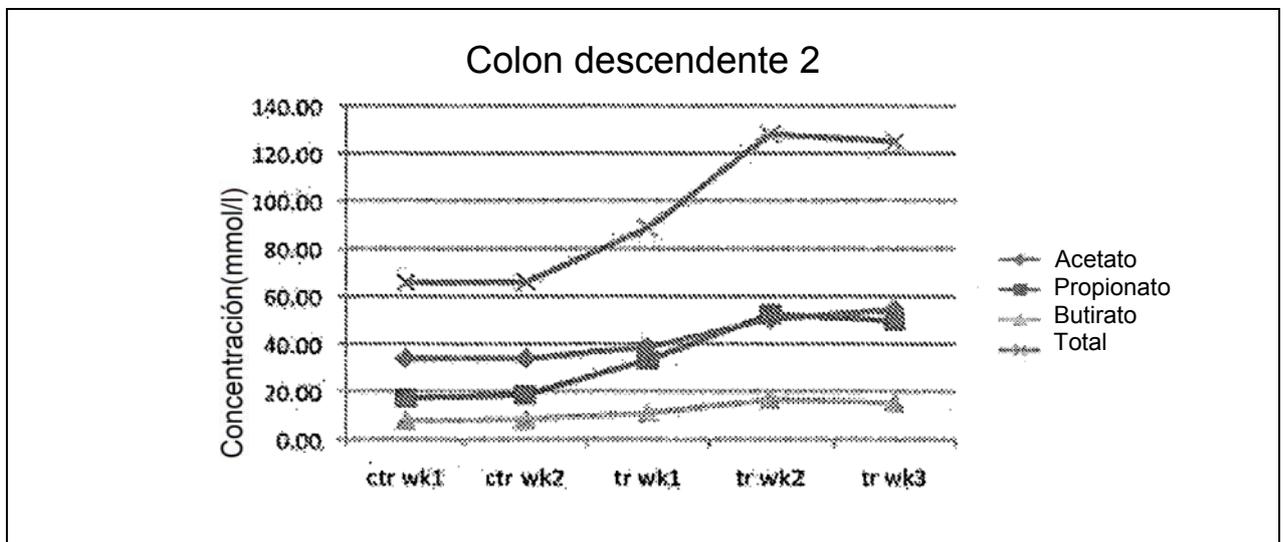


FIGURA 3 F

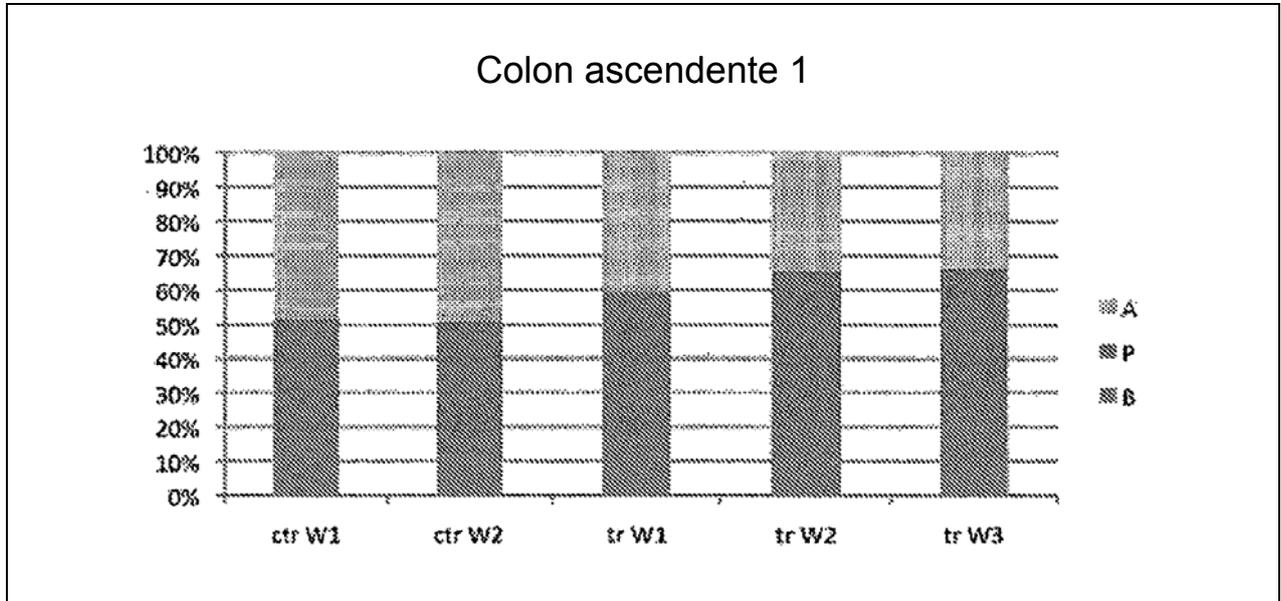


FIGURA 4 A

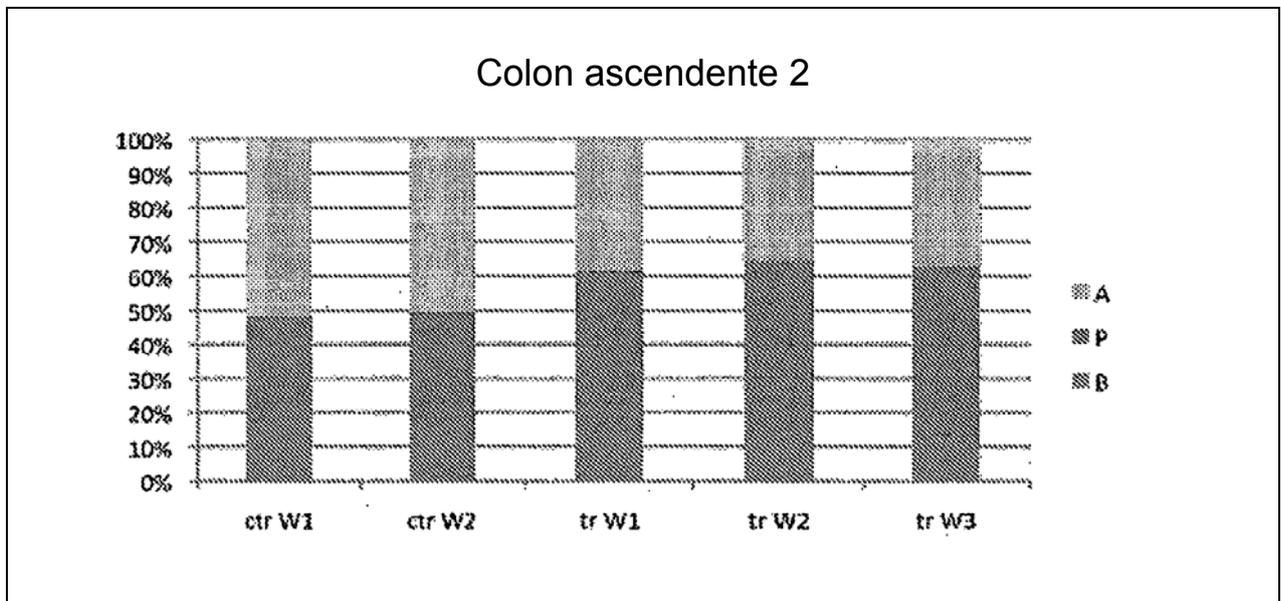


FIGURA 4 B

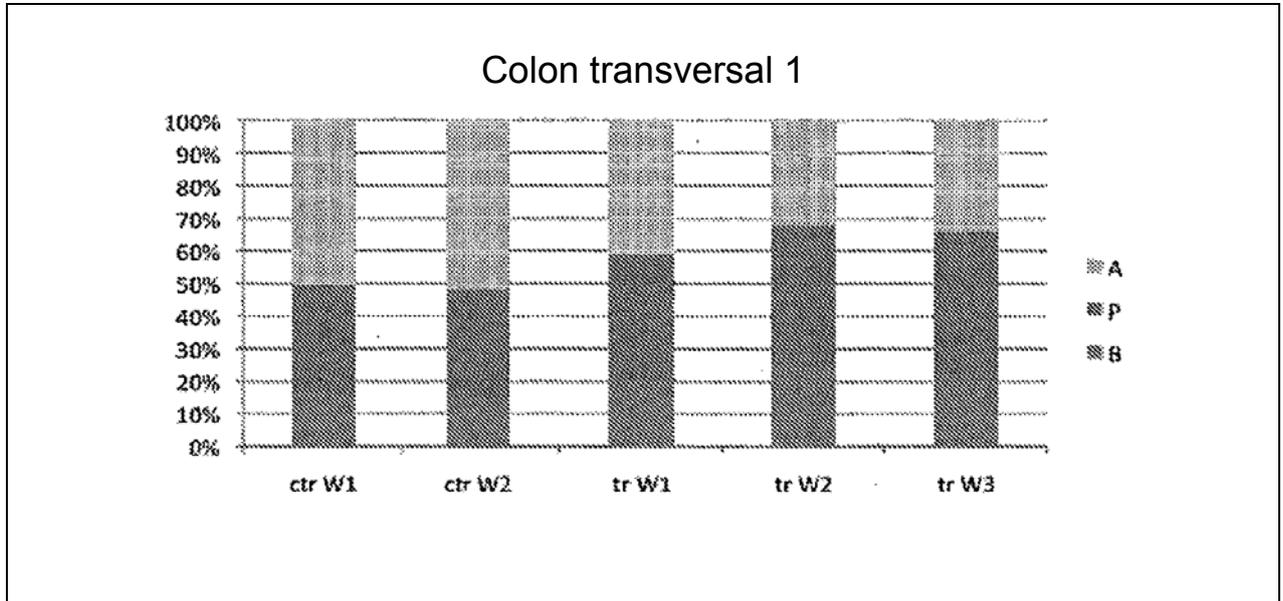


FIGURA 4 C

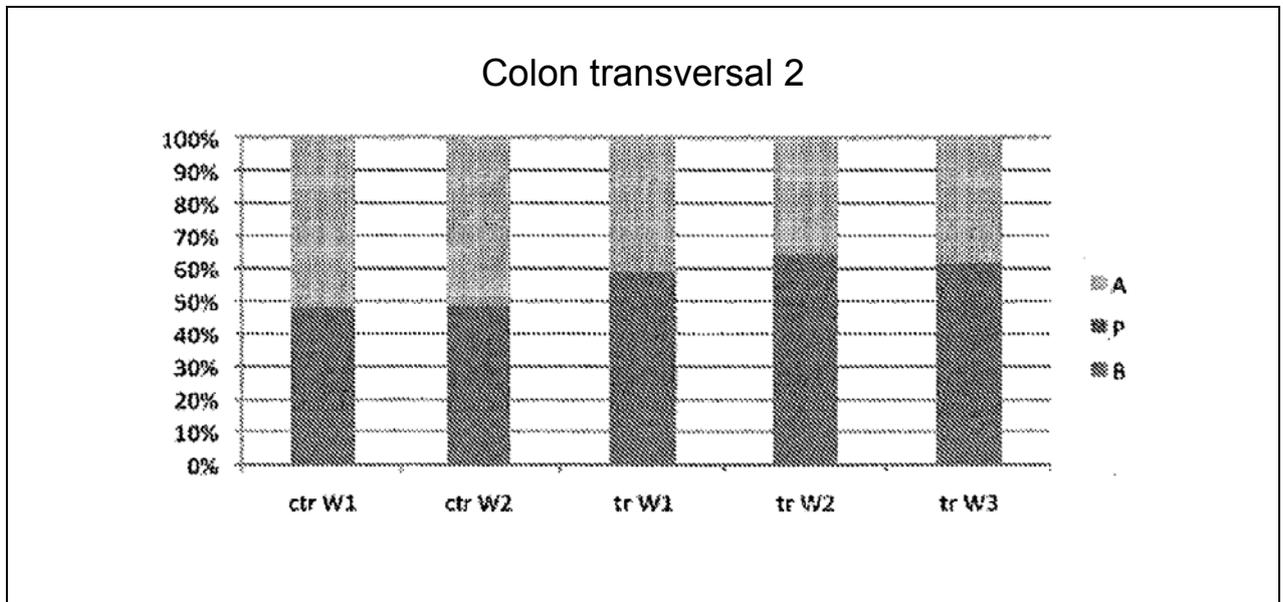


FIGURA 4 D

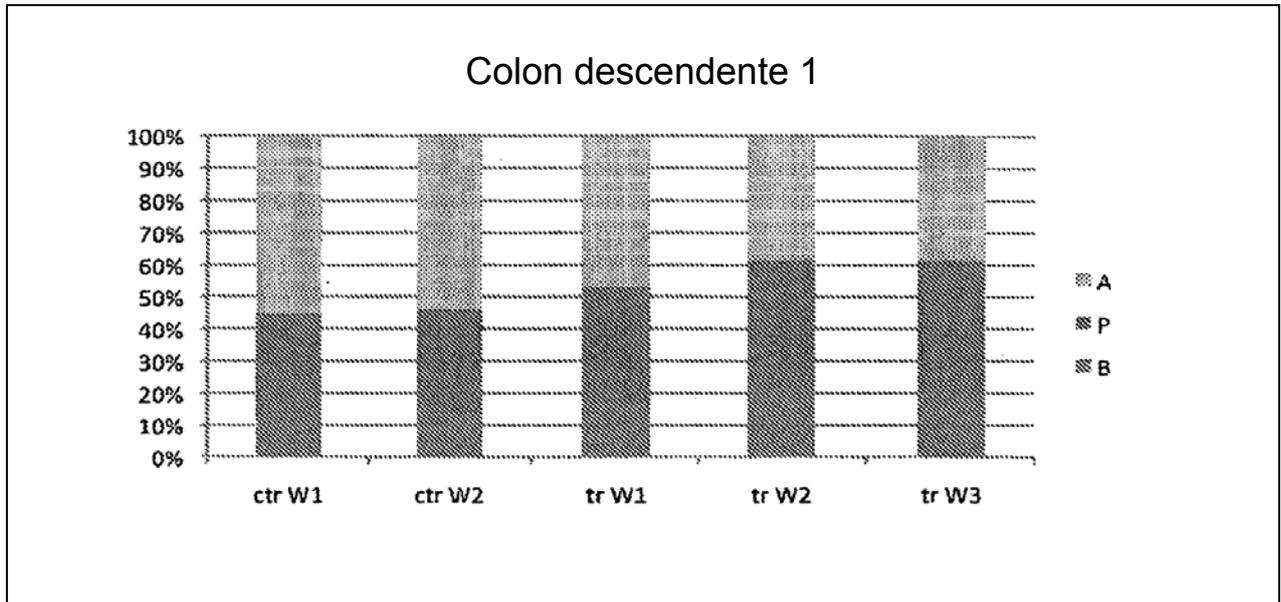


FIGURA 4 E

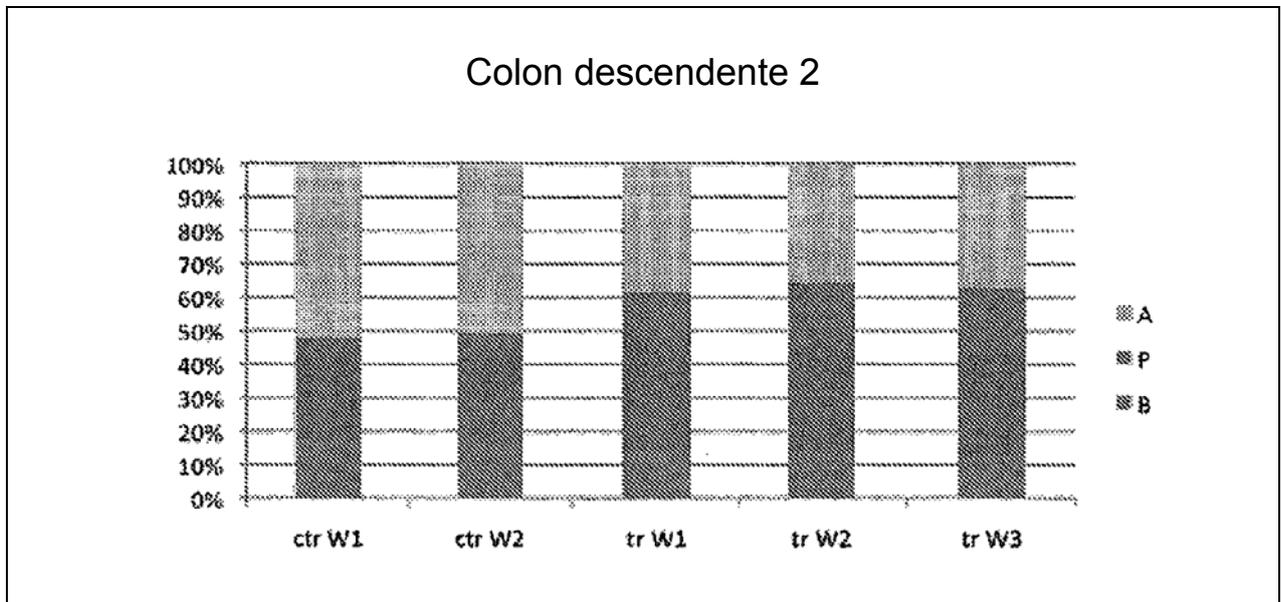


FIGURA 4 F

SHIME 1 ctr semana1				SHIME 2 ctr semana1		
AC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	26,0	2,1	a	29,6	1,8	a
Propionato	17,7	1,1	a	17,7	1,5	a
Butirato	10,0	0,8	a	9,8	0,7	a
Total	56,5	2,9	a	60,0	2,3	a
TC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	31,0	0,6	a	32,1	0,8	a
Propionato	20,5	1,0	a	19,3	0,6	a
Butirato	10,0	0,5	a	10,2	0,5	a
Total	64,6	1,5	a	64,7	1,5	a
DC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	36,2	1,0	a	33,7	4,5	a
Propionato	20,4	1,1	a	17,3	2,6	a
Butirato	8,6	0,8	a	7,8	1,3	a
Total	71,8	2,0	a	65,7	1,5	a

FIGURA 5 A

SHIME 1 ctr semana2				SHIME 2 ctr semana 2		
AC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	28,8	1,7	a	30,9	1,3	a
Propionato	20,0	1,9	a	20,6	2,5	a
Butirato	9,8	1,0	a	9,9	1,0	a
Total	61,6	1,4	a	60,0	2,3	a
TC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	32,7	0,9	a	32,1	3,9	a
Propionato	21,3	2,0	a	20,6	3,8	a
Butirato	9,4	0,4	a	9,7	1,3	a
Total	66,5	3,3	a	65,5	9,4	a
DC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	35,2	2,9	a	33,7	1,2	a
Propionato	21,5	2,5	a	18,7	1,7	a
Butirato	8,8	0,8	a	8,4	0,3	a
Total	71,3	6,6	a	65,9	4,0	a

FIGURA 5 B

SHIME 1 tr semana1				SHIME 2 tr semana1		
AC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	37,4	2,7	a	34,2	2,4	a
Propionato	39,1	4,1	a	43,5	10,3	a
Butirato	15,6	3,4	a	12,4	1,2	a
Total	93,3	5,5	a	,91,7	11,8	a
TC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	35,0	1,2	a	36,0	4,5	a
Propionato	34,8	11,6	a	40,1	17,2	a
Butirato	19,0	10,2	a	14,4	4,4	a
Total	91,4	22,4	a	92,9	26,0	a
DC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	39,5	5,7	a	38,7	12,3	a
Propionato	32,4	12,8	a	33,1	18,9	a
Butirato	15,3	9,0	a	11,0	4,2	a
Total	95,1	29,5	a	88,5	37,3	a

FIGURA 5 C

SHIME 1 tr semana2				SHIME 2 tr semana 2		
AC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	33,3	4,5	a	34,8	2,2	a
Propionato	45,3	2,3	a	49,3	2,4	a
Butirato	19,0	7,2	a	13,7	1,5	a
Total	99,2	5,5	a	98,9	5,6	a
TC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	38,1	1,5	a	42,1	2,8	a
Propionato	50,7	0,8	a	56,9	1,4	b
Butirato	29,2	3,3	a	18,3	2,0	b
Total	121,0	4,9	a	119,6	1,4	a
DC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	45,3	2,1	a	50,4	4,8	a
Propionato	47,3	1,2	a	52,4	2,8	a
Butirato	24,8	2,9	a	16,7	1,5	b
Total	128,7	0,8	a	128,1	6,9	a

FIGURA 5 D

SHIME 1 ctr semana3				SHIME 2 ctr semana 3		
AC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	33,8	2,5	a	35,2	4,3	a
Propionato	48,1	7,7	a	48,3	6,4	a
Butirato	23,7	5,2	a	13,7	3,7	b
Total	107,3	15,7	a	98,6	14,6	a
TC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	33,7	0,9	a	41,3	3,0	a
Propionato	48,3	2,2	a	51,0	2,5	a
Butirato	25,0	1,7	a	15,3	2,3	b
Total	113,5	4,1	a	109,6	7,6	a
DC	Conc.	stdev	Anova	Conc.	stdev	Anova
Acetato	44,1	2,8	a	54,4	4,9	a
Propionato	47,3	1,1	a	49,6	1,6	a
Butirato	23,1	0,8	a	15,5	2,2	a
Total	122,1	1,6	a	125,0	8,2	a

FIGURA 5 E

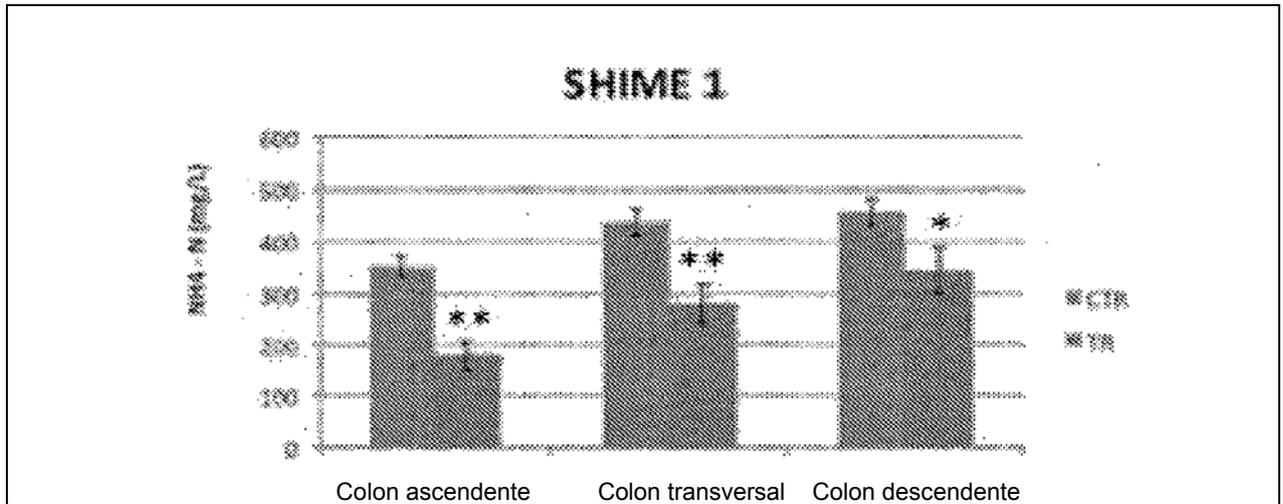


FIGURA 6 A

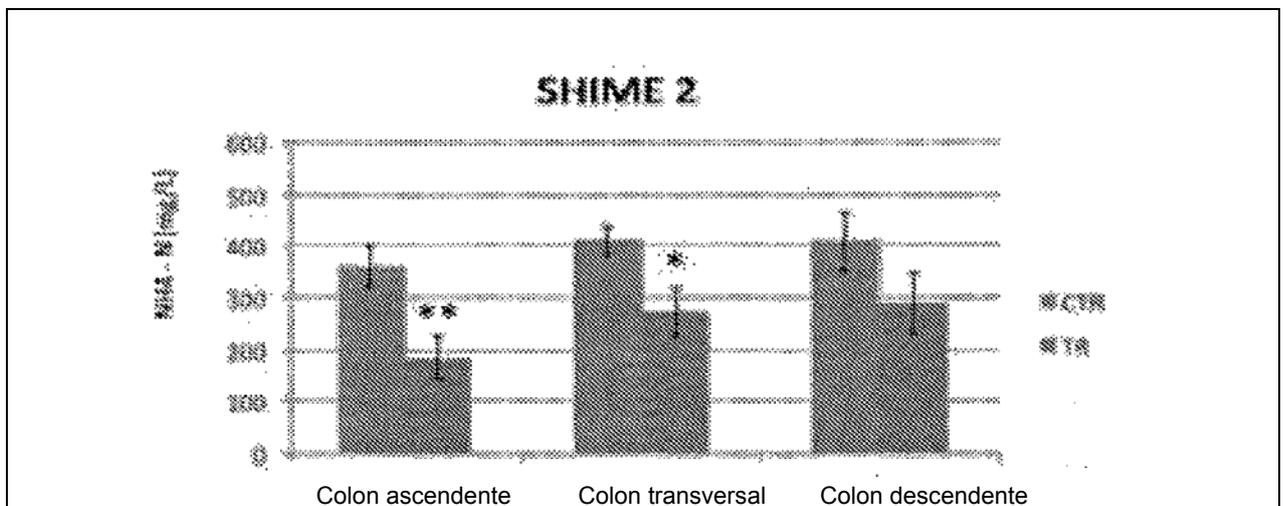


FIGURA 6 B

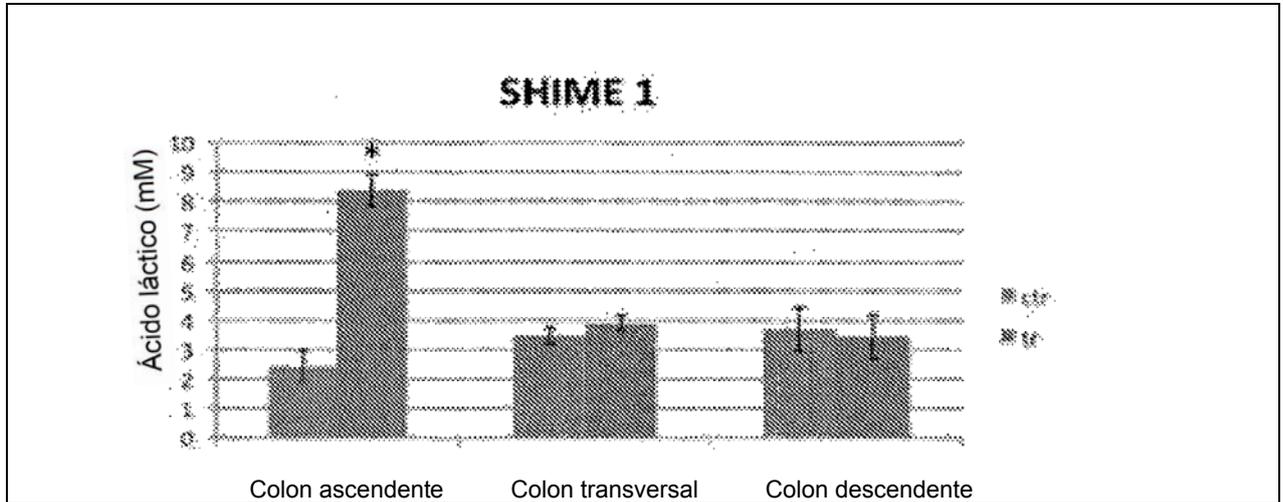


FIGURA 7A

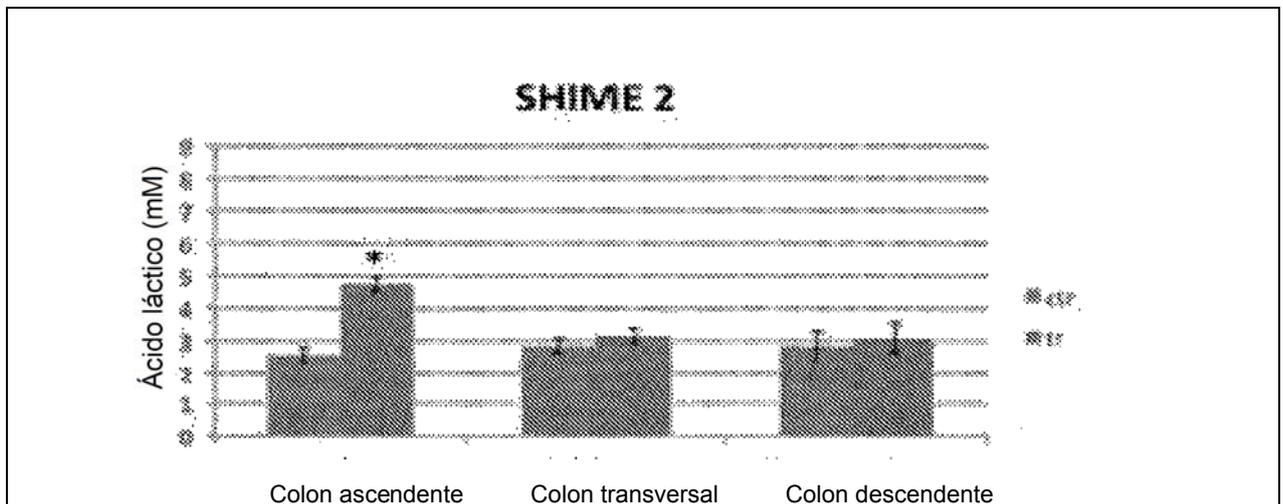


FIGURA 7B

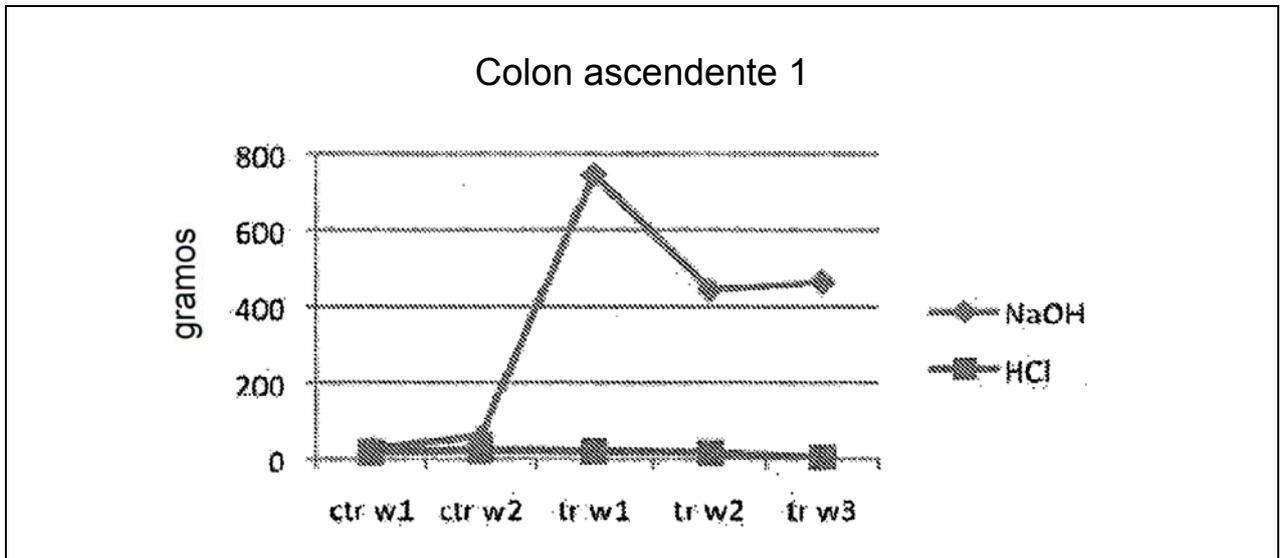


FIGURA 8 A

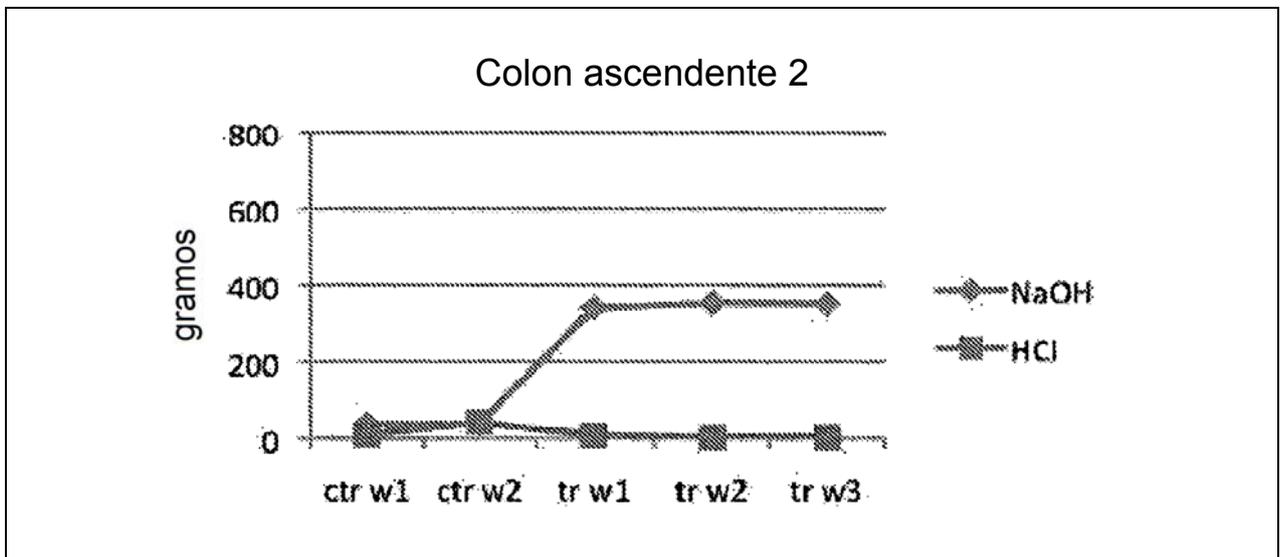


FIGURA 8 B

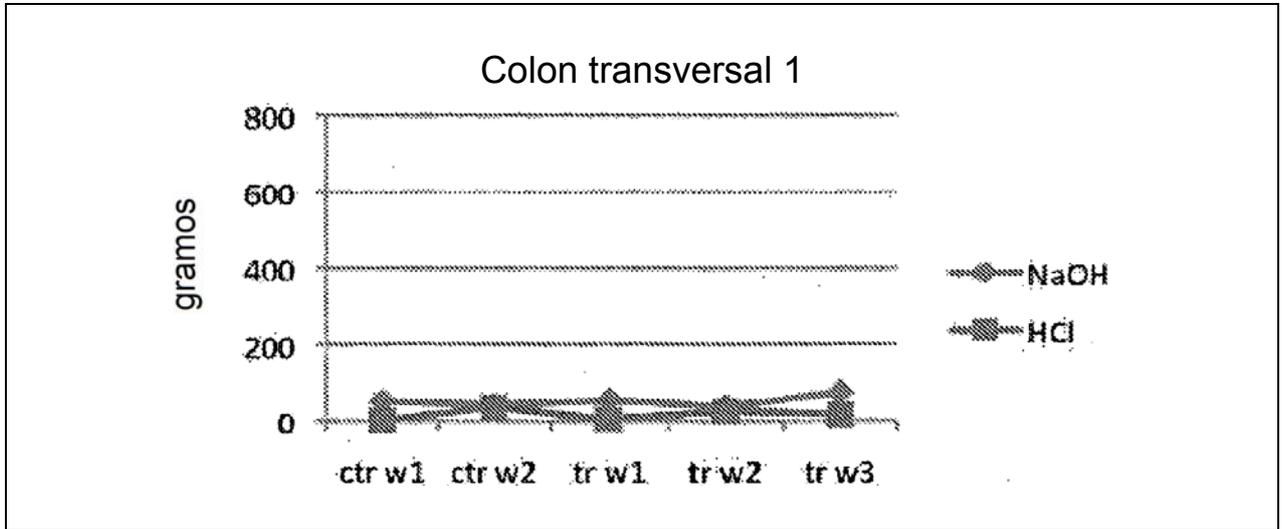


FIGURA 8 C

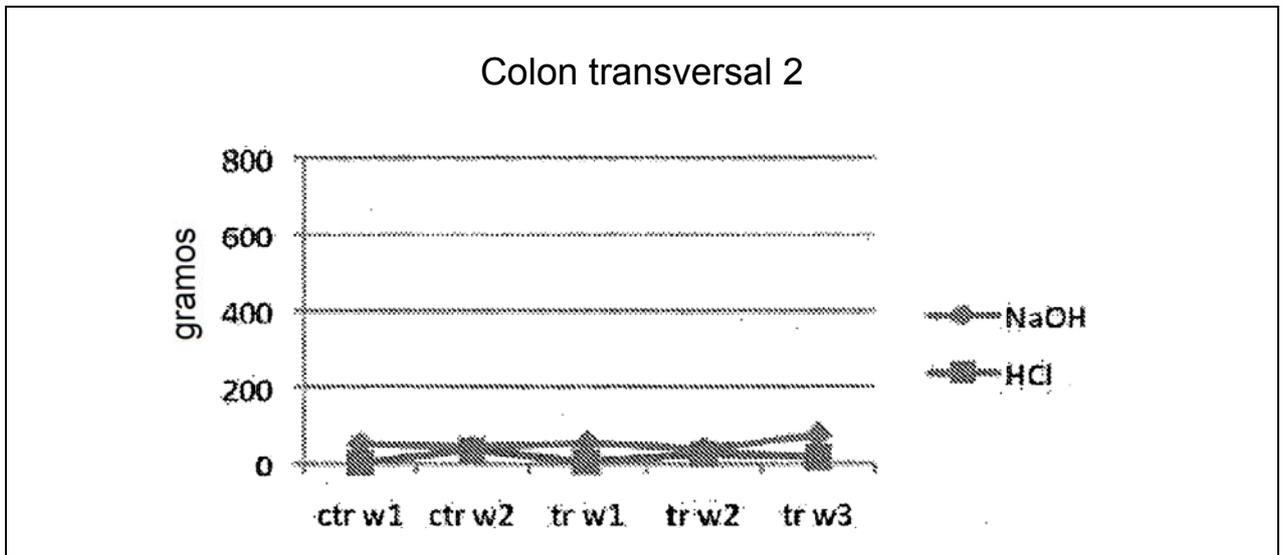


FIGURA 8 D

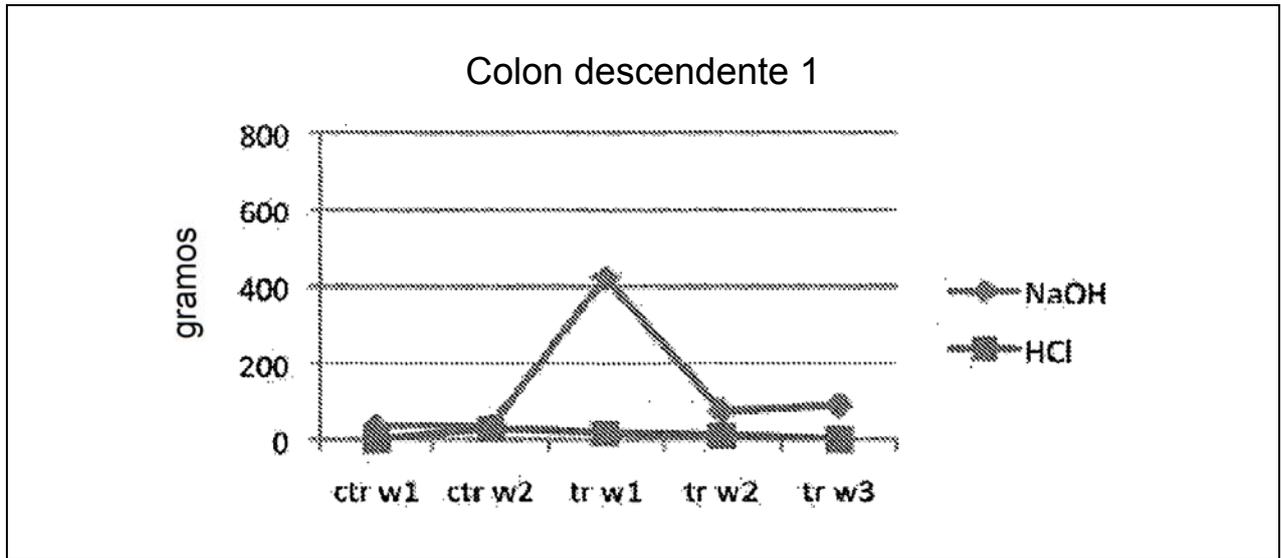


FIGURA 8 E

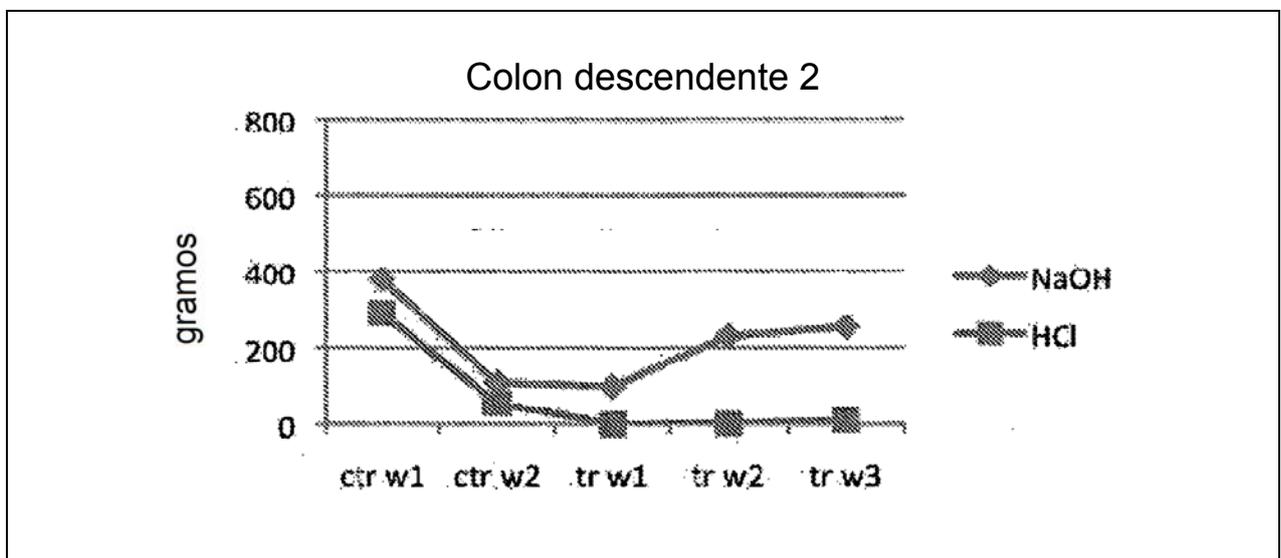


FIGURA 8 F

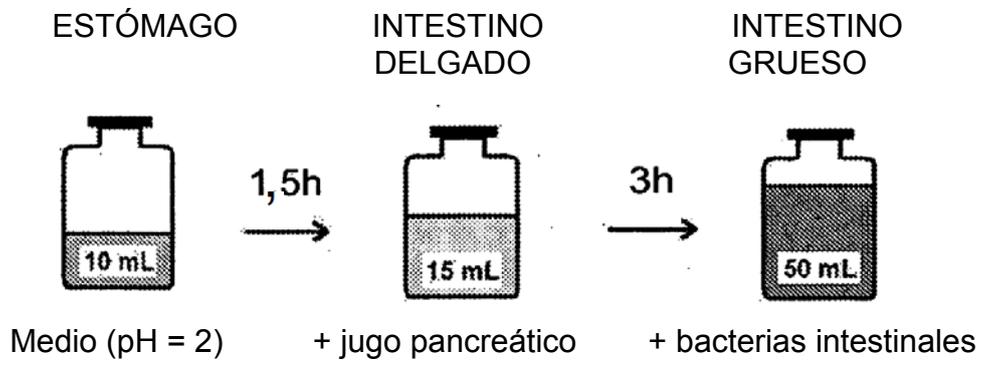


FIGURA 9

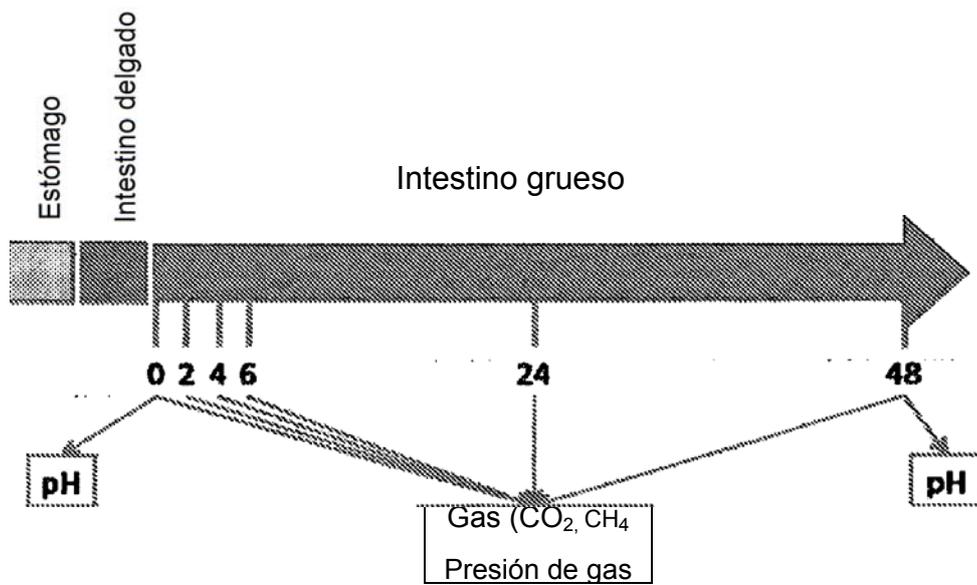


FIGURA 10

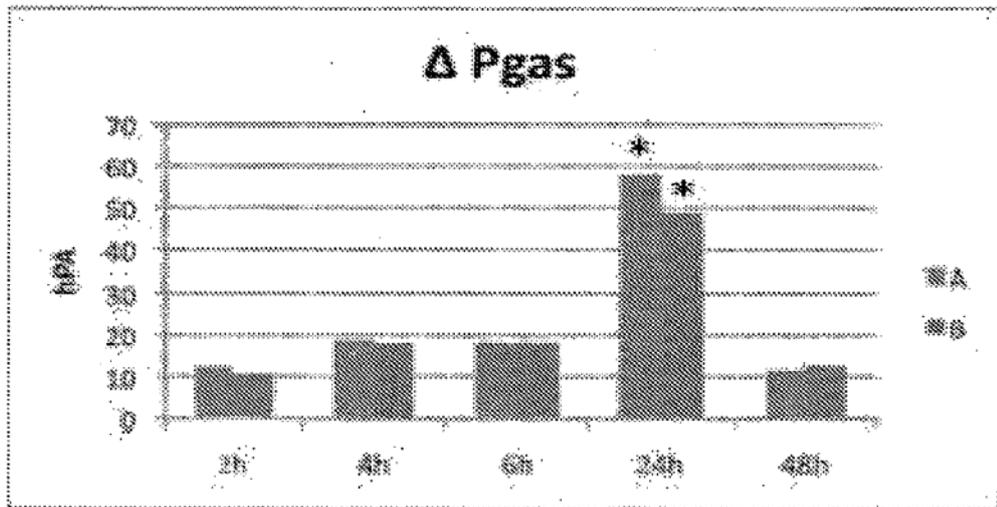


FIGURA 11 A

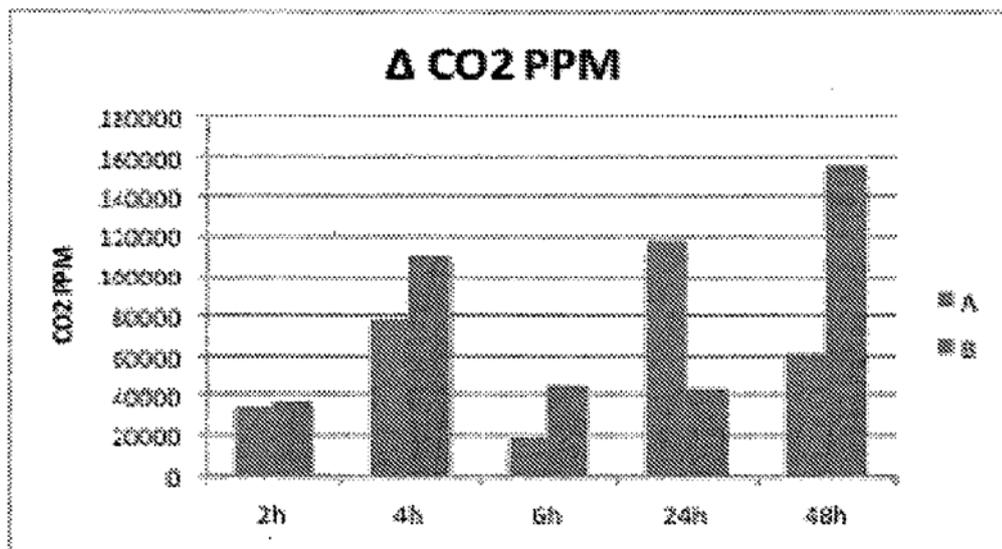


FIGURA 11 B

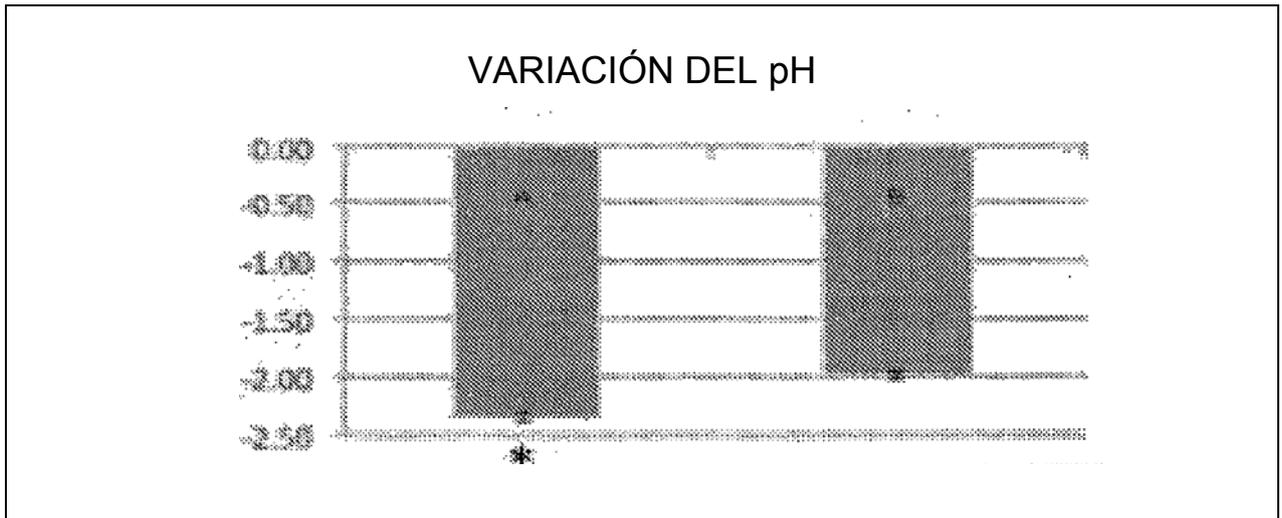


FIGURA 12

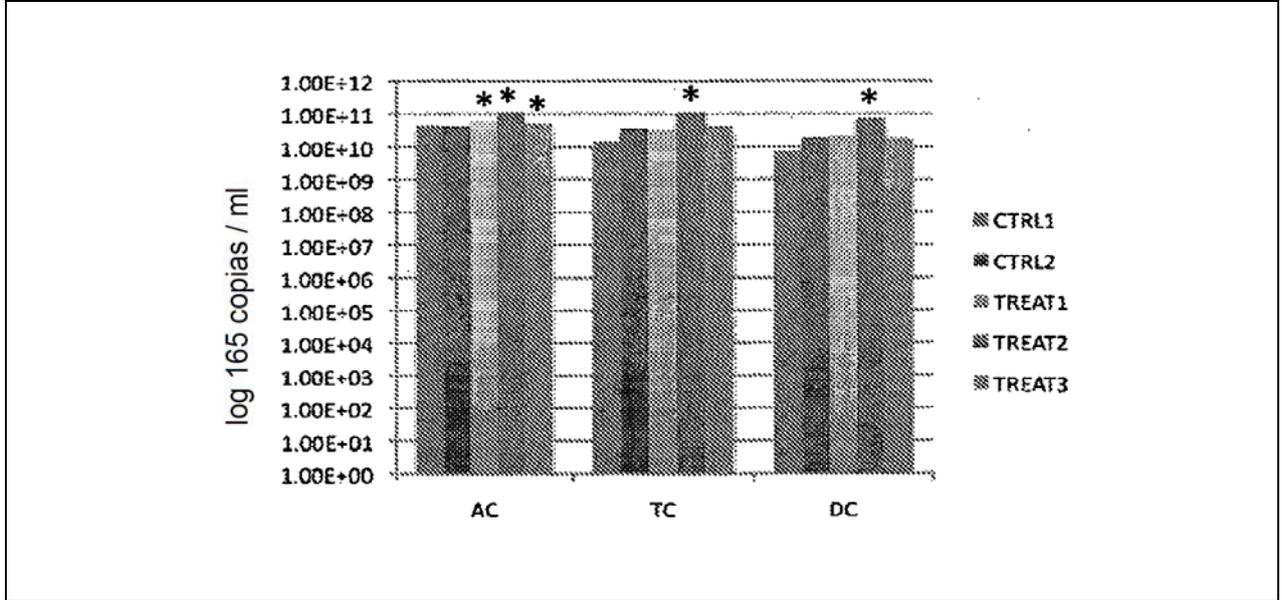


FIGURA 13 A

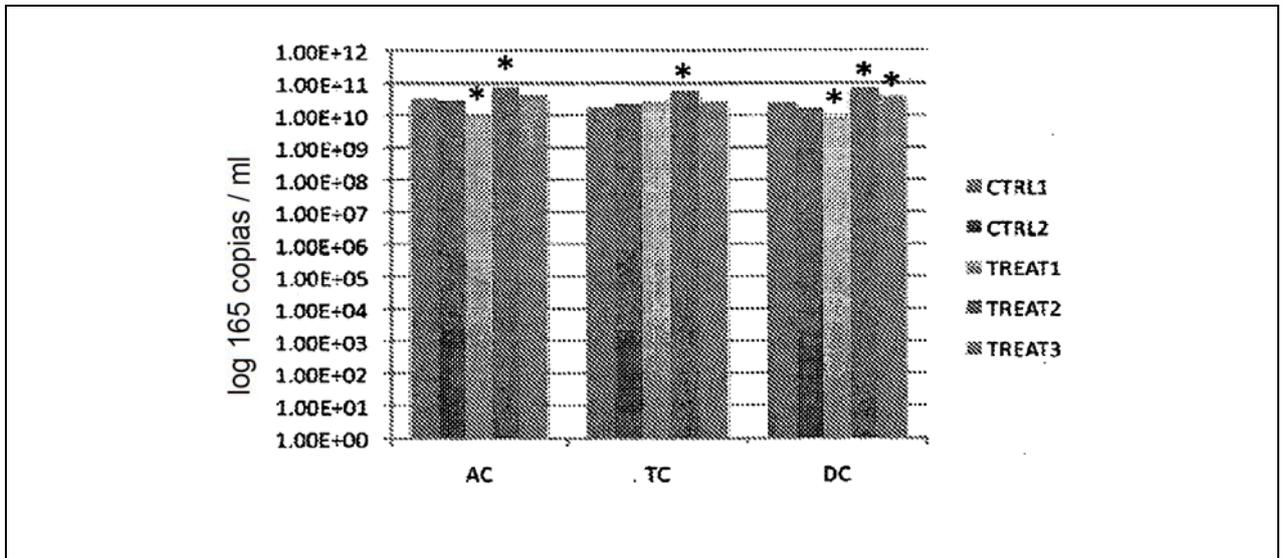


FIGURA 13 B

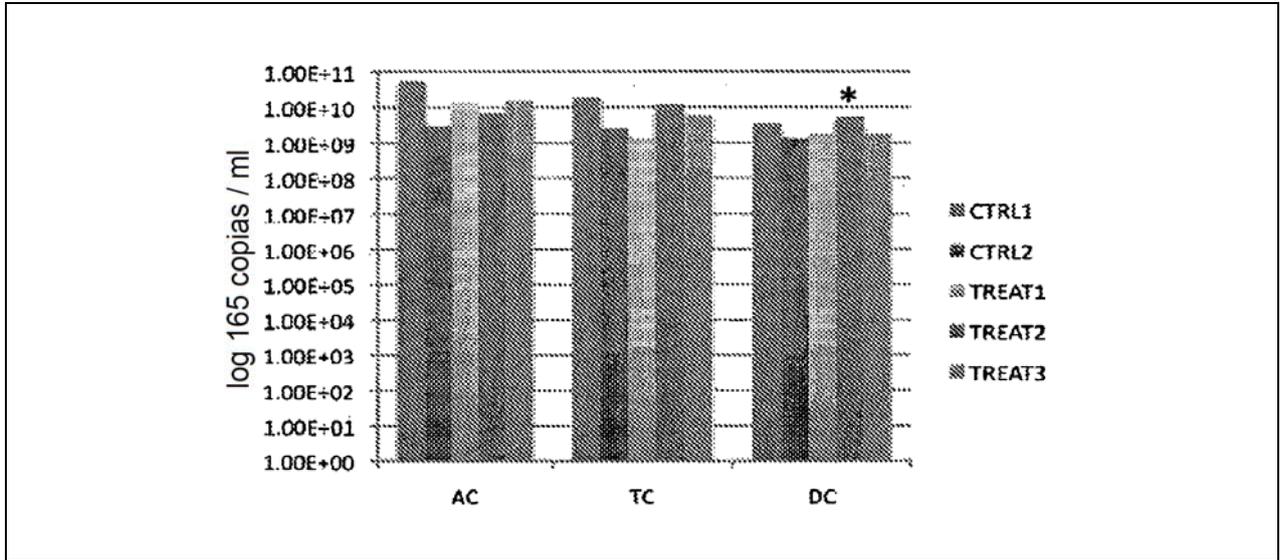


FIGURA 14 A

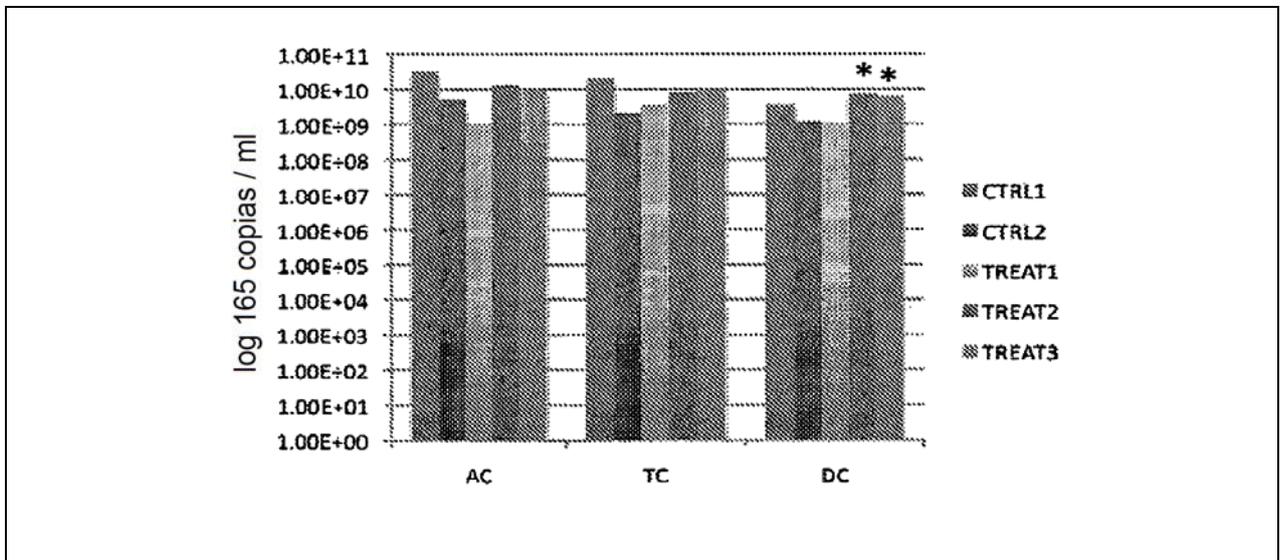


FIGURA 14 B

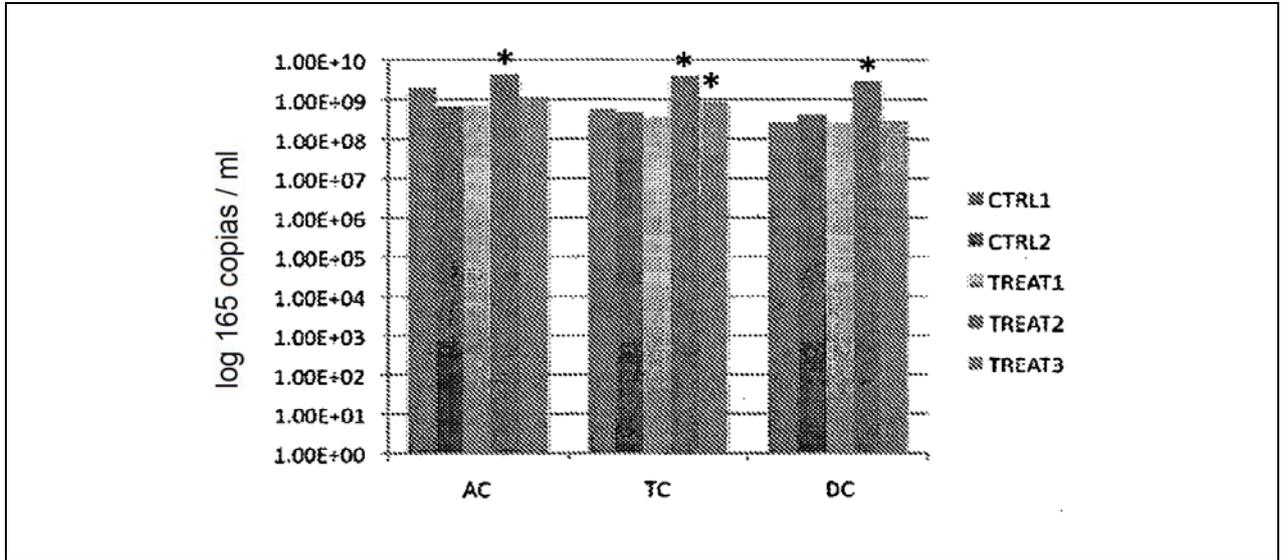


FIGURA 15 A

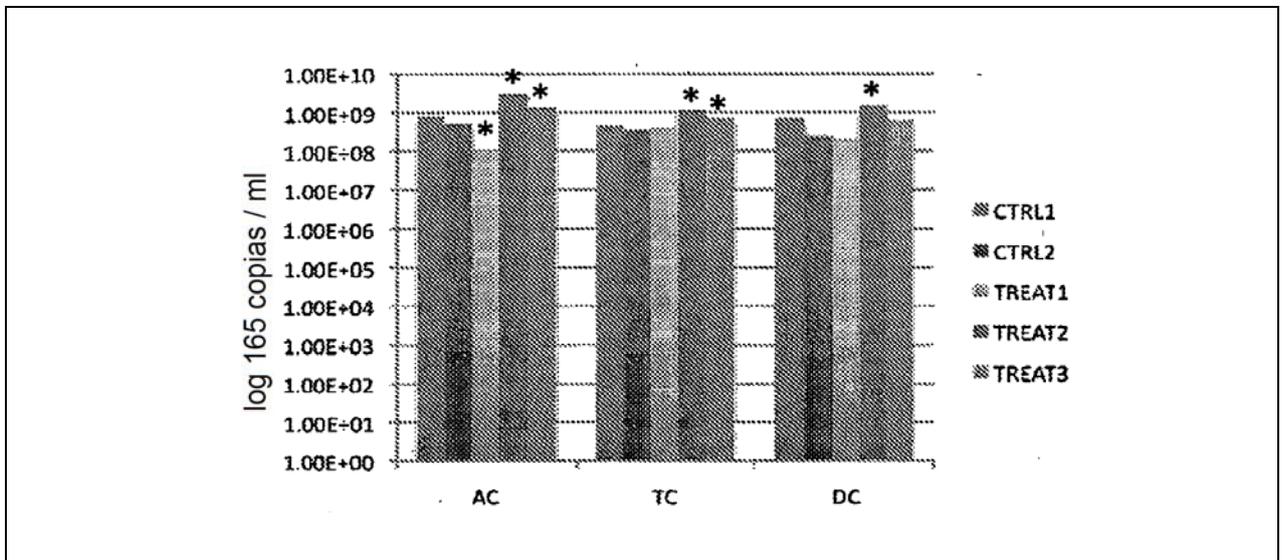


FIGURA 15 B

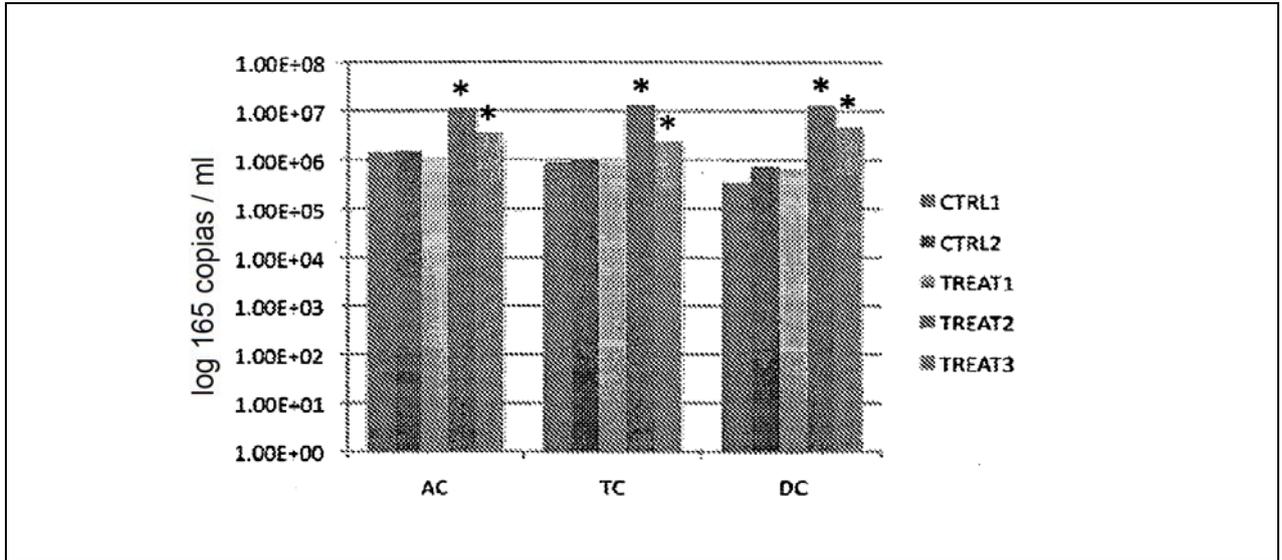


FIGURA 16 A

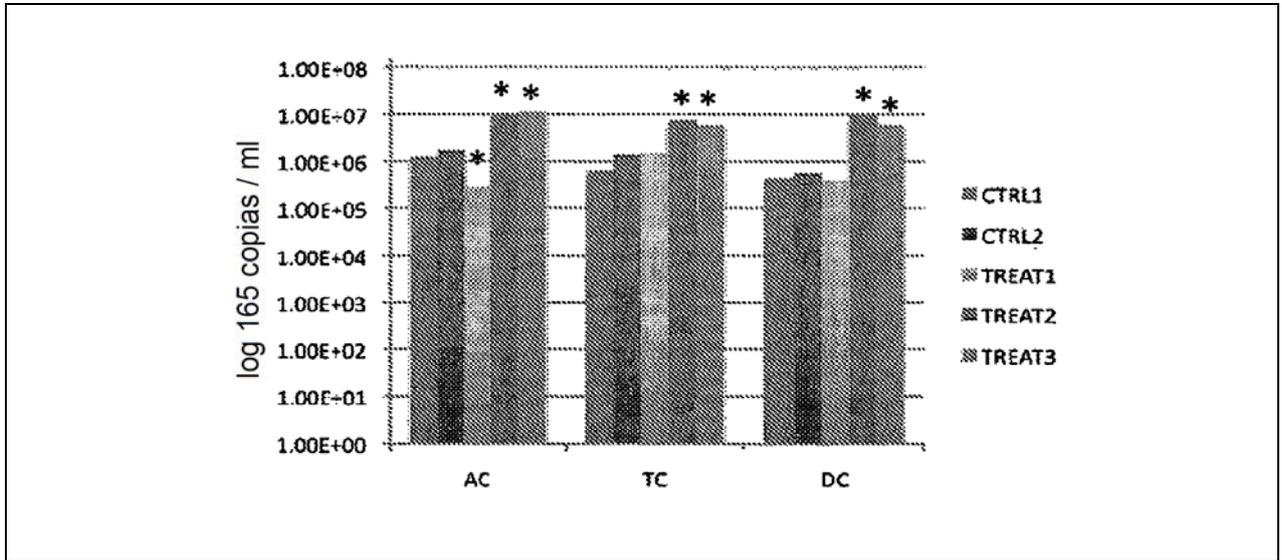


FIGURA 16 B

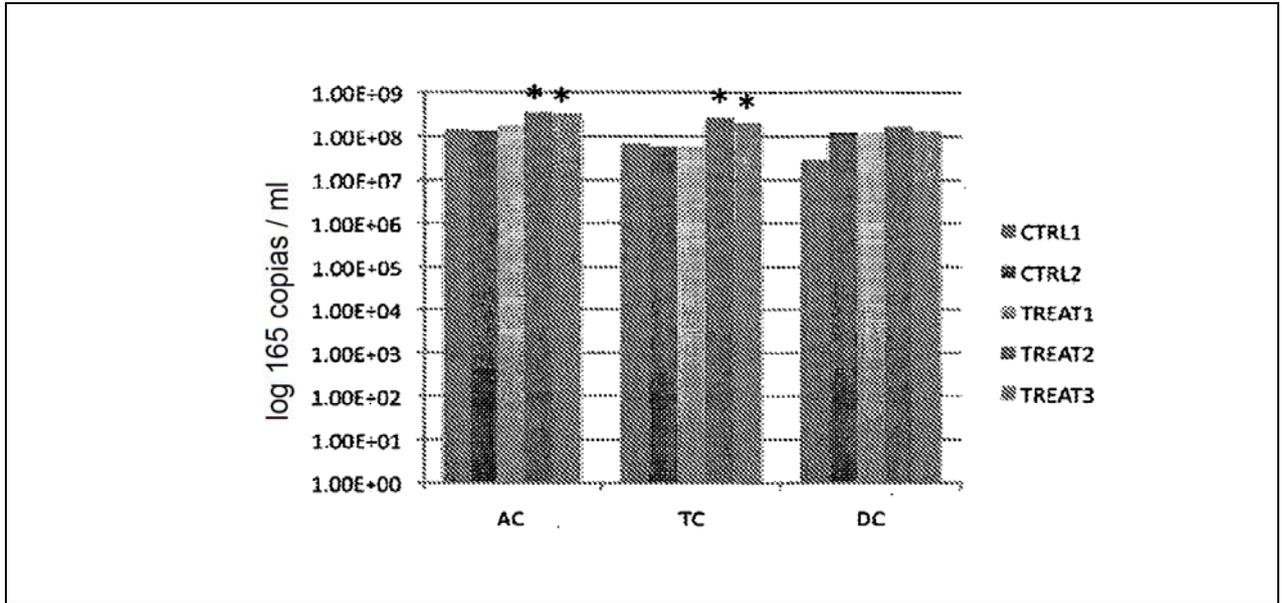


FIGURA 17 A

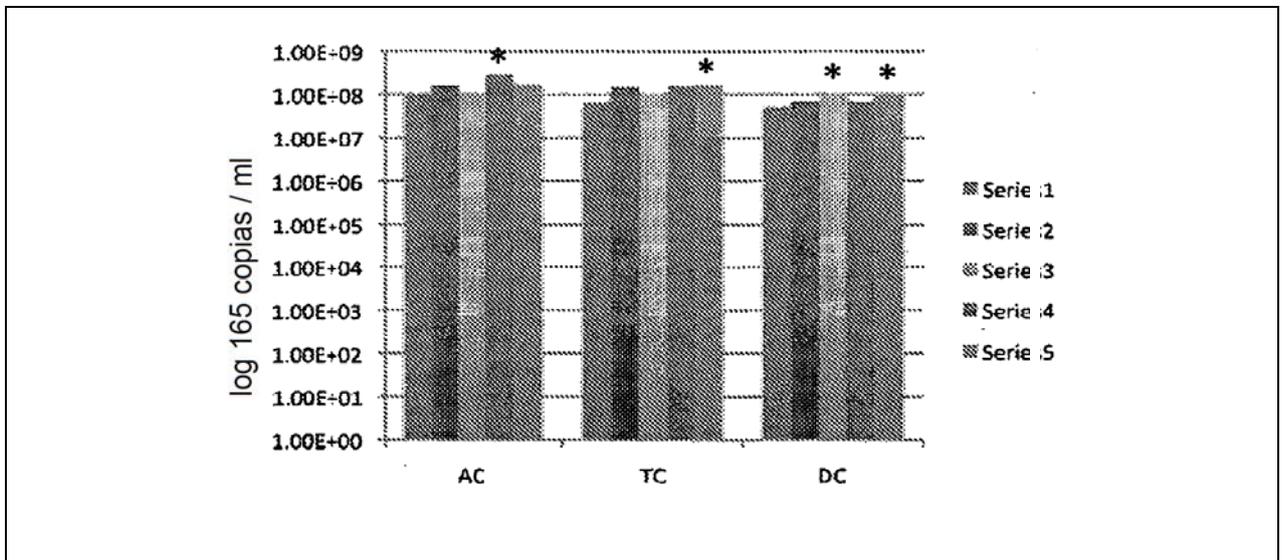


FIGURA 17 B

Bifidobacterias

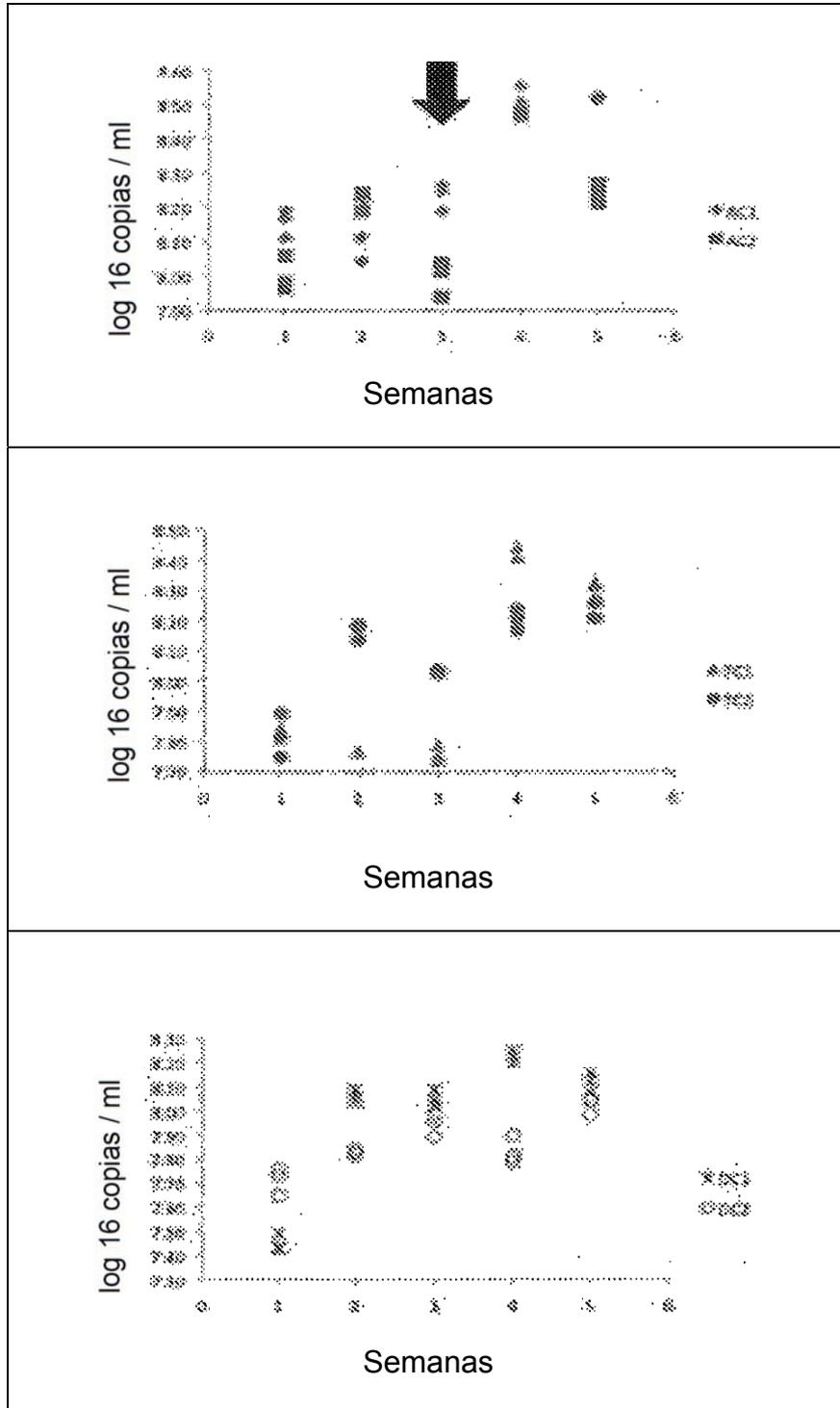


FIGURA 18 A

Lactobacilos

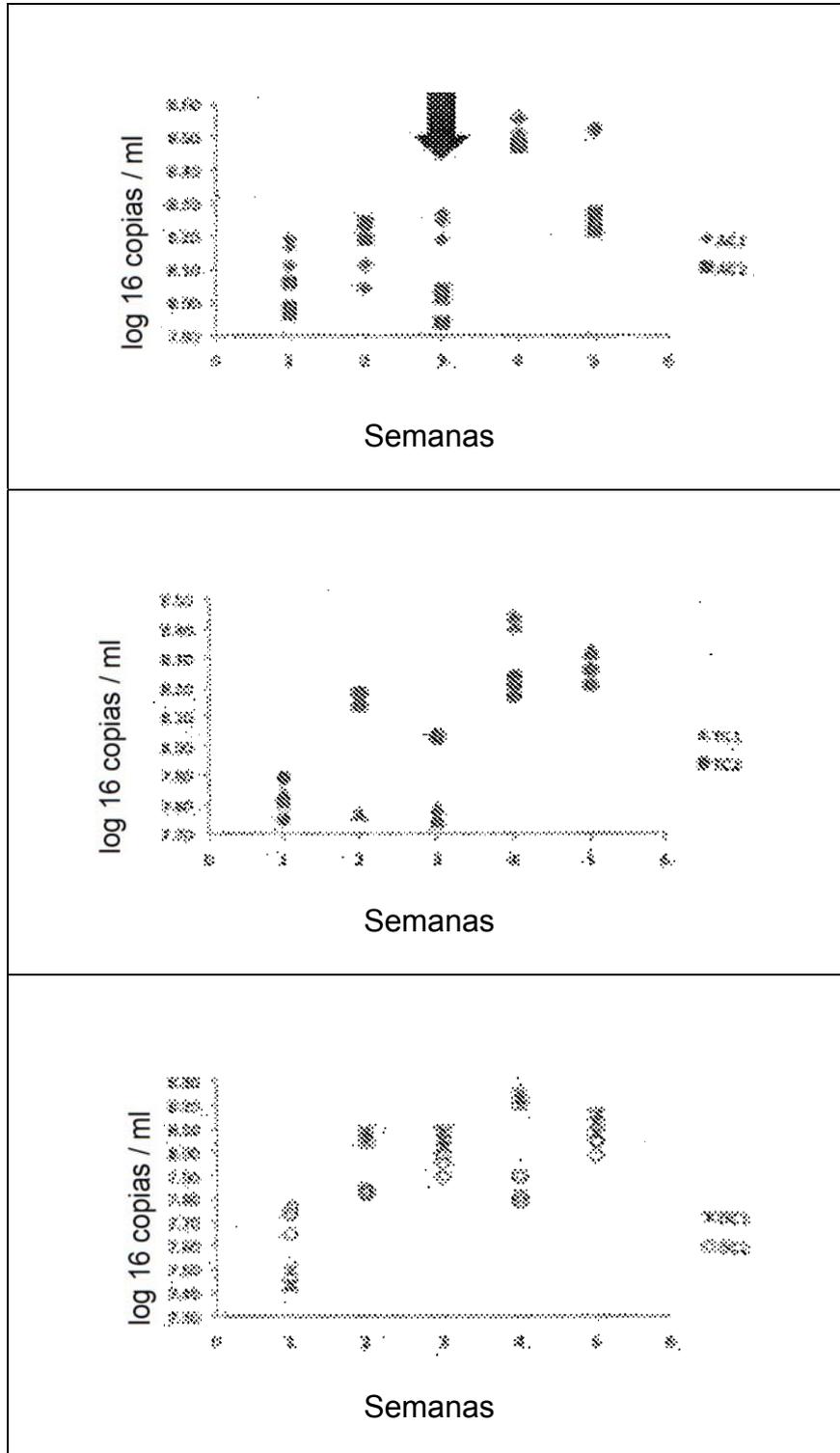


FIGURA 18 B

Total bacterias

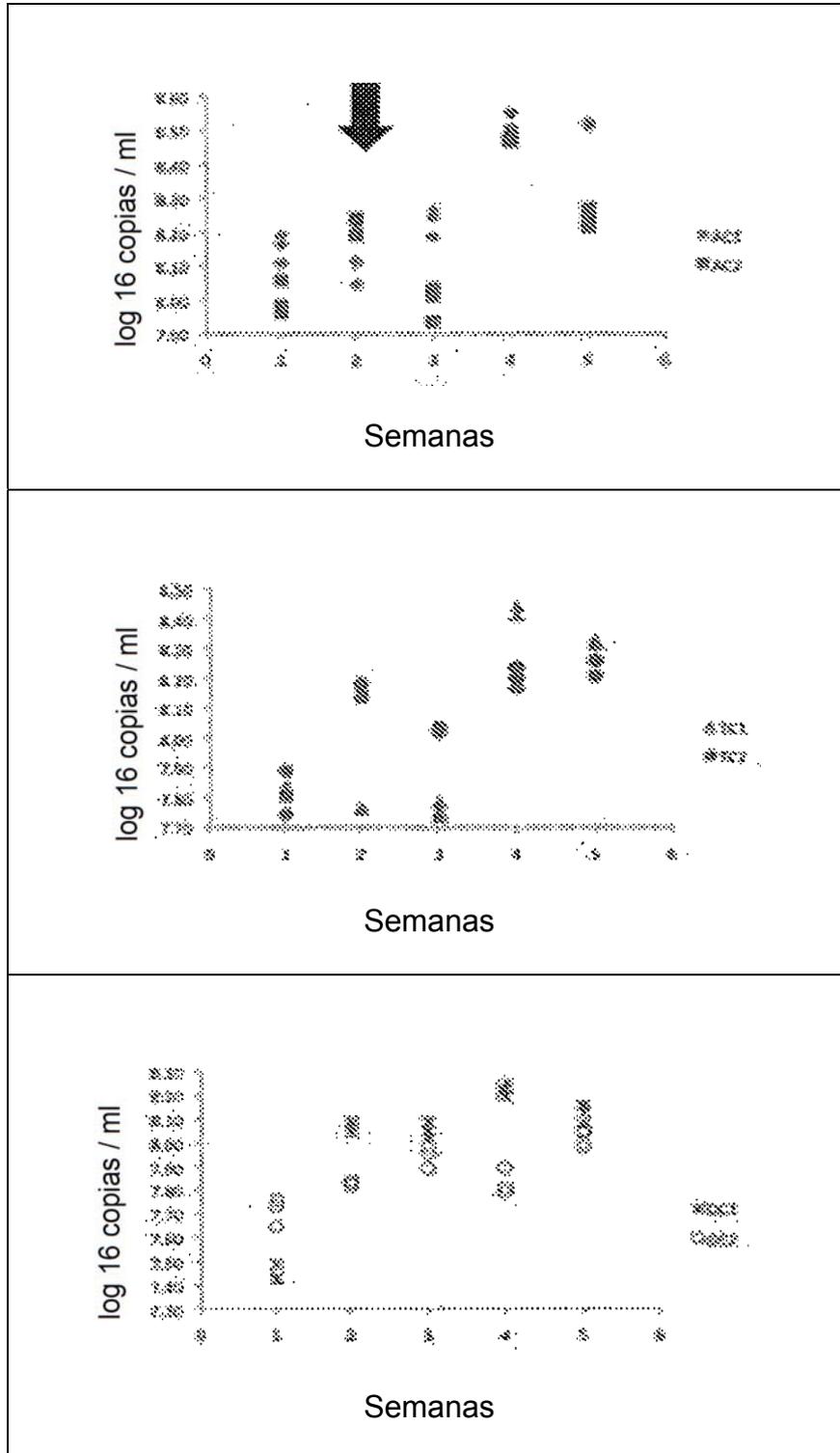


FIGURA 19 A

Fermicutes

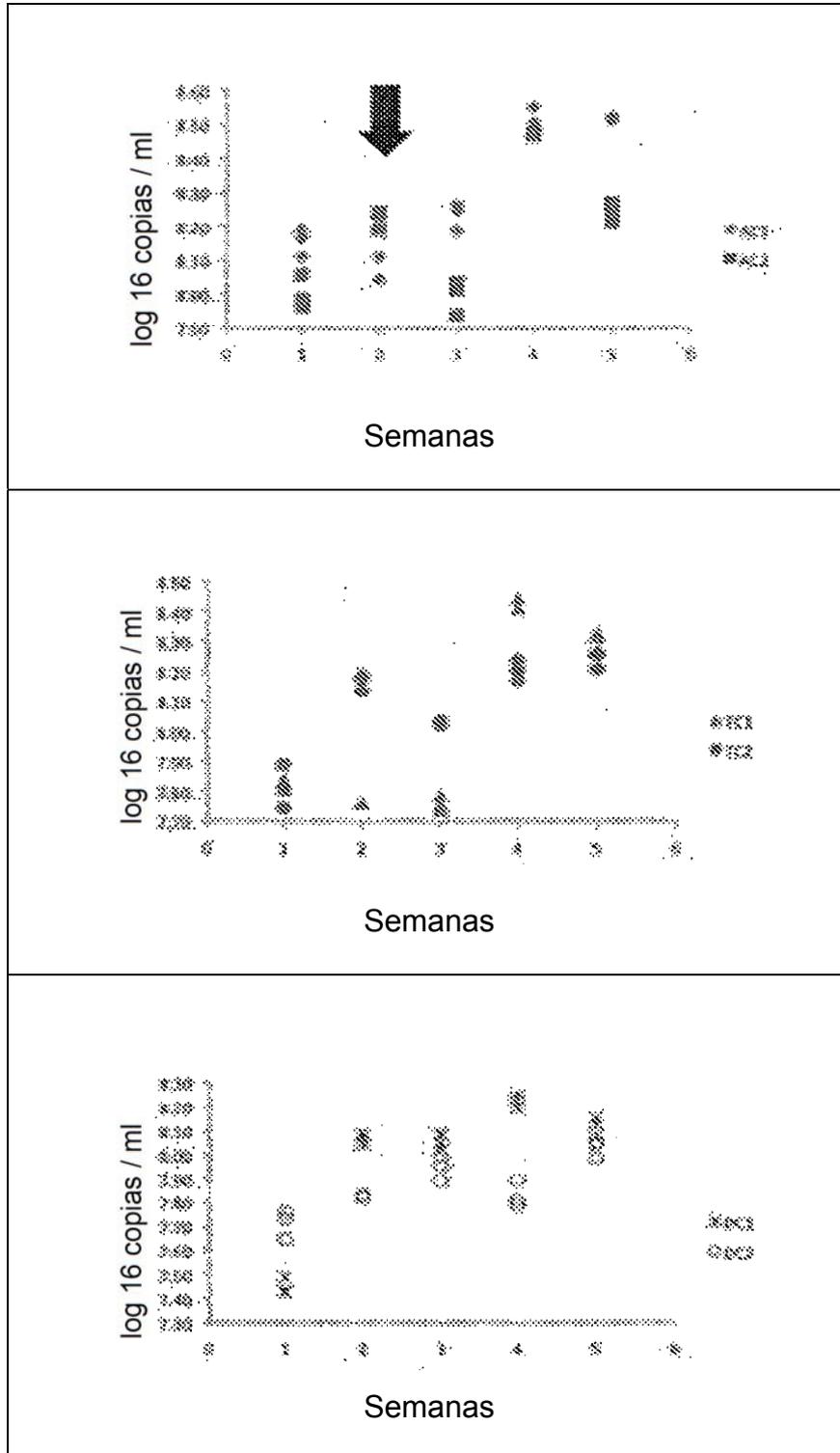


FIGURA 19 B

Bacteroidetes

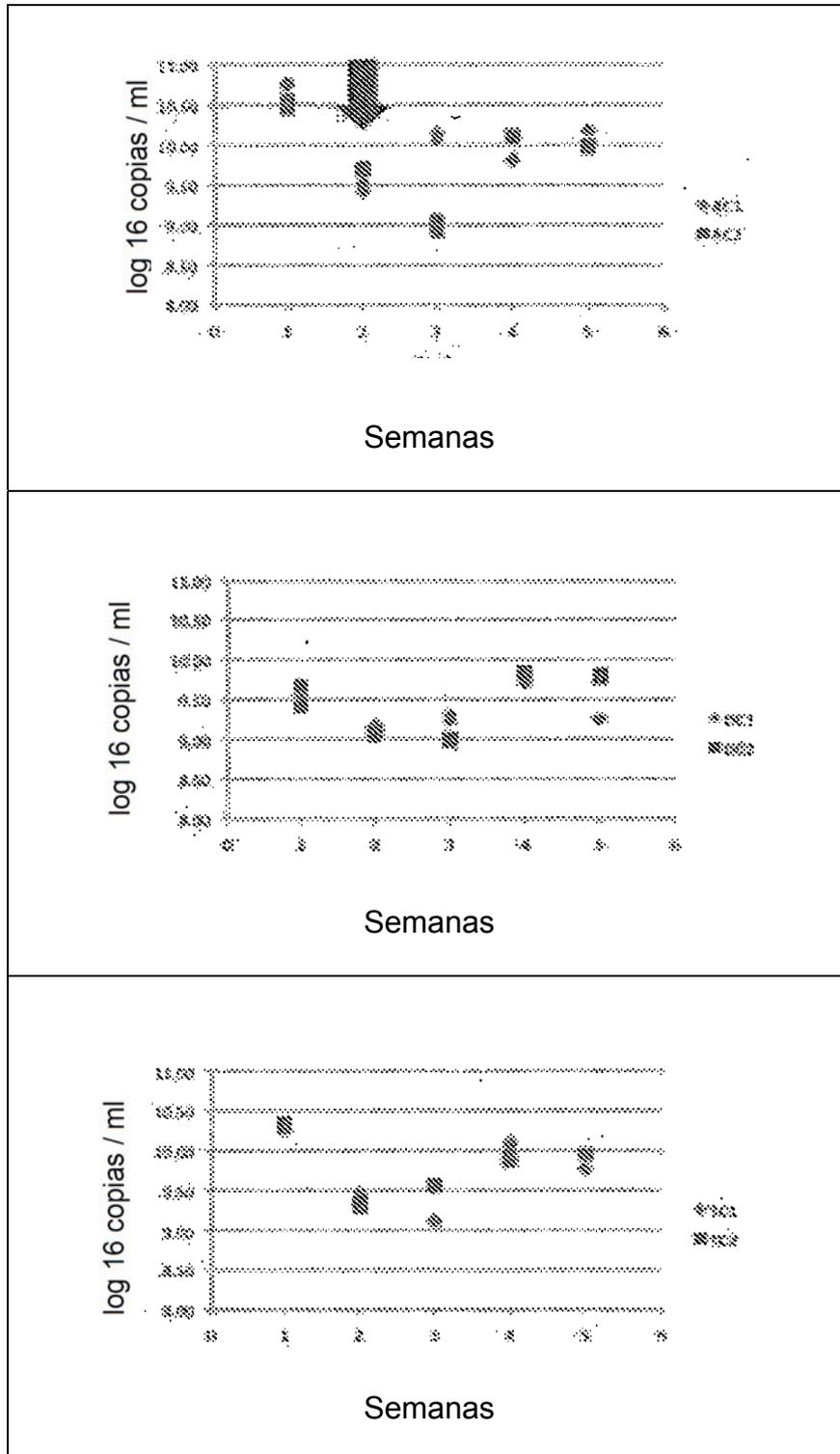


FIGURA 20