

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 460**

51 Int. Cl.:

A23K 1/18 (2006.01)

A23K 1/16 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11714975 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2557942**

54 Título: **Complemento alimenticio que comprende oligosacáridos y ácidos grasos de cadena media**

30 Prioridad:

14.04.2010 BE 201000241

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

26.01.2016

73 Titular/es:

**NUTRITION SCIENCES N.V./S.A. (100.0%)
Booiebos 5
9031 Drogen, BE**

72 Inventor/es:

**BRUGGEMAN, GEERT y
DESCHEPPER, KATRIEN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 557 460 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

Complemento alimenticio que comprende oligosacáridos y ácidos grasos de cadena media

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un complemento alimenticio que comprende oligosacáridos y ácidos grasos de cadena media y su uso para mejorar el ecosistema gastrointestinal. En particular, la invención se refiere al uso de 1) tri- y tetra-oligosacáridos o sus extractos, o derivados de los mismos, o sus mezclas, y 2) ácidos grasos de cadena media (MCFA), sales, derivados y mezclas de los mismos y en los que el MCFA se selecciona entre el grupo que consiste en ácido caproico (C6), caprílico (C8), cáprico (C10) y ácido láurico (C12), para mejorar el ecosistema microbiano del tracto gastrointestinal de un animal mediante la eliminación específica de agentes patógenos del tracto gastrointestinal.

Antecedentes

15 En los sistemas de producción de animales actuales hay un equilibrio delicado entre la flora intestinal y sus hospedante y la interrupción de este equilibrio (por ejemplo, mediante una infección bacteriana) tiene un impacto negativo sobre la eficacia global de los animales (Eckel, 1999). El conocimiento de los problemas de la infección microbiana intestinal en animales abre las puertas a nuevas vías radicalmente nuevas de procedimientos bio-reguladores que estén influenciados por conceptos de nutrición, la reducción de la frecuencia de diarreas e incluso mortalidad, estabilizando la flora intestinal. En el pasado, estos problemas de infecciones se resolvieron parcialmente añadiendo antibióticos a los alimentos como estimuladores del crecimiento.

20 Actualmente, décadas después del descubrimiento de los antimicrobianos tradicionales (por ejemplo, penicilina), muchas bacterias se hacen resistentes a uno y, en muchos casos, a múltiples agentes antimicrobianos (Guillot, 1989). Esta resistencia parece ser desastrosa para miles de personas cada año y da lugar a elevados costes médicos y económicos (Barton, 1998). El problema de la inmunidad a los agentes antimicrobianos es generalizado y está parcialmente provocado por el uso a nivel mundial de agentes antimicrobianos en la nutrición de animales, ya que su adición a las formulaciones alimenticias da lugar a una eficacia superior (conversión de velocidad reducida y crecimiento más rápido) (Dupont & Steele, 1987) y porque el uso de más de la mitad de todos los agentes antimicrobianos está asociado con la producción de animales (Aarestrup, 1999). En algunos países, por ejemplo, en la comunidad europea, esto ha conducido ya a una prohibición general de todos los agentes antimicrobianos usados como mejoradores del crecimiento en formulaciones alimenticias (Muirhead, 1998).

30 El problema con la mayoría de los agentes antimicrobianos tradicionales y otros favorecedores del crecimiento actualmente usados es que atacan a las bacterias a un nivel intracelular (Guillot, 1989). En particular, inhiben enzimas claves implicadas en la síntesis de bloques de construcción celular. En esta suposición, las bacterias pueden desarrollar mutaciones en las enzimas implicadas o pueden desarrollar mecanismos para bombear rápidamente los agentes microbianos fuera de la célula. Alternativamente, pueden desarrollar enzimas que degradan directamente el agente antimicrobiano (por ejemplo, β -lactamasa) (Neu et al., 1980). Mediante transferencia de plásmidos (a través de conjugación microbiana) la resistencia puede ser transferida rápidamente desde una a otra célula microbiana (expansión de la resistencia) (Finland, 1971).

40 Desde la respuesta negativa global al uso de agentes antimicrobianos tradicionales como favorecedores del crecimiento en la nutrición de alimentos, se han realizado investigaciones con el fin de desarrollar nuevos tipos de agentes antimicrobianos (naturales) o favorecedores de crecimiento (especialmente los basados en un método alternativo) (Mazza, 1998). La investigación sobre agentes antimicrobianos alternativos (naturales) se enfoca en la actualidad principalmente en el uso de diversos ácidos (orgánicos) (Eckel, 1997), nuevos probióticos activos (Chiquet & Banc Hair, 1998), prebióticos (Olsen, 1996), enzimas (Hruby & Cowieson, 2006), algunas plantas (cebolla y ajo) y extractos de hierbas (aceites esenciales) (De Koning & Hongbiao, 1999).

45 Actualmente, se usan diferentes tipos de oligosacáridos en diversas aplicaciones. El documento WO2006/022542 describe el uso combinado de oligosacáridos indigeribles y sacáridos de galactosa digeribles para el tratamiento y/o la prevención de infecciones respiratorias. El documento WO2004/074496 describe el uso de oligosacáridos que consisten en galactosa y glucosa para desarrollar bacterias beneficiosas en el tracto gastrointestinal de animales. El documento JP2002226496 describo oligosacáridos obtenidos mediante hidrólisis de polisacáridos como fucoidano con actividad anti-infecciosa contra E. coli y Vibrio. El documento CN1370784 describe oligosacárido de quitinamina, que puede ser usado potencialmente en terapia de cáncer y en el tratamiento de hepatitis, mejorando la función del tracto intestinal y en el tratamiento y prevención de senilidad. El documento JP2002121138 describe el uso de oligosacáridos de yemas de huevo de gallina, especialmente sialil-oligosacáridos, proteínas unidas a

oligosacáridos y péptidos de oligosacáridos para proteger el tracto gastrointestinal de infecciones. El documento US6069137 describe el tratamiento de diarreas del viajero provocadas por E. coli enterotoxinógeno mediante la administración de oligosacáridos, que contienen β -galactosa, covalentemente unidos a partículas de sílice mediante un conector, en que dichas partículas son secretadas a partir del tracto gastrointestinal. El documento EP1018342 describe el tratamiento de infecciones entéricas mediadas por SLT usando un portador de afinidad inerte sólido que puede ser excretado del tracto gastrointestinal, sobre el que está covalentemente unido un disacárido que tiene afinidad por SLT. El documento US5939397 describe un método para tratar el cólera mediante la administración de 1-3 oligosacáridos, con afinidad por uno o más serotipos de V. cholerae, covalentemente unidos a través de un conector a un portador inerte sólido. El documento US4.971.815 describe un aditivo alimenticio de descomposición de raíz de achicoria que comprende inulooligosacáridos de tri-sacáridos y superiores y polisacáridos.

Han sido usados también diversos de MCFA en diversas aplicaciones. En este contexto, los documentos EP1294371 y US2007/219270 describen MCFA específicos como inhibidores de la contaminación y el crecimiento microbiano y especialmente bacteriano y fúngico. En particular, el documento EP1294371 describe el uso de cantidades iguales esenciales de ácido caprílico (C8) y ácido cáprico (C10) como agentes antimicrobianos, principalmente activos en un entorno ácido como el estómago. El documento US2007/219270 describe el uso de una composición de MCFA para la inhibición de Campylobacter sp.

El documento US 4.961.934 describe un sustitutivo de leche para el ganado de corta edad que comprende un triglicérido de un MCFA de C6 a C10.

El objetivo de la presente invención es desarrollar un complemento alimenticio con efectos mejorados sobre el ecosistema microbiano. En particular, la presente invención quiere aumentar la especificidad y actividad de complementos alimenticios y un funcionamiento más rápido de los mismos, para mejorar el ecosistema microbiano entérico. Esta invención introduce una combinación específica de favorecedores del crecimiento que tiene un efecto beneficioso sinérgico sobre la eficacia de la producción de animales, conversión de alimentos, nutrición, salud y bienestar de los individuos. A este respecto, el uso combinado de tri- y/o tetra-oligosacáridos con MCFAs puede ser considerado como un agente nuevo e innovador con propiedades estimuladoras del crecimiento.

Sumario de la invención

En una primera etapa, la presente invención se refiere a un complemento alimenticio, que comprende:

- un oligómero de un componente de hidrato de carbono, preferentemente un homotrímero, heterotrímero, homotetrámero y/o heterotetrámero de un componente de hidrato de carbono, un derivado o un extracto del mismo, o una mezcla del mismo, y en el que dicho componente de hidrato de carbono se selecciona entre el grupo que consiste en un sacárido de pentosa que es escogido entre ribosa, arabinosa, xilosa o lixosa y un sacárido de hexosa que es escogido ente alosa, altrosa, glucosa, idosa, talosa o manosa, ácido glucurónico y galacturónico, y en que los componentes de hidratos de carbono están conectados mediante enlaces α y/o β , y

- un ácido graso de cadena media (MCFA) o una sal o derivado y/o mezclas de los mismos, en que dicho MCFA se selecciona entre el grupo que consiste en ácido caproico (C6), caprílico (C8), cáprico (C10) y ácido láurico (C12).

Los presentes inventores han demostrado sorprendentemente que el uso combinado de los oligosacáridos anteriormente descritos y los MCFA anteriormente descritos mejora de forma totalmente inesperada la eficacia de la producción de animales sobre una base sinérgica. Este efecto sinérgico se manifiesta de diferentes formas. Inicialmente, el complemento alimenticio descrito conduce a un aumento de los ritmos de crecimiento diarios de los individuos que toman el complemento alimenticio administrado. El complemento alimenticio administrado proporciona también un aumento en la ingestión diaria de alimentos. El uso del complemento alimenticio descrito da lugar además a una disminución de la mortalidad. Adicionalmente esto permite una reducción drástica del uso de antibióticos.

Otra ventaja de los complementos alimenticios descritos en la presente memoria descriptiva es la inactivación y eliminación específicas de agentes enteropatógenos, mientras que la flora bacteriana gastrointestinal beneficiosa no se ve negativamente influenciada.

Aunque el complemento alimenticio descrito en la presente memoria descriptiva da lugar a un aumento de la ingestión diaria de alimentos, así como un aumento de la ganancia diaria de peso, el uso combinado de los oligosacáridos descritos en la presente memoria descriptiva y los MCFA conduce a un aumento completamente inesperado de la eficacia mediante una disminución de la conversión de alimentos (un parámetro determinado mediante la relación de ingestión diaria de alimentos y ganancia diaria de peso) en comparación con el uso individual de oligosacáridos y MCFAs. Esto significa que debido a la actividad sinérgica del complemento alimenticio

descrito en la presente memoria descriptiva el aumento en los ritmos diarios de crecimiento es inesperadamente mayor que el aumento en la ingestión diaria de alimentos en comparación con el uso individual de oligosacáridos y MCFAs, dando lugar a una eficacia aumentada y, por tanto, a una reducción de la conversión de alimentos.

5 El efecto sinérgico de los oligosacáridos y MCFAs descritos en la presente memoria descriptiva combinados en un complemento alimenticio esta también inmunogenéticamente avalado. Siempre que la administración individual de dichos oligosacáridos y MCFAs conduzca cada una a una respuesta inmunológica disminuida (mediante inactivación y excreción aumentadas de los enteropatógenos), la administración de una formulación combinada de oligosacáridos y MCFAs da lugar a una disminución sinérgica de la actividad inmunológica.

10 El procedimiento sinérgico de dichos oligosacáridos y MCFAs está apoyado además por la observación de que solamente la administración combinada lleva a cabo los efectos descritos. Por el contrario, la administración secuencial de los oligosacáridos y MCFAs descritos en la presente memoria descriptiva no conduce a los efectos sinérgicos descritos. Además, la administración combinada de dichos oligosacáridos y MCFAs es contraria a los criterios de un experto en la técnica, ya que los MCFAs son solubles en aceites y los oligosacáridos son solubles en agua. Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que los métodos de formulación descritos en la
15 presente memoria descriptiva permiten combinar componentes de constituyentes incompatibles, desde el punto de vista de la solubilidad, en forma de una única composición.

Aunque no se desean vinculaciones teóricas, los inventores creen que el efecto sinérgico de los tri- y tetra-oligosacáridos y MCFAs está basado en la forma específica de tratamiento de los dos agentes. Por ejemplo, los enteropatógenos específicos como Enterobacteriaceae son eliminados por los MFCA en el estómago (que es un
20 entorno ácido) y en la parte próxima del intestino delgado (que es un entorno ligeramente ácido) y en el tracto gastrointestinal seguido de una aglutinación y secreción selectiva de los enteropatógenos supervivientes y/o resistentes a través de tri- y tetra-oligosacáridos, mientras que se evita también la adhesión a la pared intestinal. Estos efectos sinérgicos combinados de otros tipos de favorecedores del crecimiento para ser usados en la cría del ganado no han sido nunca descritos anteriormente. La forma complementaria de funcionamiento de los
25 oligosacáridos y MCFAs descritos conduce a efecto sinérgico completamente inesperado sobre la eficacia de la producción de animales. Este efecto sinérgico es incluso más inesperado debido al diferente mecanismo de los oligosacáridos y MCFAs descritos, por una parte, una inactivación específica de enteropatógenos en el entorno ácido del estómago por dichos MCFAs y, por otra parte, la aglutinación y secreción específica de enteropatógenos en el tracto gastrointestinal por dichos tri- y tetra-oligosacáridos. Se podría esperar que estos mecanismos de
30 tratamiento desacoplados, en los que no se produce una interacción funcional entre los componentes del complemento alimenticio descrito en la presente memoria descriptiva, no conducirían al efecto sinérgico descrito en la presente memoria descriptiva.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un alimento que comprende un complemento alimenticio como se describe en la presente memoria descriptiva.

35 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un complemento alimenticio o alimento como se describe en la presente memoria descriptiva para la preparación de una composición con el fin de:

- mejorar el ecosistema microbiano en el tracto gastrointestinal de un animal,
- controlar y regular selectivamente los enteropatógenos en el tracto gastrointestinal de un animal,
- optimizar la colonización microbiana del tracto gastrointestinal mediante la inhibición y aglutinación de
40 enteropatógenos específicos,
- mejorar la ganancia de peso, reducir la conversión de alimentos y mejorar el valor nutritivo, salud y bienestar de un animal, y/o
- estimular el crecimiento específico en la cría de ganado.

45 La presente invención se refiere también a un método para obtener los efectos anteriores a través de la administración de dicho alimento o complemento alimenticio.

Descripción de las figuras

Figura 1: Aglutinación por tri- y/o tetra-mano-oligo-sacáridos de A) el agente patógeno *Brachyspira hyodysenteriae*, pero no de B) *Lactobacillus amylovorus* no patógeno.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un complemento alimenticio para mejorar el ecosistema microbiano en el tracto gastrointestinal de forma que se mejore la eficacia en la producción de ganado, en particular la ganancia diaria de peso, conversión de alimentos, valor nutritivo, salud y bienestar de los animales, en que el complemento alimenticio incluye:

- un oligómero de un componente de hidrato de carbono, preferentemente un homotrímero, heterotrímero, homotetrámero y/o heterotetrámero de un componente de hidrato de carbono, o un derivado del mismo o extracto del mismo, o mezclas de los mismos, y en que dicho componente de hidrato de carbono se selecciona entre el grupo que consiste en un sacárido de pentosa que es escogido entre ribosa, arabinosa, xilosa o lixosa, sacárido de hexosa, que es escogido entre alosa, altrosa, gulosa, hidrosa, talosa o manosa, ácido glucurónico y galacturónico y en que los componentes de hidratos de carbono están conectados mediante enlaces α o β , y

- un ácido graso de cadena media (MCFA) o sal derivada y/o mezclas de los mismos y en que el denominado MCFA se selecciona entre el grupo que consiste en ácido caproico (C6), caprílico (C8), cáprico (C10) y ácido láurico (C12).

Salvo que se definan de otra forma, todos los términos usados en la descripción de la invención, incluidos los términos técnicos y científicos, tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. A modo de guía adicional, se incluyen definiciones de términos para apreciar mejor las explicaciones de la presente invención.

Como se usan en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados siguientes:

“Uno”, “una”, “el” y “la”, como se usan en la presente memoria descriptiva, se refieren a los referentes tanto en singular como en plural, salvo que el contexto dicte claramente otra cosa. A modo de ejemplo, “un compartimento” se refiere a uno o más de un compartimento.

“Comprenden”, “que comprende”, “comprende” y “comprendido por”, como se usan en la presente memoria descriptiva, son sinónimos de “incluyen”, “que incluye”, “incluye” o “contienen”, “que contiene”, “contiene” y son términos inclusivos o ilimitados que especifican la presencia de lo que sigue, por ejemplo, un componente y no excluyen o impiden la presencia de componentes adicionales no citados, características, elementos, miembros, etapas, conocidos en la técnica o descritos en la presente memoria descriptiva.

La mención de intervalos numéricos mediante puntos extremos incluye todos los números y fracciones abarcados en ese intervalo, así como los puntos extremos citados.

La expresión “% en peso” (porcentaje en peso), en la presente memoria descriptiva y a través de la descripción, salvo que se defina otra cosa, se refiere al peso relativo del componente respectivo basado en el peso global de la formulación.

Un “complemento alimenticio” se refiere a una sustancia, formulación o composición añadida en pequeñas cantidades a una composición comestible (como un alimento o nutriente que puede ser comido por animales y/o seres humanos) para mejorar esta composición comestible. Esta mejora significa que la composición comestible tiene un efecto beneficioso sobre el individuo que la consume. Este efecto beneficioso puede ser determinado mediante parámetros como la ganancia de peso, ingestión de alimentos, conversión de alimentos, presión y/o grado de infección, bienestar del animal, salud del animal y similares. El complemento alimenticio significa que es adecuado para el consumo por animales o seres humanos. En una realización preferida, el complemento alimenticio de la invención descrita en la presente memoria descriptiva posibilita la disminución de la cantidad de agentes patógenos microbianos gastrointestinales en más de 25%, preferentemente más de 50%, más preferentemente más de 75% y, lo más preferentemente, hasta 100%.

Un “oligómero de un componente de hidrato de carbono” se refiere a un oligosacárido. Los oligosacáridos comprenden al menos dos monómeros de sacáridos unidos covalentemente mediante enlaces α o β o una combinación de enlaces α y β . Siguiendo la invención, pueden ser usados isómeros L o D de oligosacáridos. Los monómeros de sacáridos pueden ser aldosas o cetosas, que se producen en una forma acíclica o cíclica. Las formas cíclicas de los monómeros de sacáridos se pueden producir como isómeros α o β dependiendo de la posición del grupo OH del átomo de carbono anomero. Pueden ser usados los isómeros L o D de la forma acíclica de los monómeros de sacáridos. El término “oligosacáridos” es conocido por el experto en la técnica y significa cadenas cortas de monómeros de sacáridos covalentemente unidos (o azúcares o hidratos de carbono).

Los oligosacáridos pueden tener una forma ramificada o no ramificada. Como se describe en la presente memoria

descriptiva, "ramificada" significa que el oligosacárido contiene al menos un residuo de monosacárido conectado a más de otros dos residuos de monosacáridos, con lo que al menos uno de los residuos de monosacáridos conectados no está colocado en la dirección longitudinal del oligosacárido. Los inventores han demostrado que los agentes patógenos se aglutinan preferentemente mediante tri- y/o tetra-oligosacáridos. Por lo tanto, en la presente invención, los oligosacáridos consisten tres o cuatro monómeros de sacáridos. Siguiendo la invención, la realización de los oligosacáridos son homotrímeros, heterotrímeros, homotetrámeros o heterotetrámeros. Los homo-oligómeros (homómeros) están compuestos por monómeros de sacáridos iguales, en los que los hetero-oligómeros (heterómeros) están compuestos por monómeros de sacáridos diferentes. La ventaja de los oligosacáridos descritos en la presente memoria descriptiva es que pueden ser usados sin proporcionarles un portador (inerte). Además, los oligosacáridos descritos en la presente memoria descriptiva solamente tienen un efecto selectivo sobre los enteropatógenos y no sobre la microflora gastrointestinal no patógena.

En una realización, los derivados, extractos y/o mezclas de dichos oligosacáridos pueden ser usados en el complemento alimenticio. El término "derivados" se define como oligosacáridos modificados. Como un ejemplo, pero sin limitación, los derivados son formas oxidadas o sustituidas de oligosacáridos. Por ejemplo, la oxidación de los componentes de monómeros de sacáridos de un oligosacárido en el que el monómero de sacárido es galactosa dará lugar a la formación de ácido galacturónico. Siguiendo la invención, "extractos" significa que los oligosacáridos pueden ser proporcionados como un extracto o concentrado (purificado) de composiciones que contienen oligosacáridos.

En una realización, la invención describe un complemento alimenticio, en el que se seleccionan sacáridos de pentosa entre el grupo que consiste en ribosa, arabinosa, xilosa o lixosa,

En otra realización la invención describe un complemento alimenticio, en el que los sacáridos de de hexosa se seleccionan entre el grupo que consiste en alosa, altrosa, gulosa, hidosa, talosa o manosa.

Como se describe en la presente memoria descriptiva, la expresión "hidrato de carbono" se refiere a un compuesto orgánico que consiste en átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno. Por lo tanto, esta expresión comprende, pero sin limitación, compuestos orgánicos como monosacáridos, disacáridos o ácidos carboxílicos como ácido láctico, ácido glucónico y ácido glucurónico.

En una realización adicional, la invención describe un complemento alimenticio, en el que el MCFA es proporcionado en forma de MCFA libre, en forma de mono-, di- y/o tri-glicérido de dicho MCFA y/o como una sal de NH_4^+ , Na^+ , K^+ y/o Ca^{2+} de este MCFA. Los dos ácidos grasos unidos al glicerol mediante un enlace éster en el diglicérido pueden ser iguales o pueden ser ácidos grasos diferentes. Los tres ácidos grasos unidos al glicerol mediante un enlace éster en el triglicérido pueden ser los tres iguales o pueden ser tres ácidos diferentes o cualquier combinación de dos de los mismos ácidos grasos y un ácido graso diferente. Como se describe en la presente memoria descriptiva, la expresión "ácidos grasos de cadena media" o "MCFA" se refiere a ácidos grasos con una longitud de cadena media y en la que los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados. Los ácidos grasos insaturados pueden tener configuraciones cis o trans. Según la invención, los MCFA comprenden de 6 a 12 átomos de carbono, especialmente ácido caproico (C6), caprílico (C8), cáprico (C10) o láurico (C12). En una realización, se usan sales, derivados y/o mezclas de los MCFA descritos en la presente memoria descriptiva en el complemento alimenticio que describe en la presente memoria descriptiva siguiendo la invención. El uso de sales evita la extensión de olores, lo que se puede producir cuando se usan los ácidos grasos libres. Como se describe en la presente memoria descriptiva, la expresión "derivado de MCFA" se refiere a un MCFA en el que el grupo carboxilo es convertido de forma reversible en otro grupo (excluidas las sales), preferentemente, pero sin limitación, en una amida, éster o glicérido. Como se describe en la presente memoria descriptiva, la expresión "MCFA libre" se refiere a un MCFA que no ha sido convertido en sal o un derivado (como una amida, éster o glicérido). Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "sal de MCFA" se refiere a una sal del ácido graso.

En una realización, los MCFA son químicamente modificados y son proporcionados con cadenas laterales que incluyen, pero sin limitación, uno o más grupos alquilo, preferentemente alquilo C1-C10, particularmente grupos metilo o etilo.

En una realización y siguiendo la invención, el complemento alimenticio contiene materias primas adicionales (aditivos) y/o sustancias favorecedoras del crecimiento como se describe en la presente memoria descriptiva. En una realización preferida, los aditivos se seleccionan entre el grupo que consiste en sabores y extractos de hierbas. En una realización preferida adicional, los ingredientes favorecedores del crecimiento se seleccionan entre el grupo que consiste en antibióticos, probióticos, prebióticos, aceites esenciales, enzimas, ácidos grasos y ácidos (in)orgánicos. Ejemplos no limitativos de ácidos orgánicos que pueden ser usados en una realización de la invención incluyen ácidos carboxílicos C1-C12, particularmente ácidos carboxílicos no sustituidos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y ácido valérico; y/o carboxílicos sustituidos como ácido adípico, málico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, que incluyen ácidos carboxílicos cíclicos como ácido

picolínico. Los ácidos orgánicos pueden ser uno o más ácidos carboxílicos sustituidos o sin sustituir así como sus mezclas, así como ácidos carboxílicos saturados, insaturados, cíclicos y/o alifáticos o sus mezclas, así como complejos metálicos y/o sus sales, así como sus formas racémicas y/o enantiómeras. Ejemplos no limitativos de ácidos inorgánicos que pueden ser usados en una realización de la invención incluyen ácidos fuertes en pequeñas cantidades como ácido perclórico (perclorato de hidrógeno), yoduro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno (ácido bromhídrico), cloruro de hidrógeno (ácido clorhídrico), ácidos sulfúrico y nítrico así como ácidos inorgánicos débiles como ácido fosfórico, ácido flurhídrico y ácido hipocloroso.

En una realización y según la invención, los oligosacáridos en el complemento alimenticio están presentes en forma líquida o sólida. En otra realización y según la invención, los MCFA y el complemento alimenticio están presentes en forma líquida o sólida. En una realización adicional, el complemento alimenticio es formulado, según la invención, en una forma líquida o sólida. El término "sólida" es específicamente definido como un polvo. El término "líquida" se define específicamente como una solución acuosa o una solución en aceite. Los oligosacáridos descritos según la invención son solubles en agua y pueden ser proporcionados en forma de polvo y en forma de una solución acuosa. Los MCFA descritos en la presente memoria descriptiva según la invención son solubles en aceites y pueden ser proporcionados como un polvo y como una solución en aceite. El ácido caproico es también soluble en agua y, por lo tanto, puede ser proporcionado también como una solución acuosa. El complemento alimenticio descrito en la presente memoria descriptiva puede incluir un polvo de oligosacárido y un polvo de MCFA, un polvo de oligosacárido y una solución en aceite de MCFA, una solución acuosa de oligosacárido y un polvo de MCFA, una solución acuosa de oligosacárido y una solución en aceite de MCFA (que crea una emulsión), o una solución acuosa de oligosacárido y una solución acuosa de MCFA (en cuyo caso el MCFA es ácido caproico).

En una realización, la concentración de los oligosacáridos descritos en la presente memoria descriptiva es de al menos 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99% en peso del complemento alimenticio. En otra realización, la concentración de los MCFA descritos en la presente memoria descriptiva es de al menos 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99% en peso del complemento alimenticio. En una realización adicional la cantidad de los oligosacáridos descritos en la presente memoria descriptiva (basada en peso seco) es entre 1 g/100 g de complemento alimenticio (1% en peso) y 50 g/100 g de complemento alimenticio (50% en peso), preferentemente 25 g/100 g de complemento alimenticio (25% en peso). En una realización adicional, la cantidad de MCFAs descrita en la presente memoria descriptiva (basado en peso seco) es entre 1 g/100 g de complemento alimenticio (1% en peso) y 70 g/100 g de complemento alimenticio (70% en peso), preferentemente 35 g/100 g de complemento alimenticio (35% en peso). Esto significa que la concentración de la formulación combinada de los MCFA y los oligosacáridos descritos en la presente memoria descriptiva es como máximo igual a 100% en peso del complemento alimenticio.

La presente invención se refiere también a una composición comestible, particularmente un producto dietético, alimento o composición alimenticia que comprende el complemento alimenticio descrito en la presente memoria descriptiva.

En una realización, según la invención y como se describe en la presente memoria descriptiva, el alimento contiene hasta 1% en peso de oligosacáridos (o extractos, derivados o mezclas). En una realización adicional, según la invención y como se describe en la presente memoria descriptiva, el alimento contiene hasta 10% en peso de los MCFA (o sales, derivados o mezclas). En una realización adicional, el alimento contiene una cantidad de oligosacáridos (o extractos, derivados o mezclas) como se describe en la presente memoria descriptiva (basada en peso seco) entre 0,01 g/100 g de alimento (0,01% en peso) y 2 g/100 g de alimento (2% en peso), preferentemente 0,05 g/100 g de alimento (0,05% en peso). En una realización adicional, el alimento contiene una cantidad de MCFAs (o sales, derivados o mezclas) como se describe en la presente memoria descriptiva (basada en peso seco) entre 0,01 g/100 g de alimento (0,01% en peso) y 1 g/100 g de alimento (1% en peso), preferentemente 0,07 g/100 g de alimento (0,07% en peso).

Siguiendo la invención y como se describe en la presente memoria descriptiva, el complemento alimenticio o el alimento pueden ser usados para controlar, regular y/o eliminar específicamente agentes enteropatógenos en el tracto gastrointestinal de animales o seres humanos. El complemento alimenticio o alimentos provocan una mejora en el ecosistema microbiano en el tracto gastrointestinal mediante el efecto dual y sinérgico de los oligosacáridos y MCFAs, como se describe en la presente memoria descriptiva. Durante este procedimiento, los enteropatógenos son solamente eliminados, son también aglutinados y excretados del cuerpo y, por tanto, son minimizados los efectos tóxicos de agentes patógenos destruidos. Una ventaja adicional de la presente invención es que solamente los enteropatógenos son eliminados y separados, allí donde se mantiene la flora microbiana gastrointestinal positiva o no patógena (por ejemplo, Lactobacillus). "(Enteropatógenos)", en oposición a "flora microbiana gastrointestinal favorable o no patógena" se define en la presente memoria descriptiva como microorganismos que tienen un ejemplo adverso sobre el hospedante, particularmente los que provocan enfermedades o trastornos. Otras formas de efectos adversos son ingestión diaria reducida de alimentos, ganancia diaria de peso reducida, conversión de alimentos aumentada y, en general, una salud y bienestar reducidos.

En una realización, según la invención y como se describe en la presente memoria descriptiva, el complemento alimenticio o alimentos pueden ser usados para eliminar, suprimir o regular selectivamente uno o más enteropatógenos, seleccionados entre el grupo que consiste en microorganismos filamentosos y microorganismos estructuras de adhesión, bacterias Gram-negativas, bacterias Gram-positivas, hongos, levaduras y virus.

5 En una realización adicional, los enteropatógenos se seleccionan entre el grupo que consiste en patógenos bacterianos de los géneros *Brachispira*, *Vibrio*, *Escherichia*, *Salmonella* (incluidos, sin limitación, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis* y *Salmonella java*), *Shigella*, *Klebsiella*, *Erwinia*, *Yersinia*, *Campylobacter* (incluidos, sin limitación, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari*, y *Campylobacter upsaliensis*), *Helicobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* y *Clostridium*; preferentemente *Brachyspira hyodysenteriae*;
10 patógenos de levaduras y hongos de los géneros *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cephalosporium*, *Saccharomyces*, *Candida*, *Fungi imperfecti* y *Hemiascomycetes*; y patógenos virales de los géneros *Norovirus* y *Rotavirus*.

15 En un aspecto, la presente invención se refiere a un método con el fin de inhibir, eliminar, excretar, suprimir, regular y/o reprimir los enteropatógenos anteriores a través de la administración del complemento alimenticio o los alimentos descritos en la presente memoria descriptiva según la invención. En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método con el fin de aumentar la salud de un individuo, la ganancia diaria de peso y la ingestión diaria de alimentos y para aumentar la conversión de alimentos y, en general, para aumentar el bienestar mediante la administración del complemento alimenticio o alimentos como se describen en la presente memoria descriptiva según la invención.

20 En una realización, según la invención y como se describe en la presente memoria descriptiva, el complemento alimenticio o alimentos se administran a animales que se seleccionan entre el grupo que consiste en peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos que incluyen, sin limitación, rumiantes adultos o jóvenes, ovejas, cabras, ganado, cerdos, caballos, aves de corral, pollos, animales (por ejemplo, perros, gatos, conejos, hamsters, cobayas) y seleccionados preferentemente entre el grupo que consiste en aves de corral, cerdos, rumiantes y seres humanos.

25 La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos que ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplos

Experimento 1: Efecto de una mezcla de tri/tetra-galacturon-oligosacáridos y MCFAs sobre la eficacia de cerdos

3x147 lechones fueron alimentados con los siguientes alimentos:

- 30 (1) alimentos testigos complementados con 0,05% en peso de tri/tetra-galacturon-oligosacáridos;
(2) alimentos testigos complementados con 0,07% en peso de MCFAs, y
(3) alimentos testigos complementados con una mezcla de 0,05% en peso de tri/tetra-galacturon-oligosacáridos y 0,07% en peso de MCFAs.

35 Los alimentos testigos fueron una comida compuesta por materiales adecuados para la alimentación animal. Se proporcionó agua ad libitum.

Durante este experimento se valoraron la ganancia diaria de peso, ingestión diaria de alimentos, conversión de alimentos y mortalidad después de 3 semanas. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Los MCFAs usados MCFAs C6-C12.

Tabla 1

Alimentación	(1)	(2)	(3)
Ganancia de peso	170,5 ± 61,3	177,3 ± 61,4	191,2 ± 60,6

Ingestión de alimentos	249,1 ± 19,9	259,9 ± 20,3	270,3 ± 46,9
Conversión de alimentos	1,46 ± 0,10	1,47 ± 0,12	1,42 ± 0,08
Mortalidad	5/147	3/147	0/147

La Tabla 1 muestra que el uso combinado de tri/tetra-galacturon-oligosacáridos y MCFAs da lugar a parámetros zootécnicos mejorados como la ganancia diaria de peso, ingestión diaria de alimentos, conversión de alimentos y mortalidad como un indicador del estado de salud de los lechones. El uso combinado de tri/tetra-galacturon-oligosacáridos y MCFAs actúa sinérgicamente para mejorar la eficacia y el estado de salud.

- 5 Además de esto se demostró que la administración secuencial de tri/tetra-oligosacáridos y MCFAs (definido como una frecuencia > 1 día) no dio lugar al efecto sinérgico demostrado de una administración simultánea (datos no mostrados).

Experimento 2: Efecto de una mezcla de tri/tetra-mano-oligosacáridos y MCFAs sobre la eficacia de gallinas infectadas bajo presión.

- 10 Se usaron pollos de engorde machos (Ross 308) en este experimento. Los pollos fueron infectados por vía oral con *Campylobacter jejuni* (CAMP/VFU 612/21, inmune a eritromicina, 106 CFU/ml). Este agente patógeno permite valorar el estado de salud de los pollos a través de la determinación de proteínas de fase aguda.

El número total de pollos en este experimento fue 48, divididos en cuatro grupos de 12 pollos cada uno. Se administraron los siguientes alimentos a los pollos:

- 15 (1) alimentos testigos complementados con 0,05% en peso de tri/tetra-mano-oligosacáridos;
 (2) alimentos testigos complementados con 0,07% en peso de MCFAs;
 (3) alimentos testigos complementados con una mezcla de 0,05% en peso de tri/tetra-mano-oligosacáridos y 0,07% en peso de MCFAs, y
 (4) alimentos testigos solos.
- 20 Los alimentos testigos fueron un conjunto compuesto por materiales adecuados para ser usados como alimentos de pollos. El agua y los alimentos fueron proporcionados ad libitum.

En este ejemplo, el estado de salud de los pollos se evaluó mediante la cantidad de proteínas de fase aguda (APP) en la sangre. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Los MCFAs usados fueron MCFAs C6-C12.

- 25 Tabla 2

Alimentos	(1)	(2)	(3)	(4)
APP (mg/l)	349	356	305	391

La Tabla 2 muestra que los alimentos complementados con una mezcla de tri/tetra-mano-oligosacáridos y MCFAs son capaces de mejorar el estado de salud de los pollos. El uso combinado de tri/tetra-oligosacáridos y MCFAs actúa sinérgicamente para mejorar el estado de salud.

- 30 Además de esto, se mostró que la administración secuencial de tri/tera-oligosacáridos y MCFAs (definidos como una frecuencia > 1 día) no dio lugar al efecto sinérgico demostrado de la administración simultánea (datos no mostrados).

Experimento 3: Efecto selectivo de tri/tetra-mano-oligosacáridos sobre la aglutinación patógena

Se incubaron tri- y/o tetra-mano-oligosacáridos en un líquido en una dosis de 0,07% a pH 7,0 (condiciones del intestino delgado) con *Brachyspira hyodysenteriae* (filamentoso) y *Lactobacillus amylovorus* durante 10 minutos. Después de 10 minutos la aglutinación se visualizó mediante análisis microscópico. Los resultados se muestran en la Figura 1.

5

La Figura 1 muestra que los tri- y/o tetra-mano-oligosacáridos son capaces de aglutinar células de *Brachyspira hyodysenteriae* (un enteropatógeno modelo). Contrariamente a esto, los tri- y/o tetra-mano-oligosacáridos son incapaces de aglutinar células de *Lactobacillus amylovorus* (una bacteria de modelo positivo). Los tri- y tetra-oligosacáridos aglutinan específicamente microorganismos patógenos.

10

REIVINDICACIONES

1. Complemento alimenticio, que comprende
 - un homo-trímero, hetero-trímero, homo-tetrámero y/o hetero-tetrámero de un componente de hidrato de carbono, o una forma oxidada de los mismos, o sus mezclas, en que dicho componente de hidrato de carbono se selecciona entre el grupo que consiste en un sacárido de pentosa que se escoge entre ribosa, arabinosa, xilosa y lixosa, un sacárido de hexosa que se escoge entre alosa, altrosa, gulosa, hidosa, talosa o manosa, ácido glucurónico y galacturónico y en que los componentes de hidratos de carbono están conectados por medio de enlaces α y/o β ; y
 - un ácido graso de cadena media (MCFA) o una sal o una amida, éster o glicérido del mismo y/o sus mezclas, en que dicho MCFA se selecciona entre el grupo que consiste en ácido caproico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10) y ácido láurico (C12).
2. Complemento alimenticio según la reivindicación 1, con el MCFA proporcionado como un MCFA libre, como un mono-, di- y/o tri-glicérido de dicho MCFA y/o una sal de NH^{4+} , Na^+ , K^+ y/o Ca^{2+} de dicho MCFA.
3. Complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende adicionalmente materias primas y/o sustancias favorecedoras del crecimiento.
4. Complemento alimenticio según la reivindicación 3, en el que las materias primas se seleccionan entre el grupo que consiste en aromas y extractos de plantas y en el que los ingredientes favorecedores del crecimiento se seleccionan entre el grupo que consiste en antibióticos, probióticos, prebióticos, aceites esenciales, enzimas, ácidos grasos y ácidos orgánicos.
5. Complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en que dicho homo-trímero, hetero-trímero, homo-tetrámero y/o hetero-tetrámero de dichos componentes de hidratos de carbono están presentes en fase líquida o sólida, con lo que dicho MCFA está presente en fase líquida o sólida y en que el complemento alimenticio está presente en fase líquida o sólida.
6. Complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el homo-trímero, hetero-trímero, homo-tetrámero y/o hetero-tetrámero de dicho componente de hidrato de carbono del MCFA están presentes en el complemento alimenticio en una cantidad de al menos 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99% en peso del complemento alimenticio.
7. Complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
 - en que dicho homo-trímero, hetero-trímero, homo-tetrámero y/o hetero-tetrámero de dicho componente de hidrato de carbono son dosificados en un peso seco entre 1 g/100 g de complemento alimenticio (1% en peso) y 50 g/100 g de complemento alimenticio (50% en peso), preferentemente 25 g/100 g de complemento alimenticio (25% en peso), y/o
 - en que el MCFA es dosificado en un peso seco entre 1 g/100 g de complemento alimenticio (1% en peso) y 70 g/100 g de complemento alimenticio (70% en peso), preferentemente 35 g/100 g de complemento alimenticio (35% en peso).
8. Alimento, que comprende un complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Alimento según la reivindicación 8, que comprende hasta 1% en peso del homo-trímero, hetero-trímero, homo-tetrámero y/o hetero-tetrámero de dicho componente de hidrato de carbono y/o que comprende hasta 10% en peso de dicho MCFA.
10. Alimento según la reivindicación 8 ó 9,
 - en que dicho homo-trímero, hetero-trímero, homo-tetrámero y/o hetero-tetrámero de dicho componente de hidrato de carbono se dosifican en un peso seco entre 0,01 g/100 g de complemento alimenticio (0,01% en peso) y 2 g/100 g de complemento alimenticio (2% en peso), preferentemente 0,05 g/100 g de complemento alimenticio (0,05% en peso) y/o
 - en que dichos MCFA son dosificados en un peso seco entre 0,01 g/100 g de complemento alimenticio (0,01% en peso) y 1 g/100 g de complemento alimenticio (1% en peso), preferentemente 0,07 g/100 g de complemento

alimenticio (0,07% en peso).

11. Uso de un complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un alimento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, para la preparación de una composición para:

- mejorar el ecosistema microbiano en el tracto gastrointestinal de un animal

5 - controlar y regular selectivamente enteropatógenos en el tracto gastrointestinal de un animal

- optimizar la colonización microbiana del tracto gastrointestinal inhibiendo y aglutinando específicamente enteropatógenos,

- mejorar la ganancia de peso, reducir la conversión de alimentos y mejorar el valor nutritivo, salud y bienestar de un animal, y/o

10 - favorecer el crecimiento específico en animales de granja.

12. Uso según la reivindicación 11, en que los enteropatógenos se seleccionan entre el grupo que consiste en:

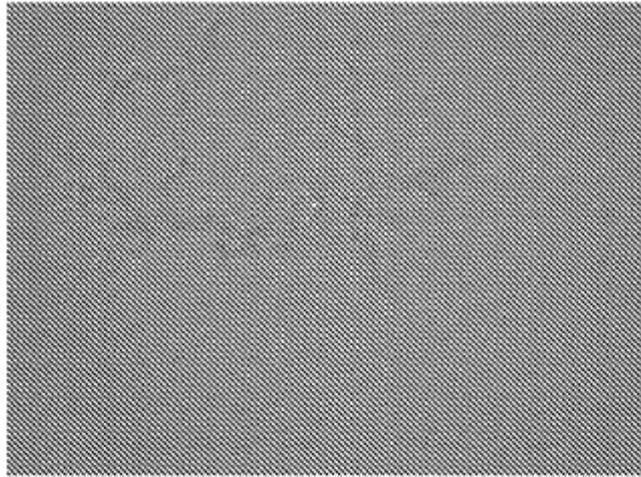
- microorganismos filamentosos y microorganismos con estructuras de adhesión, bacterias gram-negativas, bacterias gram-positivas, preferentemente seleccionadas entre el grupo que consiste en:

15 Brachispira, Vibrio, Escherichia, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Erwinia, Yersinia, Campylobacter, Helicobacter, Pseudomonas y Clostridium, preferentemente Brachyspira hyodysenteriae

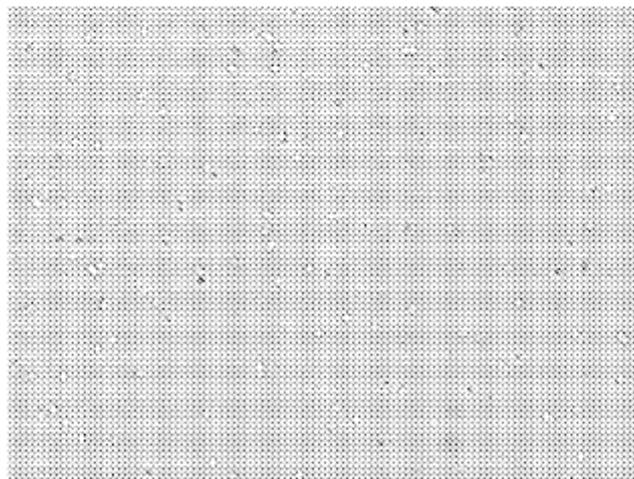
- hongos, levaduras y virus, seleccionados preferentemente entre el grupo que consiste en: Penicillium, Aspergillus, Fusarium, Cephalosporum, Saccharomyces, Candida, Fungi imperfecti Hemiascomycetes y Rotavirus y norovirus.

20 13. Uso según la reivindicación 11 ó 12, en que el animal se selecciona entre el grupo que consiste en peces, anfibios, reptiles, aves, mamíferos y preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en aves de corral, cerdos, rumiantes y seres humanos.

Fig. 1



A



B