

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 023**

51 Int. Cl.:

A23D 9/00 (2006.01)

A23L 1/052 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2012 E 12775227 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2768314**

54 Título: **Composición para su uso para incrementar la sensibilidad a la insulina y / o para reducir la resistencia a la insulina**

30 Prioridad:

18.10.2011 EP 11185603

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

17.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GARCIA-RODENAS, CLARA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 560 023 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 para su uso para incrementar la sensibilidad a la insulina y / o para reducir la resistencia a la insulina

5 Sector de la invención

La presente invención, se refiere a una composición para su uso para incrementar la sensibilidad a la insulina y / o para reducir la sensibilidad a la insulina. Esta composición, está prevista para su uso en mamíferos, de una forma preferible, en humanos, y de una forma más preferible, en niños pequeños (bebés) o lactantes.

10

Antecedentes y trasfondo de la invención

Los hidratos de carbono procedentes de los productos alimenticios glúcidos (tales como los consistentes en el pan, la pasta, las patatas, la frutas, el azúcar...) y los cuales hayan sido ingeridos, se transforman en glucosa, en el intestino, durante la digestión. La glucosa, atraviesa la pared intestinal y va a la corriente sanguínea. Este hecho, provoca picos de glucemia; incrementos en los niveles de glucosa, los cuales, durante el ayuno, son de aproximadamente 1 g por litro de sangre. La insulina, es la hormona responsable para la reducción de los invites de glucosa en la sangre, durante el transcurso de los procesos metabólicos los cuales acontecen a continuación de haberse producido la digestión. Un nivel de glucosa incrementado, durante el período postprandial, desencadena la secreción de insulina por parte del páncreas, lo cual induce al almacenaje de la glucosa por parte de los órganos corporales, especialmente, en el hígado y en los músculos. Este hecho, revierte la glicemia a sus niveles de ayuno.

En un individuo sano, la secreción de insulina, es proporcional a los niveles de glucosa en la sangre. Así, de este modo, La insulina secretada por su páncreas, es aquélla la cual se requiere para reducir la glucemia. En algunas personas, la respuesta de la insulina, no guarda proporción con respecto a la glucemia.

Sin embargo, no obstante, en algunos individuos, los tejidos corporales, no responden de una forma apropiada a la insulina. Los receptores de insulina, en los tejidos, dejan de funcionar de una forma adecuada, y las células gluco-dependientes, no logran reconocer la presencia de la insulina, fallando en esta función. Como resultado de ello, el páncreas, tiene la necesidad de secretar más insulina con objeto de ayudar a que, la glucosa, penetre en estas células. El páncreas, intenta continuar con esta demanda incrementada para la insulina, procediendo a producir más. Este fenómeno, se denomina resistencia a la insulina (siendo éste también conocido como una reducida sensibilidad a la insulina). Muchas personas con resistencia a la insulina, tienen unos altos niveles de ambos, la glucosa y la insulina, las cuales circulan en su sangre, de una forma simultánea. De una forma eventual, el páncreas, no logra continuar con esa necesidad corporal para la insulina, conduciendo, con ello, a la diabetes del tipo II.

La resistencia a la insulina y la diabetes del tipo II, se encuentran asociadas con un riesgo incrementado de los ataques al corazón, las apoplejías, la amputación, la retinopatía diabética y la insuficiencia renal. En casos extremos, se encuentra afectada la circulación de las extremidades, requiriéndose, potencialmente, la amputación. La pérdida del oído, de la visión y de la capacidad cognitiva, se ha venido también asociando a estas condiciones.

En concordancia con la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization), por lo menos 171 millones de personas, en todo, el mundo, sufren de la diabetes del tipo II. La incidencia de esta enfermedad, está incrementando de una forma muy rápida, y se estima el hecho de que, en el año 2030, este número de personas afectadas enfermedad, casi se duplicará. La resistencia a la insulina, se trata de una condición incluso más frecuente todavía, enfermedad ésta, la cual estaba afectando a un porcentaje de hasta un 40 % de los adultos, en los Estados Unidos de América. La resistencia a la insulina, se ha venido considerando, de una forma tradicional como tratándose de una condiciones de las personas de mediana edad. Sin embargo, no obstante, la prevalencia o predominio de esta enfermedad, se ha venido incrementado, de una forma dramática, en la población pediátrica, durante el transcurso de las últimas décadas.

Un caso específico de la resistencia a la insulina, es el consistente en la diabetes gestacional. Hoy en día, un porcentaje correspondiente a un 3 – 10 % de los embarazos, se encuentran afectados por una regulación y un control anormales de la glucosa.

Los niños pequeños (bebés) o lactantes, los cuales han nacido de madres afectadas de una diabetes gestacional, se encuentran en un mayor riesgo de desarrollar complicaciones, con respecto a otros niños pequeños o lactantes. Los dos riesgos principales, los cuales imponen estas madres, al niño pequeño (bebé) o lactante, son los consistentes en la anomalías o anormalidades del crecimiento y los desequilibrios o desajustes químicos, después de crecimiento, los cuales pueden requerir su ingreso en una unidad de cuidados intensivos para neonatos. Los bebés los cuales han nacido de dichas madres, se encuentran en riesgo de de sufrir de ambas condiciones, a saber, de ser demasiado grandes (es decir, de tener un tamaño del cuerpo o peso excesivo) para su edad gestacional (macrosómicos), y de ser demasiado pequeños para la edad gestacional (es decir, de tener tamaño del cuerpo o peso inferior a lo normal). La macrosomía, a su vez, incrementa el riesgo en cuanto al hecho de ser necesarios instrumentos para el parto (tales como, por ejemplo, los consistentes en los fórceps o pinzas, la ventosa, y la

cesárea), o de tener problemas durante el parto vaginal (tales como los consistentes en la distocia del hombro). Los neonatos, se encuentran así mismo, también, en un riesgo incrementado de tener un nivel reducido de glucosa en la sangre (hipoglucemia), de tener una ictericia, de tener una alta masa o proporción de glóbulos rojos (policitemia), y de tener un reducido nivel de calcio (hipocalcemia) y de magnesio (hipomagnesia). La diabetes gestacional, interfiere así mismo, también, con la maduración, provocando, con ello, niños inmaduros, propensos a sufrir de un síndrome de dificultad respiratoria, debido a una maduración incompleta de los pulmones, y una síntesis deficiente del sistema surfactante.

El gobierno y control de la resistencia a la insulina, en los niños y en los adultos, se basa, de una forma esencial, en la los cambios dietéticos y en el estilo de vida, incluyendo una dieta y unos hábitos más sanos, y un ejercicio incrementado. Estas prácticas, pueden ser muy eficientes, en cuanto a lo referente a mejorar la sensibilidad a la insulina, y en enlentecer la progresión de esta enfermedad, pero, sin embargo, no obstante, éstas son difíciles de aplicar y, realmente, de hecho, éstas no son seguidas por la mayoría de los pacientes. La diabetes del tipo II, puede tratarse mediante fármacos, los cuales fomentan la sensibilidad a la insulina, pero, su eficacia en cuanto a lo referente a la reducción de la progresión de la enfermedad, es bastante reducida. Durante las fases más avanzadas de esta enfermedad, se requiere un tratamiento con insulina.

Algunos niños pequeños (bebés) o lactantes, de una forma particular, aquéllos los cuales hayan nacido prematuramente y / o los cuales hayan experimentado un retardo del crecimiento intra-uterino (IUGR – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a Intra-uterine Growth retardation] -) presentan un alto riesgo, en cuanto al hecho de sufrir de resistencia a la insulina. Aproximadamente un porcentaje del 40 % de los neonatos de reducida gestación, con un peso corporal, en el momento del nacimiento, correspondiente a 1250 g, desarrolla hiperglicemia (hiperglucemia), durante el transcurso de las semanas que siguen al nacimiento. La hiperglicemia, en estos neonatos, es debida, en parte, a la resistencia a la insulina, hepática y periférica.

La hiperglicemia, en dichos niños pequeños o bebés (lactantes), puede tener como resultado un daño tisular. La intervención más común para enfrentarse a la hiperglicemia, con objeto de tratarla, es la consistente en reducir la carga de glucosa la cual se proporciona al niño pequeño o bebé (lactante). Esta actuación o medida, conjuntamente con una ingesta de glucosa disminuida, debido a la reducida sensibilidad a la insulina, tiene como resultado un inadecuado suministro de energía, a los tejidos del niño pequeño o bebé (lactante), lo cual puede conducir a un reducido crecimiento y a un riesgo incrementado de sufrir complicaciones.

Los productos los cuales contienen ácidos grasos poliinsaturados n 3, fibras, oligosacáridos, e incluso probióticos, se han propuesto como soluciones nutricionales para mejorar la sensibilidad a la insulina y para reducir la resistencia a la insulina. Sin embargo, no obstante, la eficacia de estas intervenciones nutricionales, es bastante marginal, e incluso controvertida o polémica, con respecto a los estudios los cuales muestran que no se producen efectos, o incluso que no se producen efectos perjudiciales.

Así, de este modo, existe una necesidad en cuanto al hecho de proporcionar una solución nutricional, la cual sea atractiva, segura y susceptible de aceptación y cumplimiento, para mejorar la resistencia a la insulina, en niños pequeños (bebés) o lactantes, los cuales hayan nacido de una forma prematura y / o los cuales hayan experimentado una IUGR (retardo del crecimiento intra-uterino), en mujeres embarazadas, la cuales estén sufriendo de una diabetes gestacional, y en niños, adolescentes, y adultos, los cuales sufran de una resistencia a la insulina y / o de diabetes del tipo II.

Existe así mismo, también, una necesidad, para esta intervención nutricional, en mamíferos jóvenes, de una forma particular, en niños pequeños (bebés) o lactantes, y en niños, de una forma preferible, en niños pequeños (bebés) o lactantes, aunque también, en animales de compañía o domésticos jóvenes.

Resumen de la invención

Los presentes inventores, han encontrado, de una forma sorprendente, el hecho consistente en que, la administración de una mezcla de oligosacáridos específicos, en combinación con por lo menos un ácido graso poliinsaturado, de cadena larga (LC – PUFA – [de sus iniciales en idioma inglés, correspondientes a long chain polyunsaturated fatty acid] -), y por lo menos un probiótico, es efectiva, de una forma particular, para incrementar la sensibilidad a la insulina y / o para reducir la resistencia a la insulina.

De una forma correspondientemente en concordancia, la presente invención, proporciona una composición, la cual comprende por lo menos un LC – PUFA (ácido graso poliinsaturado, de cadena larga), por lo menos un probiótico, y una mezcla de oligosacáridos, conteniendo, la citada mezcla, por lo menos una de entre las Gal β 1,4GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc (ó lacto-N-neotetraosa ó LNnT), y Gal β 1,3GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc (ó lacto-N-tetraosa ó LNT), por lo menos un oligosacárido N-acetilado, diferente de LNnT y LNT, por lo menos un oligosacárido sialilado, y por lo menos un oligosacárido neutro, para su uso en el incremento de las sensibilidad a la insulina y / para la reducción de la resistencia a la insulina.

La composición en concordancia con la presente invención, de una forma preferible, es una composición nutritiva.

El ácido graso poliinsaturado, de cadena larga (LC – PUFA), se elige, de una forma preferible, de entre el ácido araquidónico (ARA) y el ácido docosahexaénico (DHA), siendo, el citado ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC – PUFA), de una forma más preferible, una mezcla de ARA y de DHA.

5 El probiótico, se elige, de una forma preferible, de entre las cepas bacterianas prebióticas, siendo el probiótico en cuestión, de una forma preferible, el consistente en un *Lactobacillus*, o un *Lactobacillus Reuteri*. En una forma preferida de presentación, en concordancia con la presente invención, el probiótico, es el consistente en el *Bifidobacterium lactis*.

10 En una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, la mezcla de oligosacáridos, puede derivarse de una leche animal, tal como la consistente en una o más leches de vaca, de cabra, de oveja, de búfalo. Así, por ejemplo, ésta se ha obtenido a partir de un fraccionamiento de la leche de vaca, y de un tratamiento enzimático adicional.

15 En una segunda forma de presentación, en concordancia con la presente invención, la mezcla de oligosacáridos, puede prepararse mediante la utilización de medios enzimáticos, de medios quimioenzimáticos y / o de medios químicos.

20 En una tercera forma de presentación, en concordancia con la presente invención, la mezcla, puede prepararse mediante la utilización de una levadura o fermento y / o mediante tecnologías de fermentación bacteriana. Así, por ejemplo, para esta finalidad, pueden utilizarse la levadura o fermento y / o la células bacterianas, las cuales expresan enzimas apropiadas, tales como las consistentes en las glicosidasas y / o las glicosiltransferasas, después de la modificación genética, o no.

25 La composición de la presente invención, se utiliza, de una forma preferible, para niños pequeños (bebés) o lactantes, los cuales hayan nacido de una forma prematura, y / o los cuales hayan experimentado una IUGR (retardo del crecimiento intra-uterino), para mujeres embarazadas las cuales sufran de una diabetes gestacional, y para niños, adolescentes, y adultos, los cuales sufran de una resistencia a la insulina y / o de diabetes del tipo II.

30 Descripción detallada de la invención

Tal y como éstos se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, los términos los cuales se presentan a citan abajo, a continuación, tienen los siguientes significados.

35 El término “niño”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un humano, el cual se encuentre entre las etapas del nacimiento y de la pubertad. Un adulto, es un humano, el cual es más viejo que un niño.

El término “niño pequeño”, “bebé”, o “lactante”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un niño pequeño el cual tenga una edad inferior a los 12 meses.

40 El término “niño pequeño, bebé o lactante, nacido a prematuramente” (o niño pequeño, bebé, o lactante, prematuro), tal y como éste se utiliza aquí, significa un niño pequeño, bebé o lactante, el cual haya nacido a por lo menos una edad gestacional de 37 semanas.

45 El término “bebé (o niño pequeño, o lactante) de bajo peso al nacer”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un bebé (o niño pequeño o lactante), el cual tenga un peso, nacido vivo, el cual sea inferior a los 2.500 g.

El término “niño joven”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un niño el cual tenga una edad comprendida entre un año y tres años.

50 El término “fórmula para niños pequeños (bebés) o lactantes”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un producto alimenticio, el cual está previsto para un uso nutricional particular, por parte de los niños pequeños (bebés) o lactantes, durante los primeros cuatro a seis meses de vida, y que satisfaga, por sí mismo, los requerimientos nutricionales para esta categoría de personas (Artículo 1.2 de la Directiva de la Comisión Europea 91 / 321 / ECC, de fecha 14 de Mayo de 1991, en fórmulas y fórmulas de seguimiento, para niños pequeños (bebés) o lactantes).

55 El término “fórmula para un niño pequeño, bebé, o lactante, nacido prematuramente”, tal y como éste se utiliza aquí, significa una fórmula para niños pequeños (bebés), o lactantes, prevista para un niño pequeño (bebé) o lactante que haya nacido prematuramente.

60 El término “fortificante de la leche humana” o “fortificante de la leche materna”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un suplemento utilizado para incrementar las calorías, las proteínas, los minerales y la vitaminas, en un leche materna administrada a niños pequeños (bebés) o lactantes, nacidos prematuramente con un bajo peso corporal al nacer.

65

- 5 El término “fórmula de seguimiento”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un producto alimenticio, el cual está previsto para un uso nutricional particular, por parte de niños pequeños (bebés) o lactantes, de más de cuatro meses de edad, y que constituye el elemento líquido principal, en la dieta progresivamente diversificada de esta categoría de personas.
- 10 El término “fórmula de inicio, para niños pequeños (bebés) o lactantes”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un producto alimenticio, el cual está previsto para un uso nutricional particular, por parte de niños pequeños (bebés) o lactantes, durante los cuatro primeros meses de vida.
- 15 El término “alimento para bebés”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un producto alimenticio previsto para su uso nutricional particular, por parte de niños pequeños (bebés) o lactantes, durante los primeros meses de vida.
- El término “composición de cereales para niños pequeños (bebés) o lactantes”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un producto alimenticio previsto para su uso nutricional particular, por parte de niños pequeños (bebés) o lactantes, durante los primeros meses de vida.
- 20 El término “leche para el crecimiento”, tal y como éste se utiliza aquí, significa una bebida a base de leche, adaptada para las necesidades nutricionales de los niños jóvenes.
- 25 El término “período de destete”, tal y como éste se utiliza aquí, significa el período de tiempo, durante el cual, la leche materna, o la fórmula para niños pequeños (bebés) o lactantes, se sustituye parcialmente o totalmente, por otro alimento, en la dieta de un niño pequeño (bebé) o lactante.
- El término “incrementar la sensibilidad a la insulina y / o reducir la resistencia a la insulina, tal y como éste se utiliza aquí, significa el soporte para incrementar la sensibilidad a la insulina y un soporte para disminuir la resistencia a la insulina.
- 30 El término “composición nutricional” o “composición nutritiva”, tal y como éste se utiliza aquí, significa una composición la cual nutre a un sujeto. Esta composición nutricional, de una forma usual, debe tomarse por vía oral, por vía gástrica, o por vía intravenosa, y ello incluye, de una forma usual, una fuente de lípidos o de grasa, y una fuente de proteínas.
- 35 El término “mezcla sintética”, tal y como éste se utiliza aquí, significa una mezcla obtenida mediante medios químicos y / o biológicos, y la cual puede ser químicamente idéntica a la mezcla de origen natural correspondiente a las leches de los mamíferos.
- El término “composición hipoalérgica”, tal y como éste se utiliza aquí, significa una composición, la cual es improbable que provoque reacciones alérgicas.
- 40 El término “probiótico”, tal y como éste se utiliza aquí, significa preparaciones de células microbianas, o componentes de celulares microbianas, o metabolitos de células microbianas, con un aspecto beneficioso sobre la salud o el bienestar del huésped. (véase, a dicho efecto, (Salminen S, Ouwehand A. Benno Y. et al. "Probiotics: how should they be defined", - Probióticos: Cómo deberían definirse éstos -, Trends Food Sci. Technol. 1999 : 10 107 - 10).
- 45 El término “oligosacárido”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un hidrato de carbono, el cual tenga un grado de polimerización (DP – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a degree of polymeration] -), el cual sea el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 2 a 20, inclusive, pero no incluyendo a la lactosa.
- 50 El término “oligosacárido neutro”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un oligosacárido, el no tenga carga, y que no tenga un residuo N-acetilo. Éste engloba a 2'-fucosil-lactosa (ó FL, - [de sus siglas en idioma inglés] -).
- 55 El término “oligosacárido sialilado”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un oligosacárido, el cual tiene un residuo de ácido siálico (tal como el ácido N-acetilneuramínico y / o el ácido N-glicolilneuramínico).
- El término “oligosacárido sialilado”, tal y como éste se utiliza aquí, significa un oligosacárido, el cual tiene por lo menos una hexasa, la cual porta un residuo N-acetilo. Éste engloba a la lacto-N-neotetraosa (LNnT) y a la lacto-N-tetraosa (LNT).
- 60 Todos los porcentajes, se refieren a peso, a menos de que se indique de otro modo.
- En un aspecto, la presente invención, proporciona una composición, la cual comprende:
- 65 por lo menos un LC – PUFA (ácido graso poliinsaturado, de cadena larga),
por lo menos un probiótico, y

una mezcla de oligosacáridos, conteniendo, la citada mezcla, por lo menos una de entre las Gal β 1,4GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc (lacto-N-neotetraosa ó LNnT) y Gal β 1,3GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc (lacto-N-tetraosa ó LNT), por lo menos un oligosacárido N-acetilado, seleccionado de entre el grupo el cual comprende a las GalNAc α 1,3Gal β 1,4Glc (= 3'GalNAc-lac = N-acetil-galactosaminil-lactosa), Gal β 1,6GalNAc α 1,3Gal β 1,4Glc (= 6'Gal-3GalNAc-lac = galactosil-N-acetil-galactosaminil-lactosa), por lo menos un oligosacárido sialilado seleccionado de entre el grupo el cual comprende a las NeuAc α 2,3Gal β 1,4Glc (= 3'-sialil-lactosa) y NeuAc α 2,6Gal β 1,4Glc (= 6'-sialil-lactosa), y por lo menos un oligosacárido neutro, seleccionado de entre el grupo consistente en las Gal β 1,6Gal (= β 1,6-digalactósido); Gal β 1,6Gal β 1,4Glc (= 6'Gal-lac); Gal β 1,6Gal β 1,6Glc; Gal β 1,3Gal β 1,3Glc; Gal β 1,3Gal β 1,4Glc (= 3'Gal-lac); Gal β 1,6Gal β 1,6Gal β 1,4Glc (= 6',6-diGal-lac); Gal β 1,6Gal β 1,3Gal β 1,4Glc (= 6',3-diGal-lac); Gal β 1,3Gal β 1,6Gal β 1,4Glc (= 3',6-diGal-lac); Gal β 1,3Gal β 1,3Gal β 1,4Glc (= 3',3-diGal-lac); Gal β 1,4Gal β 1,4Glc (= 4'Gal-lac) y Gal β 1,4Gal β 1,4Gal β 1,4Glc (=4',4-diGal-lac),

para su uso para incrementar la sensibilidad a la insulina y / o para reducir la resistencia a la insulina.

15 De una forma adicional, la composición, comprende, de una forma adicional, la Fuc α 1,2Gal β 1,4Glc (2'-fucosil-lactosa ó FL).

Así, de este modo, la mezcla de oligosacáridos, en concordancia con la presente invención, comprende por lo menos cuatro oligosacáridos, a saber, por lo menos uno de entre las LNnT y LNT, y por lo menos un oligosacárido N-acetilado, diferente de las LNnT y LNT, de una forma preferible, del modo en que éstos se han dado a conocer anteriormente, arriba, por lo menos un oligosacárido sialilado, de una forma preferible, del modo en que éste se han dado a conocer anteriormente, arriba, y por lo menos un oligosacárido neutro, de una forma preferible, del modo en el que éste se ha dado a conocer anteriormente, arriba.

25 La mezcla de oligosacáridos, comprende, de una forma adicional, 2'-fucosil-lactosa, de una forma usual, adicionalmente a un oligosacárido neutro, diferente.

En un segundo aspecto, la presente invención, se refiere a una composición, la cual comprende por lo menos un ácido graso poliinsaturado, de cadena larga, por lo menos un probiótico, y una mezcla de oligosacáridos, la cual comprende:

De un 5 % a un 95 %, en peso, de una forma preferible, de un 10 % a un 60 %, en peso, y de una forma más preferible, de un 20 % a un 40 %, en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos (LNnT), de un oligosacárido elegido de una entre la lacto-N-neotetraosa y la lacto-N-tetraosa (LNT).

De un 0,25 % a un 20 %, en peso, de una forma preferible, de un 0,3 % a un 10 %, en peso, de una forma más preferible, de un 0,3 % a un 5 %, en peso, y de una forma incluso todavía más preferible, aproximadamente un 0,5 %, en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de por lo menos un oligosacárido N-acetilado adicional diferente las LNnT (lacto-N-neotetraosa) y la LNT (lacto-N-tetraosa).

De un 0,5 % a un 30 %, en peso, de una forma preferible, de un 0,75 % a un 15 %, en peso, de una forma más preferible, de un 0,75 % a un 10 %, en peso, y de una forma incluso todavía más preferible, aproximadamente un 1 %, en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de por lo menos un oligosacárido sialilado adicional, y

De un 50 % a un 90 %, en peso, de una forma preferible, de un 20 % a un 80 %, en peso, de una forma más preferible, de un 10 % a un 50 %, en peso, y de una forma incluso todavía más preferible, aproximadamente un 50 %, en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de por lo menos un oligosacárido neutro,

50 para su uso en el incremento en la sensibilidad a la insulina y / o para reducir la resistencia a la insulina.

De una forma preferible, la composición, comprende, de una forma adicional, 2'-fucosil-lactosa (FL), siendo el factor de relación o cociente entre la (LNnT y / o la LNT) y la FL, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0,1 : 1 hasta 1,5 : 1, siendo éste, de una forma preferible, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales van desde 0,2 : 1, hasta 1 : 1.

En concordancia con una forma preferida de presentación, la mezcla de oligosacáridos, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van de un 0,5 % a un 70 %, de una forma preferible, en un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van de un 1 % a un 20 %, y de una forma incluso más preferible, en un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van de un 2 % a un 5 %, con respecto al peso total de la composición.

Los compuestos de oligosacáridos, se definen mediante sus estructuras, en donde, GalNAc es N-acetil galactosamina, GlcNAc es N-acetil glucosamina, Gal es galactosa, NeuAc es ácido N-acetil neuramínico, Glc es glucosa y Fuc es fucosa.

La mezcla de oligosacáridos de la composición en concordancia con la presente invención, puede ser la única fuente de oligosacáridos, en la composición.

5 El oligosacárido neutro, se elige, de una forma preferible, de entre los FOS y los GOS, de una forma preferible, de entre los GOS, tales como los que se han citado anteriormente, arriba.

10 El oligosacárido neutro de la composición en concordancia con la presente invención, puede prepararse como una mezcla, procediendo a comprar y a mezclar los componentes individuales. Así, por ejemplo, los galacto-oligosacáridos sintetizados, tales como los consistentes en las Gal β 1,6Gal, Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, Gal β 1,6Gal β 1,6Glc, Gal β 1,3Gal β 1,3Glc, Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, Gal β 1,6Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, Gal β 1,6Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, Gal β 1,3Gal β 1,6Gal β 1,4Glc, Gal β 1,3Gal β 1,3Gal β 1,4Glc, Gal β 1,4Gal β 1,4Glc y Gal β 1,4Gal β 1,4Gal β 1,4Glc y las mezclas de entre éstos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, bajo las marcas comerciales de Vivinal®, procedentes de la firma Friesland Campina, Países Bajos, y Elix'or®. Otros proveedores de oligosacáridos, son los siguientes: Dextra Laboratories, Sigma-Aldrich Chemie GmbH y Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. De una forma alternativa, pueden utilizarse glicosiltransferasas y / o glicosidasas específicas, tales como las galactosiltransferasas, y / o las fucosiltransferasas y / o las galactosidasas y / o las fucosidasas, para producir los galacto-oligosacáridos y / o los oligosacáridos fucosilados.

20 La fucosil-lactosa, es un oligosacárido fucosilado (es decir, esto significa el hecho de que, éste, es un oligosacárido el cual tiene un residuo de fucosa. Este oligosacárido fucosilado, puede aislarse mediante tecnologías de cromatografía, o bien, mediante técnicas de filtrado, a partir de una fuente natural, tal como la consistente en las leches animales. De una forma alternativa, éste puede producirse mediante medios biotecnológicos, con la utilización de fucosiltransferasas específicas y / o fucosidasa, bien ya mediante la utilización tecnologías de fermentación a base de enzimas (enzimas recombinantes o enzimas naturales), o mediante tecnologías de fermentación microbiana. En este último caso, los microbios, o bien pueden expresar sus enzimas y sustratos naturales, o bien, éstos pueden diseñarse para producir los respectivos sustratos y enzimas. Pueden utilizarse cultivos microbianos individuales y / o mezclas de cultivos. La formación del oligosacárido fucosilado, puede iniciarse mediante sustratos aceptores, partiendo de cualquier grado de polimerización (DP), a partir de DP = 1, en adelante. De una forma alternativa, los oligosacáridos fucosilados, pueden producirse por mediación de síntesis químicas, a partir de la lactosa y la fructosa libre. Los Oligosacáridos fucosilados, se encuentran también comercialmente disponibles en el mercado, de procedencia de Kyowa, Hakko, Kogyo de Japón.

35 En concordancia con la presente invención, el oligosacárido sialilado, puede seleccionarse de entre el grupo consistente en la 3'-sialil-lactosa y la 6'-sialil-lactosa. De una forma preferida, el oligosacárido sialilado, comprende ambas, la 3'-sialil-lactosa y la 6'-sialil-lactosa. En la presente forma de presentación, en concordancia con la invención, el factor de relación o cociente entre la 3'-sialil-lactosa y la 6'-sialil-lactosa es, de una forma preferible, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 5 : 1 y 1 : 2.

40 Las formas 3' y 6' de sialil-lactosa, pueden obtenerse mediante la adición, a la composición, de una fuente natural, tal como la consistente como una leche animal, o éstas pueden aislarse mediante técnicas de de cromatografía o mediante técnicas de filtrado, a partir de tal tipo de fuente natural. De una forma alternativa, éstas pueden producirse por medios biotecnológicos, mediante la utilización de sialiltransferasas o de sialidasas o neuromidasas, mediante una tecnología de base enzimática (de enzimas recombinantes o de enzimas naturales), mediante síntesis química, o mediante una tecnología de fermentación bacteriana. En este último caso, los microbios, o bien pueden expresar sus enzimas y sustratos naturales, o bien, éstos pueden diseñarse para producir los respectivos sustratos y enzimas. Pueden utilizarse, a dicho, efecto, bien ya sea cultivos microbianos individuales, o bien ya sea cultivos microbianos mixtos. La formación del sialil-oligosacárido, puede iniciarse mediante sustratos aceptores, a partir de cualquier grado de polimerización (DP), a partir de DP = 1, en adelante. De una forma alternativa, las sialil-lactosas, pueden producirse mediante síntesis química, a partir de la lactosa y el ácido N'-actilneuramínico libre (ácido sálico). Las sialil-lactosas, se concentran así mismo, también, comercialmente disponibles en el mercado, de procedencia de la firma Kyowa Hakko Kogyo, Japón.

55 Los oligosacáridos N-acetilados de la composición, en concordancia con la presente invención, pueden obtenerse mediante la adición, a la composición, de una fuente natural, tal como la consistente como una leche animal. De una forma alternativa, éstas pueden prepararse mediante la acción de una glucosaminasa y / o una galactosamidasa en N-acetil-glucosa y / o N-acetil galactosa. Igualmente para este propósito, pueden utilizarse N-acetil-galactosil transferasas y / o N-acetil-glicosil transferasas. Los oligosacáridos N-acetilados, pueden también producirse mediante el uso de una tecnología de fermentación, mediante el uso de las respectivas enzimas (enzimas recombinantes o enzimas naturales), y / o mediante una tecnología de fermentación bacteriana. En este último caso, los microbios, o bien pueden expresar sus enzimas y sustratos naturales, o bien, éstos pueden diseñarse para producir los respectivos sustratos y enzimas. Pueden utilizarse, a dicho, efecto, bien ya sea cultivos microbianos individuales, o bien ya sea cultivos microbianos mixtos. La formación de oligosacáridos N-acetilados, puede iniciarse mediante sustratos aceptores, a partir de cualquier grado de polimerización (DP), a partir de DP = 1, en adelante. Otra opción, es la consistente en la conversión de las ceto-hexosas (tal como, por ejemplo, la fructosa), bien ya sea libres, o bien ya sea unidas a un oligosacárido (tal como, por ejemplo, la lactulosa), en N-

acetilhexosamina o en un oligosacárido el cual contenga una N-acetilhexosamina, según se describe en Wrodnigg, T.M.; Stutz, A.E. (1999) Angew. Chem. Int. Ed. 38: 827 - 828.

Las LNnT y LNT, pueden sintetizarse mediante transferencia enzimática de unidades de sacáridos, procedentes de porciones donantes, a porcionesceptoras, mediante la utilización de glicosilhidrolasas y / o glicosiltransferasas, según se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense U S No. 5. 288. 637 y en la patente internacional WO 96 / 10 086. De una forma alternativa, la LNnT, puede prepararse mediante la conversión química de las ceto-hexosas (tales como, por ejemplo, la fructosa), bien ya sea libres, o bien ya sea unidas a un oligosacárido (tal como, por ejemplo, la lactulosa), en N-acetilhexosamina o en un oligosacárido el cual contenga una N-acetilhexosamina, según se describe en Wrodnigg, T.M.; Stutz, A.E. (1999) Angew. Chem. Int. Ed. 38: 827 - 828. La N-acetil-lactosamina producida de este modo, puede entonces transferirse a lactosa, como una porción aceptora.

La composición en concordancia con la presente invención, comprende, de una forma adicional, dos oligosacáridos (HMO), seleccionados de entre el grupo consistente en la lacto-N-neotetraosa (LNnT), la lacto-N-tetraosa (LNT), y la 2'-fucosil-lactosa (FL). De una forma preferible, los citados oligosacáridos, son la LNnT y la FL.

La capa bacteriana probiótica la cual se encuentra presente en la composición de la presente invención, puede seleccionarse de de entre cualquier cepa la cual satisfaga a la definición de un probiótico, y que tenga un tiempo de vida útil, para la composición en la cual se incorporará ésta. Así, por ejemplo, si la composición se incorpora en una fórmula para niños pequeños (bebés) o lactantes, se requiere el hecho consistente en que, la citada fórmula para niños pequeños (bebés) o lactantes, permanezca estable y efectiva durante un transcurso de tiempo de hasta 12 meses. La cepa bacteriana probiótica, de una forma preferible, es un *Lactobacillus* (lactobacilo) o un *bifidobacterium* (bifidobacteria).

Los ejemplos de las especies de *Bifidobacterium* preferidas, incluyen a las *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium infantis*. Las cepas particularmente preferidas, son la *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446, la cual se comercializa, entre otros por parte la firma Christian Hansen Company de Dinamarca, bajo el nombre comercial de Bb12, la *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999, la cual se comercializa por parte de la firma Morinaga Milk Industry Co. Ltd. de Japón, bajo el nombre comercial de BB536, la cepa de *Bifidobacterium breve*, comercializada por parte de la firma Danisco, bajo el nombre comercial de Bb-03, la cepa de *Bifidobacterium breve* comercializada por parte de la firma Morinaga, con el nombre comercial de M-16V, la cepa de *Bifidobacterium infantis* comercializada en el mercado, por parte de la firma Procter & Gamble Co. bajo el nombre comercial de Bifantis, y la cepa de *Bifidobacterium breve*, comercializada en el mercado, por parte de la firma Institut Rosell (Lallemand) bajo el nombre comercial de R0070.

Los ejemplos preferidos de las especies de *Lactobacillus*, son la *Lactobacillus rhamnosus*, la *Lactobacillus paracasei* y la *Lactobacillus reuteri*. Las cepas las cuales se prefieren de una forma particular, son la *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, la *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, y la *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116.

En concordancia con la presente invención, el probiótico, se elige de entre las cepas bacterianas prebióticas, siendo el probiótico en cuestión, de una forma preferible, un *Lactobacillus* o un *bifidobacterium* o un *Lactobacillus reuteri*, tratándose el probiótico, de una forma preferible, de un *Bifidobacterium lactis*.

El probiótico, puede encontrarse presente en la composición, en un amplio margen de porcentajes, con la condición de que, el probiótico, proporcione el efecto descrito. Sin embargo, no obstante, el probiótico, se encuentra presente, en la composición, en una cantidad de la cepa bacteriana probiótica, equivalente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde las 10e2 ufc hasta las 10e12 ucf (= unidad de formación de colonias), por cada gramo de la composición, siendo dicha cantidad de la cepa probiótica, de una forma más preferible, la correspondiente a un valor comprendido entre las 10e9 ufc hasta las 10e9 ufc, por cada gramo de la composición. La expresión, incluye las posibilidades de que, las bacterias, se encuentren vivas, inactivadas o muertas, o incluso presentes, como fragmentos tales como los consistentes en el DNA, los materiales de paredes celulares, los materiales intracelulares o los metabolitos bacterianos. En otras palabras, la cantidad de bacterias la cual contiene la composición, se expresa en términos de capacidad de formación de colonias de tal cantidad de bacterias, si la totalidad de las bacterias se encontrasen vivas, de una forma irrespectiva en cuanto al hecho de si éstas se encuentran de hecho vivas, inactivadas o muertas, fragmentadas o una mezcla de cualquiera o de la totalidad de estos estados.

La composición, contiene por lo menos un LC – PUFA (ácido graso poliinsaturado, de cadena larga), el cual, de una forma usual, es un LC – PUFA n-3 (ácido graso insaturado n-3) o un ácido graso insaturado n-6 (LC – PUFA n-6). El LC – PUFA n-3, puede ser un ácido graso n-3 C20 (es decir, de 20 átomos de carbono), o éste puede ser un ácido graso n-3 C22 (es decir, de 22 átomos de carbono). El LC – PUFA n-3 C20 ó C22, se encuentra presente, de una forma preferible, en una cantidad correspondiente a un porcentaje de por lo menos 1 %, en peso, de la totalidad de ácidos grasos, en la composición. De una forma preferible, el LC – PUFA n-3, es el ácido docosahexaénico (DHA, C22:6, n-3).

El LC – PUFA n-6, puede ser un ácido graso n-6 C20 (es decir, de 20 átomos de carbono), o éste puede ser un ácido graso n-6 C22 (es decir, de 22 átomos de carbono). El LC – PUFA n-6 C20 ó C22, se encuentra presente, de una forma preferible, en una cantidad correspondiente a un porcentaje de por lo menos 1 %, en peso, de la totalidad de ácidos grasos, en la composición. De una forma preferible, el LC – PUFA n-6, es el ácido araquidónico (ARA, C22:4, n-6). La fuente de LC – PUFA, puede ser, por ejemplo, la consistente en lípidos de huevos, en aceites de hongos, en aceite de pescado EPA inferior (EPA = ácido eicosapentaenóico o aceite de algas. El LC – PUFA de la composición en concordancia con la presente invención, puede proporcionarse en pequeñas cantidades de aceites, los cuales contengan unas altas cantidades de ácido araquidónico y del ácido docohexaenóico preformado, tales como los consistentes en los aceites de pescado o en los aceites microbianos.

La composición en concordancia con la presente invención, de una forma preferible, es un composición nutritiva, siendo ésta, de una forma más preferible, un composición sintética nutritiva. En este caso, ésta puede ser una fórmula para niños pequeños (bebés) o lactantes nacidos prematuramente, un fortificante de la leche materna, una fórmula iniciadora para niños pequeños (bebés) o lactantes, una fórmula de seguimiento, una fórmula de un producto alimenticio para bebés, una fórmula de cereales para niños pequeños (bebés), una leche para el crecimiento, un producto alimenticio médico para la nutrición clínica, un yogurt, una sopa, un producto a base de leche, un producto alimenticio congelado, una barra, un cereal para el desayuno, un producto alimenticio enlatado, un producto alimenticio para animales de compañía o domésticos, o un suplemento alimenticio (incluyendo un suplemento para niños pequeños (bebés) o lactantes, nacidos prematuramente), de una forma típica, para utilizarse durante un estancia en el hospital y / o para utilizarse después de la salida del hospital. Un suplemento alimenticio, puede ser para un niño pequeño (bebé) o lactante nacido prematuramente, o para un niño pequeño (bebé) o lactante el cual haya experimentado un IUGR (retardo del crecimiento intra-uterino) , o un niño, o una mujer embarazada, o un adulto.

La citada composición, de una forma preferible, es un producto para una alimentación de un prematuro, tal como un niño pequeño (bebé) o lactante nacido prematuramente, un fortificante de la leche materna, un suplemento para un niño pequeño (bebé) o lactante prematuro. Según una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, la composición, de una forma preferible, una fórmula para niños pequeños (bebés) o lactantes prematuros, un fortificante la leche materna, o un suplemento alimenticio. La composición en concordancia con la presente invención, puede también consistir en productos para niños o adultos, tales como los consistentes en un yogurt o en un producto alimenticio médico, así como un producto alimenticio para animales de compañía o domésticos.

En concordancia con una forma particularmente preferida de presentación, la composición en concordancia con la presente invención, es para su uso en niños pequeños (bebés) o lactantes, los cuales nacieron de una forma prematura y / los cuales experimentaron un IUGR (retardo del crecimiento intra-uterino), en mujeres embarazadas las cuales estaban sufriendo de una diabetes gestacional, y en niños, adolescentes, y adultos, los cuales sufran de una resistencia a la insulina y / o de una diabetes del tipo II.

La composición en concordancia con la presente invención, puede utilizarse antes y / o durante y / o después de un período de destete, y / o durante la infancia o niñez, durante la adolescencia, durante el embarazo, y / o durante la edad adulta.

La presente invención, incluye así mismo, también, el uso de una composición en concordancia con la invención, tal como el consistente en un agente nutricional, sintético, para su uso para incrementar la sensibilidad a la insulina y / o para la reducción de la resistencia a la insulina.

Todos los usos los cuales se han indicado anteriormente, arriba, están previstos, de una forma particular, para niños pequeños (bebés) o lactantes, los cuales hayan nacido prematuramente y / o los cuales hayan experimentado un retardo del crecimiento intra-uterino (IUGR), para mujeres embarazadas las cuales estén sufriendo de una diabetes gestacional, y para niños, para adolescentes, y para adultos, los cuales estén sufriendo de una resistencia a la insulina y / o de una diabetes del tipo II, en el caso de los humanos. Sin embargo, no obstante, estos usos, están también previstos, así mismo, para animales de compañía o domésticos. Las composiciones y usos en concordancia con la presente invención, son particularmente apropiados para niños pequeños (bebés) o lactantes, los cuales hayan nacido prematuramente y / o los cuales hayan experimentado un retardo del crecimiento intra-uterino (IUGR), para mujeres embarazadas las cuales estén sufriendo de una diabetes gestacional, y para niños, para adolescentes, y para adultos, los cuales estén sufriendo de una resistencia a la insulina y / o de una diabetes del tipo II.

Sin pretender ligarlo a ninguna teoría, los inventores creen que, la eficacia de la combinación de la mezcla de oligosacáridos, en la composición la cual se ha descrito anteriormente, arriba, en cuanto al hecho de incrementar la sensibilidad a la insulina y / o de reducir la resistencia a la insulina, puede ser el resultado de una combinación sinérgica de efectos moduladores de la inmunidad, desencadenados por la cepa bacteriana probiótica, y el LC – PUFA (ácido graso poliinsaturado de cadena larga), mediante su estimulación con la mezcla específica de oligosacáridos.

La mezcla de oligosacáridos, el ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC - PUFA), y la cepa bacteriana probiótica, pueden administrarse en la misma composición, o bien éstos pueden administrarse de una forma secuencial.

5 En el caso en el que, el destinatario de la composición, sea un niño pequeño (bebé) o lactante, la composición en cuestión, de una forma preferible, es una composición nutritiva, tal como por ejemplo, una composición nutritiva para su consumo en una forma líquida. Ésta puede ser una forma nutricional completa, tal como la consistente en una fórmula para niños pequeños (bebés) o lactantes (nacidos prematuramente), un suplemento alimenticio, una fortificante de la leche materna, una fórmula de seguimiento o mantenimiento, o una leche para el crecimiento. De
10 una forma alternativa, para el grupo de mamíferos jóvenes, la composición, puede ser un producto alimenticio para animales domésticos o de compañía.

La composición en concordancia con la presente invención, puede también contener, así mismo, una fuente de proteínas. El tipo de proteína en cuestión, según se cree, no es crítico para la presente invención, con la condición
15 de que se cumpla con los requerimientos mínimos en cuanto a lo referente al contenido de aminoácidos, y que se aseguren un crecimiento satisfactorio. Así, de este modo, pueden utilizarse las fuentes de proteína basados en el suero lácteo, en la caseína, y en las mezclas de éstos, así como las fuentes de proteína, a base de soja. En el caso en el que se encuentren concernidas las proteínas de suero lácteo, la fuente de proteína, puede basarse en suero lácteo ácido, o en suero lácteo dulce, o en mezclas de éstos, y ésta puede incluir alfa-lactoalbúmina, y beta-lactoglobulina, en cualesquiera proporciones deseados. Las proteínas, pueden encontrarse por lo menos
20 parcialmente hidrolizadas, con objeto de una mejora de la tolerancia oral a los alérgenos, de una forma especial, a los alérgenos a los alimentos. En el caso de la composición, se trata de una composición hipoalérgica.

La composición en concordancia con la presente invención, puede también contener una fuente de hidratos de carbono, de una forma adicional a la mezcla de oligosacáridos. Esto es particularmente preferible, en el caso en donde, la composición de la presente invención, es una fórmula para niños pequeños (bebés) o lactantes. En este caso, puede utilizarse cualquier fuente de hidratos de carbono, la cual se encuentre, de una forma conveniente, en las fórmulas para niños pequeños (bebés) o lactantes, tales como las consistentes en la lactosa, la sacarosa, la maltodextrina, el almidón y las mezclas de entre éstos, si bien, no obstante, la fuente preferida de los hidratos de carbono, es la lactosa. En cualquier caso, la mezcla de oligosacáridos, de una forma preferible, la fuente individual
25 de prebióticos, en la composición en concordancia con la presente invención.

La composición en concordancia con la presente invención, puede también contener, así mismo, una fuente de lípidos, adicionalmente al ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LC – PUFA). Este hecho es particularmente relevante, si la composición nutritiva de la presente invención, es una fórmula para niños pequeños (bebés) o lactantes. En este caso, la fuente de lípidos, puede ser cualquier lípido a grasa, la cual sea apropiada para su uso en fórmulas para niños pequeños (bebés) o lactantes. De una forma preferible, las fuentes de grasa, incluye al aceite de palma con un alto contenido oleico, al aceite de girasol, con un alto contenido oleico, al aceite de cártamo, con un alto contenido oleico. Pueden también utilizarse los ácidos grasos esenciales, consistentes en el ácido linoleico y el ácido α -linoléico. En la composición, la fuente de grasas (incluyendo los LC – PUFA (ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga), tales como los consistentes en el ARA y / o el DHA), tiene, de una forma preferible, un factor de relación o cociente del ácido graso n-6 con respecto al n-3, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. 1 : 2 hasta aprox. 10 : 1, siendo éste, de una forma preferible, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. 3 : 1 hasta aprox. 8 : 1.
35

La composición de la presente invención, puede también contener, así mismo, todas las vitaminas y minerales entendidas como siendo esenciales en la dieta diaria, y una cantidades nutricionalmente significativas. Se han establecido unos requerimientos mínimos, para ciertas vitaminas y minerales. Los ejemplos de minerales, de vitaminas y de otros nutrientes los cuales se encuentren opcionalmente presentes en la composición de la presente invención, incluyen a la vitamina A, a la vitamina B1, a la vitamina B2, a la vitamina B6, a la vitamina B12, a la vitamina E, a la vitamina K, a la vitamina C, a la vitamina D, al ácido fólico, al inositol, a la niacina, a la biotina, al ácido pantoténico, al la colina, al calcio, al fósforo, al yodo, al hierro, al magnesio, al cobre, al zinc, al manganeso, al cloro, al potasio, al sodio, al selenio, al cromo, al molibdeno, a la taurina, y a la L-carnitina. Los minerales, se añaden, de un modo usual, en forma de sal. La presencia de los minerales específicos y de otras vitaminas, así
40 como las cantidades de éstos, variarán en dependencia de la población para la cual estén éstos previstos. En caso necesario, la composición de la presente invención, puede contener emulsionantes y estabilizantes, tales como la soja, la lecitina, los ésteres del ácido cítrico de mono- y di-glicéridos, y por el estilo.
45

La composición de la presente invención, puede también contener, así mismo, otras sustancias las cuales pueden tener unos efectos beneficiosos, tales como las consistentes en la lactoferrina, los nucleótidos, los nucleósidos, los gangliósidos, las poliamidas, y por el estilo.

La preparación de la composición en concordancia con la presente invención, se describirá ahora, a continuación, por mediación de un ejemplo.

65 La fórmula en cuestión, puede prepararse de cualquier forma la cual sea apropiada. Así, por ejemplo, ésta puede prepararse procediendo a mezclar, conjuntamente, una fuente de proteínas, una fuente de hidratos de carbono

(diferente de la mezcla de oligosacáridos), y una fuente de grasas, incluyendo a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC – PUFA), en unas proporciones las cuales sean apropiadas. En el caso en el que se utilicen los emulsionantes, éstos pueden encontrarse incluidos en este punto. En este punto, pueden añadirse las vitaminas y los minerales, pero, de una forma usual, éstos se añaden ulteriormente, con objeto de evitar una degradación térmica de éstos. Pueden añadirse y disolverse vitaminas lipofílicas, emulsionantes, y por el estilo, en la fuente de grasas, previamente a proceder al proceso de mezclado. Puede entonces procederse a añadir y disolver agua, a la mezcla de la composición, tratándose ésta, de una forma preferible, de agua la cual ha sido sometida a una osmosis inversa, con objeto de formar una mezcla líquida. La temperatura del agua, de una forma conveniente, será la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes los cuales se encuentran situados entre los aprox. 50 °C y los aprox. 80 °C, con objeto de ayudar a la dispersión de los ingredientes. Pueden utilizarse los licuefactores los cuales se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, con objeto de formar una mezcla líquida. La mezcla de oligosacáridos, se añadirá, a la mezcla, en esta etapa, en el caso en el que, la mezcla final, debe tener una forma de líquido. En el caso en el que, el producto final, deba ser una materia en polvo, entonces, los oligosacáridos, del mismo modo, podrán añadirse en esta etapa, en caso deseado. Se procede, a continuación, a homogeneizar la mezcla líquida, tal como, por ejemplo, mediante un proceso de dos etapas.

La mezcla líquida, puede entonces tratarse térmicamente, con objeto de reducir las cargas bacterianas, proceso éste el cual se lleva a cabo procediendo a calentar la mezcla líquida, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales se encuentran situados entre los aprox. 80 °C y los aprox. 150 °C, durante un transcurso de tiempo comprendido entre los aprox. 5 segundos y los aprox. 5 minutos, por ejemplo. Este proceso de calentamiento, se lleva a cabo por mediación de inyección de vapor, por mediación de una autoclave, o por mediación de un intercambiador de calor, tal como, por ejemplo, un intercambiador de calor de placas.

A continuación, puede procederse a enfriar la mezcla líquida, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales se encuentran situados entre los aprox. 60 °C y los aprox. 85 °C, por ejemplo, mediante un proceso de enfriamiento por evaporación instantánea (proceso de enfriamiento “flash”). Puede procederse, a continuación, a homogeneizar de nuevo la mezcla líquida, tal como por ejemplo, en dos etapas, a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales se encuentran situados entre los aprox. 10 MPa y los aprox. 30 MPa, en la primera etapa 80 °C, y a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales se encuentran situados entre los aprox. 2 MPa y los aprox. 10 MPa, en la segunda etapa. Puede procederse, a continuación, a enfriar adicionalmente la mezcla homogeneizada, con objeto de añadir los componentes sensibles al calor, tales como los componentes consistentes en las vitaminas y los minerales. El valor pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada, se ajustan, en este punto, de una forma conveniente.

La mezcla homogeneizada en cuestión, se transfiere, a continuación, a un aparato de secado apropiado, tal como un aparato consistente en un secador por proyección pulverizada (spray), o un secador por congelación (liofilizador), y ésta se convierte en una materia en polvo. La materia en polvo en cuestión, tiene un contenido de humedad correspondiente a un valor de aprox. un 5 %, en peso. La mezcla de oligosacáridos, puede añadirse en esta etapa, procediendo a un mezclado en seco, conjuntamente con la cepa o las cepas bacteriana(s) probiótica(s), o procediendo a mezclarlas, mediante batido, para su conversión en una forma de jarabe, de cristales, conjuntamente con la cepa o las cepas bacteriana(s) probiótica(s), y procediendo a su secado por proyección pulverizada (spray), o mediante secado por congelación (liofilización).

En el caso en el que se prefiera una composición líquida, la mezcla homogeneizada en cuestión, puede estabilizarse y, a continuación, ésta puede cargarse, de una forma aséptica, en recipientes de contención, o bien, ésta puede cargarse, en primer lugar, en los recipientes contenedores y, a continuación, proceder a su esterilización mediante vapor (proceso de “retortado”).

En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, la composición de la invención, puede suplementarse, en una cantidad suficiente como para lograr el efecto deseado, en un individuo. Esta forma de presentación, de una forma usual, es más apropiado, para los niños pequeños (bebés) o lactantes LBW (es decir con un bajo peso al nacer), o para los niños pequeños (bebés) o lactantes IUGR (es decir, que hayan sufrido un retardo del crecimiento intra-uterino)

La cantidad de oligosacáridos, de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC – PUFA) y de la cepa bacteriana probiótica a ser incluida en el suplemento, se seleccionará en concordancia con la forma mediante la cual se administrará el suplemento.

El suplemento en cuestión, puede ser en forma de una materia en polvo, de tabletas, de cápsulas, de pastillas, o de un líquido, por ejemplo. El suplemento, puede contener, de una forma adicional, hidrocoloides protectores (tales como los consistentes en gomas, en proteínas, en los almidones modificados), en los ligantes, en los agentes de formación de películas o films, en los agentes / materiales de encapsulación, en los materiales de pared / envoltura, en los compuestos de matriz, en las capas de recubrimiento, en los emulsionantes, en los agentes activos de superficie (tensioactivos), en los agentes solubilizantes (tales como los consistentes en los aceites, las grasas, las ceras, las lecitinas, etc.), en los materiales absorbentes, en los portadores o soportes, en las cargas (de relleno), en

los co-compuestos, en los agentes dispersantes, en los agentes humectantes, en los adyuvantes o auxiliares de procesado (disolventes), en los agentes de fluidificación, en los agentes enmascarantes de los sabores, en los agentes de gelificación y en los agentes de formación de geles. El suplemento, puede también contener, así mismo, aditivos y adyuvantes o auxiliares farmacéuticos del tipo convencional, excipientes y diluyentes, incluyendo, si bien no de una forma limitativa en cuento a éstos, al agua, a la gelatina de cualquier origen, a las gomas vegetales, a los sulfonatos de lingnina, al talco, a los azúcares, al almidón, a la goma arábica, a los aceites vegetales, a los polialquilen glicoles, a los agentes saborizantes, a los conservantes, a los solubilizantes, a los agentes emulsionantes, a los tampones, a los lubricantes, a los colorantes, a los agentes humectantes, a las cargas (de relleno), y por el estilo.

El suplemento en cuestión, puede añadirse a un producto el cual sea aceptable para el consumidor (el cual es un ser humano o un animal), tal como el consistente en un portador o soporte, el cual sea susceptible de poderse ingerir, respectivamente. Los ejemplos de tales tipos de portadores o soportes, son los consistentes en una composición farmacéutica, en una composición de productos alimenticios, o en una composición para animales de compañía o domésticos. Los ejemplos no limitativos para tales tipos de composiciones, son los consistentes en la leche, en el yogur, en la cuajada o en el requesón, en el queso, en las leches fermentadas, en los productos fermentados a base de leche, en los productos a base de cereales fermentados, en las materias en polvo base de leche, en la leche humana, en una fórmula para niños prematuros, en una fórmula para niños pequeños (bebés) o lactantes, en un suplemento oral, y en un producto alimenticio para una alimentación por tubo o sonda.

De una forma adicional, el suplemento en cuestión, puede contener un portador o soporte orgánico o inorgánico, el cual sea apropiado para una administración enteral o para una administración parenteral, la cuales sean apropiadas, así como también las vitaminas, los elementos de trazas minerales (oligoelementos), y otros micronutrientes, en concordancia con las recomendaciones de las instituciones gubernamentales, tales como las consistentes en las USRDA (Diets diarias recomendadas en los estados Unidos de América – [USRDA, de sus siglas en idioma inglés, United States Recommended Daily Allowances] -).

Las ventajas, la naturaleza, y varios rasgos distintivos o características de la presente invención, aparecerán de una forma más completa, a raíz de la consideración del experimento ilustrativo, el cual se describirá ahora, de una forma detallada, conjuntamente con los dibujos de acompañamiento. En los dibujos:

La Fig. 1, es un diagrama, para ilustrar el protocolo de los experimentos.

La Fig. 2, es un gráfico de barras, en el cual se representan, de una forma esquemática, los resultados de los experimentos, en términos de insulina (ng / ml) en la sangre, en el día postnatal (PND), 26, (PND – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a postnatal day] -).

La Fig. 3, es un gráfico de barras, en el cual se representan, de una forma esquemática, los resultados de los experimentos, en términos de glucosa (ng / ml) en la sangre, en el día postnatal 26.

La figura 4, es un gráfico de barras, en cual se representa, de una forma esquemática, el factor de relación glucosa / insulina, en la sangre, en el día postnatal 26. La Fig. 4, usa los resultados de la Fig. 2 y de la Fig. 3.

Ejemplo

Los experimentos, se llevaron a cabo con respecto al efecto de la suplementación de una mezcla de oligosacáridos, la cual es una mezcla de oligosacáridos de la leche de vaca (CMOS – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a mixture of cow milk oligosaccharides] -), enriquecida con galacto-oligosacáridos (permeato de suero lácteo delactosado, desmineralizado o DDWP, (DDWP, de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a demineralized, delactosed whey permeate), y 2'-fucosil-lactosa (FL) y lacto N-neotetraosa (LNnT), añadiéndose, dichos dos oligosacáridos, a la mezcla de DDWP, bien ya sea solos (en dos ejemplos comparativos), o bien ya sea en combinación (en concordancia con la presente invención), LC – PUFA (ácido araquidónico – ARA – y ácido docosahexaenóico -DHA-), y *Bifidobacterium lactis* (BL), en crías de ratas.

1. Metodología

Protocolo Experimental

Los experimentos, se llevaron a cabo de acuerdo con los principios de Swiss Animal Protection Law (Ley Suiza sobre la Protección Animal) y éstos fueron aprobados por parte de la Office Vétérinaire Cantonal (Oficina Cantonal Veterinaria) (Lausana, Suiza, con el número de autorización 2028). Las ratas reproductoras macho, y las ratas hembras vírgenes, de la raza Long-Evans Hooded, se adquirieron, en el mercado, de procedencia de la firma Janvier (Francia), las cuales llegaron a la instalación de cuidados de animales, dos semanas antes de proceder al apareamiento.

Las hembras embarazadas, recibieron alimentos (Kiba 2437) y agua, *ad libidum*, y éstas se alojaron, a una temperatura y a una humedad constantes, y se mantuvieron a un ciclo de luz / oscuridad de 12 : 12. Las condiciones de alojamiento, se mantuvieron durante la duración total del protocolo. En el día postnatal = (PND) 2, después del nacimiento (B – [de sus siglas e idioma inglés, birth] -), se procedió a retirar las paredes de contención de sus jaulas de maternidad, y, al mismo tiempo, se procedió a determinar su sexo. Se procedió a asignar una camada estandarizada de 8 cachorros machos, para la crianza, después de haberlos, de una forma aleatoria, por peso corporal. Las camadas y sus cachorros, se asignaron a una o dos condiciones o razones interpretativas: 1) grupos de derivación maternal, expuestos a un período de tiempo de 180 minutos de separación materna, en el día postnatal 2 (PND 2), hasta el día postnatal 14 (PND 14), (MS), ó 2) controles no manipulados (NS). (MS = separación maternal – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a maternal separation] -). (NS = no separados - [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a no separation] -).

Se procedió al destete (W – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a weaning] -), de las camadas MS, en día postnatal 14 (PND 15). Éstas se clasificaron, de una forma aleatoria, por peso, y los cachorros lactantes, se distribuyeron en grupos de 16 animales, los cuales se alimentaron hasta el día postnatal 26 (PND 26), mediante, bien ya sea una dieta de control, (AIN 93 G modificado, grupo MS de control – [grupo MS-Cont.] -), o bien ya sea una dieta similar, adaptada para contener LC – PUFA, *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 (BL) y oligosacáridos (DDWP, LNnT y / o 2-FL). Los animales MS (grupo MS-Cont), se alojaron en grupos de 8 cachorros, hasta el día postnatal 21 (PND21), con objeto de reducir la carga estresante del destete prematuro, y a continuación, éstos se alojaron individualmente, hasta el final del experimento. Se procedió al destete de los animales procedentes del grupo NS, para iniciarlos en la dieta de control (grupo NS-Cont) en día postnatal 21 (PND 21), y éstos se alojaron individualmente, hasta el final del experimento.

Se procedió a sacrificar (†) a los animales, en el día postnatal 26 (PND 26), mediante un desangrado exhaustivo, bajo una anestesia de isoflurano. Se extrajeron muestras de sangre, en la aorta dorsal, en tubos de EDTA, para realizar posteriormente análisis de los niveles de insulina y de sangre.

2. Tratamiento y dietas

Los siguientes ingredientes funcionales utilizados para la sonda gástrica y la composición dietética experimentales, comprendían un ingrediente consistente en el permeato de suero lácteo, delactosado, desmineralizado (DDWP), a un porcentaje del 98,8 % de materia seca, composición ésta, la cual se describe, en mayor detalle, en la Tabla 1, la cual se facilita abajo, a continuación.

Tabla 1: Composición de una mezcla de permeato de suero lácteo, delactosado, desmineralizado (DDWP)

% de material seca	
Lactosa	33,4
Oligosacáridos totales	25,51
Glucosa	9,06
Galactosa	8,13
Proteína	4,03
Ceniza	11,43
Desconocido	8,44

El permeato de suero lácteo delactosado, desmineralizado (DDWP), se obtiene, de una forma típica, en concordancia con las revelaciones de las patentes internacionales WO 2007 / 101 675 ó WO 2007 / 090 894, y ésta contiene, de una forma usual, una mezcla de correspondiente a un porcentaje de aprox. un 30 %, en peso, de GalNAc α 1,3Gal β 1,4Glc y Gal β 1,6GalNAc α 1,3Gal β 1,4Glc ; un porcentaje del 50 %, en peso, de Gal β 1,6Gal β 1,4Glc y Gal β 1,3Gal β 1,4Glc ; un porcentaje del 20 %, en peso, de NeuAca2,3Gal β 1,4Glc y NeuAca2,6Gal β 1,4Glc.

Los animales, se alimentaron, desde el momento de destete, hasta el final de experimento, mediante dietas semisintéticas, nutricionalmente adaptadas (AIN 93 G modificado), composición ésta, la cual se exhibe en las Tablas 2 y 3, la cuales se facilitan abajo, a continuación.

Tabla 2: Recetas dietéticas (para una dieta de 100 g)

	Control	PUFA- BL-DDWP	PUFA-BL- DDWP-FL	PUFA-BL- DDWP-FL-LNNT
Caseinato de K (g)	20,00	20,00	20,00	20,00
Almidón de maíz (g)	33,95	33,95	33,95	33,95
Maltodextrina (g)	20,00	13,69	13,85	14,05
Sacarosa (g)	10,00	10,00	10,00	10,00

(continuado)

	Lactosa (g)	2,82	-	0,28	0,56
	Glucosa (g)	0,55	-	0,06	0,11
5	Galactosa (g)	0,63	-	0,06	0,12
	DDWP (g) ¹	-	9,94	8,95	7,95
	LNnT (g) ²	-	-	-	0,41
	FL(g) ³	-	-	0,43	0,43
10	Mezcla de grasas (g)(véase abajo para la composición)	7,00	7,00	7,00	7,00
	Mezcla de minerales (AIN-93-G) (g)	3,50	3,50	3,50	3,50
	Mezcla de vitaminas (AIN-93-VX) (g)	1,00	1,00	1,00	1,00
15	L-Cisteína (g)	0,30	0,30	0,30	0,30
	Hidrogenotartrato de colina DAB 10 (g)	0,25	0,25	0,25	0,25
	<i>B. lactis</i> en polvo (BL) (5,40E + 10 cfu / g) 4	-	0,37	0,37	0,37
20	Total (g)	100,00	100,00	100,00	100,00

25 ¹ DDWP (permeato de suero lácteo delactosado, desmineralizado); ² LNNT = *Lacto-N-neoTetraosa*;
³ FL = 2-*Fucosil-Lactosa*; ⁴ *B. lactis* = BL = *B. lactis* CNCM I-3446, secado mediante proyección pulverizada (spray)

Tabla 3: Mezcla de grasas (g / 100 g de mezcla de grasas)

	Control	PUFA-BL- DDWP	PUFA -BL- DDWP-FL	PUFA-BL- FL-LNNT
30	Aceite de soja	21,80	21,90	21,90
	Manteca de cacao	37,34	27,41	27,41
	Aceite de maíz	40,86	40,10	40,10
35	ARASCO (PUFA)	-	5,15	5,15
	DHASCO (PUFA)	-	5,44	5,44

40 Se procedió a equilibrar el perfil de ácidos grasos de las cuatro dietas, con objeto de proporcionar un factor de relación similar de los ácidos grasos poliinsaturados n-6 / n-3, y una proporción similar de los ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados. Así de este modo, la composición de los ácidos grasos, para las cuatro dietas, era aprox. el mismo, en términos del perfil de ácidos grasos.

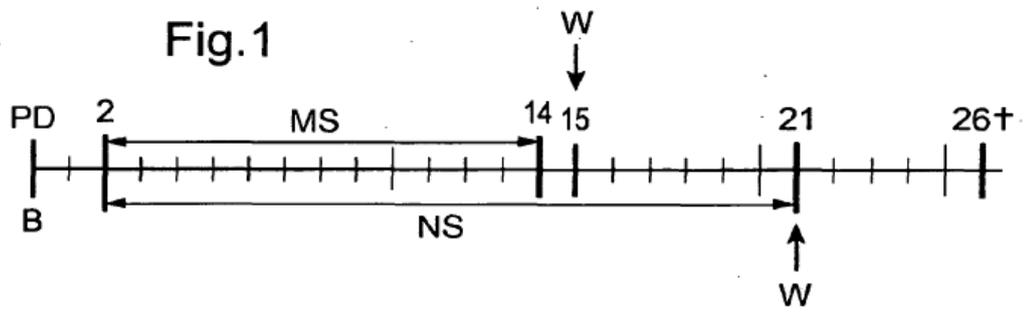
45 Los animales, se sacrificaron en el día postnatal PND 26.

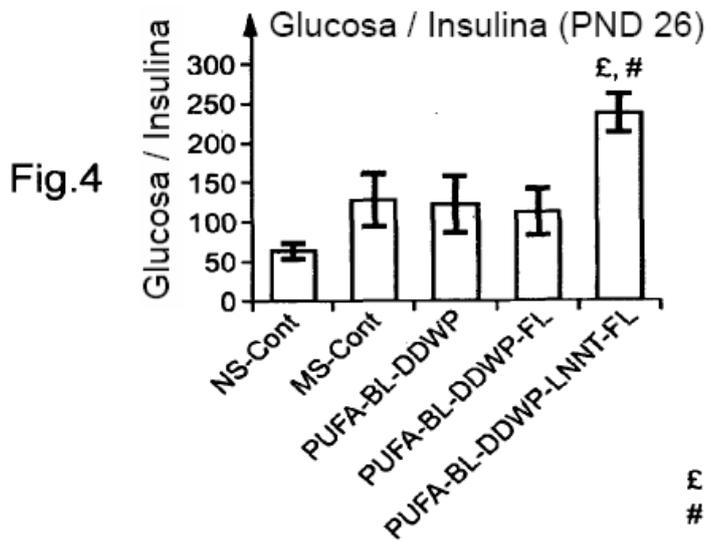
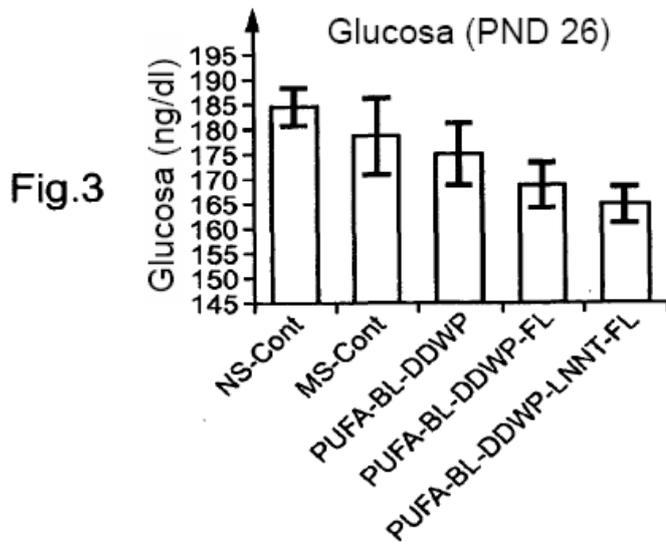
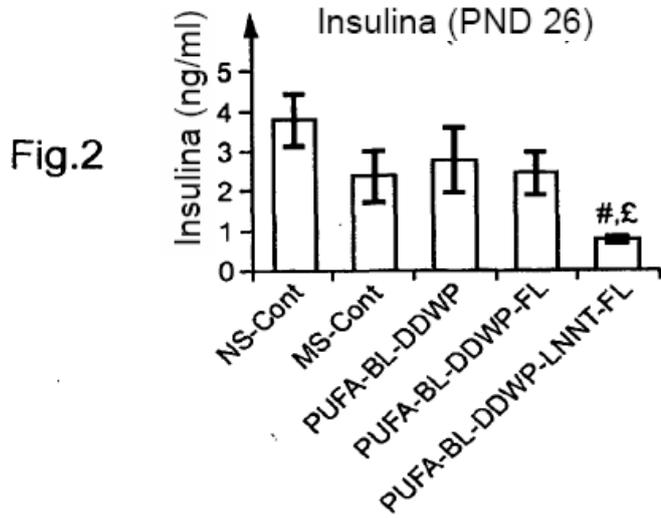
50 A raíz de los resultados expuestos en las figuras 2, 3 y 4, se evidencia el hecho de que, únicamente la composición PUFA – BL – DDWP – LNnT - FL, en concordancia con la presente invención, exhiben unos contenidos de insulina en sangre y de glucosa en sangre, los cuales son significativamente inferiores, así como un factor de relación o cociente glucosa / insulina, significativamente mayor, lo cual indica una sensibilidad a la glucosa incrementada y / o una resistencia a la insulina reducida.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición, la cual comprende por lo menos un LC – PUFA (ácido graso poliinsaturado, de cadena larga), y por lo menos un probiótico y una mezcla de oligosacáridos, conteniendo, la citada mezcla, por lo menos una de entre las Gal β 1,4GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc (ó lacto-N-neotetraosa ó LNnT) y Gal β 1,3GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc (ó lacto-N-tetraosa ó LNT), por lo menos un oligosacárido N-acetilado, diferente de LNnT y de LNT, por lo menos un oligosacárido sialilado, y por lo menos un oligosacárido neutro, para su uso para incrementar la sensibilidad a la insulina y / o para reducir la resistencia a la insulina.
- 10 2.- Una composición, según la reivindicación 1, la cual comprende, de una forma adicional, Fuc α 1,2Gal β 1,4Glc (2'-fucosil-lactosa ó FL).
- 15 3.- Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la citada mezcla de oligosacáridos, contiene por lo menos una de entre las Gal β 1,4GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc (ó lacto-N-neotetraosa ó LNnT) y Gal β 1,3GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc (ó lacto-N-tetraosa ó LNT), por lo menos un oligosacárido N-acetilado, seleccionado de entre el grupo el cual comprende a las GalNAc α 1,3Gal β 1,4Glc (= 3'GalNAc-lac = N-acetil-galactosaminil-lactosa), Gal β 1,4GlcNAc β 1,3Gal β 1,4Glc, Gal β 1,3GlcNA β 1,3Gal β 1,4Glc y Gal β 1,6GalNAc α 1,3Gal β 1,4Glc (= 6'Gal-3GalNAc-lac = galactosil-N-acetil-galactosaminil-lactosa), y por lo menos un oligosacárido sialilado seleccionado de entre el grupo el cual comprende a las NeuAc α 2,3Gal β 1,4Glc (= 3'-sialil-lactosa) y NeuAc α 2,6Gal β 1,4Glc (= 6'-sialil-lactosa), y por lo menos un oligosacárido neutro, seleccionado de entre el grupo consistente en las Gal β 1,6Gal (= β 1,6-digalactósido); Gal β 1,6Gal β 1,4Glc (= 6'Gal-lac); Gal β 1,6Gal β 1,6Gal β 1,4Glc; Gal β 1,3Gal β 1,3Gal β 1,4Glc; Gal β 1,3Gal β 1,4Glc (= 3'Gal-lac); Gal β 1,6Gal β 1,6Gal β 1,4Glc (= 6',6-diGal-lac); Gal β 1,6Gal β 1,3Gal β 1,4Glc (= 6',3-diGal-lac); Gal β 1,3Gal β 1,6Gal β 1,4Glc (= 3',6-diGal-lac); Gal β 1,3Gal β 1,3Gal β 1,4Glc (= 3',3-diGal-lac); Gal β 1,4Gal β 1,4Glc (= 4'Gal-lac) y Gal β 1,4Gal β 1,4Gal β 1,4Glc (=4',4-diGal-lac).
- 20 4.- Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la mezcla de oligosacáridos, comprende:
- 30 De un 5 % a un 95 %, en peso, de una forma preferible, de un 10 % a un 60 %, en peso, y de una forma más preferible, de un 20 % a un 40 %, en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos (LNnT), de un oligosacárido elegido de una entre la lacto-N-neotetraosa y la lacto-N-tetraosa (LNT).
- 35 De un 0,25 % a un 20 %, en peso, de una forma preferible, de un 0,3 % a un 10 %, en peso, de una forma más preferible, de un 0,3 % a un 5 %, en peso, y de una forma incluso todavía más preferible, aproximadamente un 0,5 %, en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de por lo menos un oligosacárido N-acetilado adicional diferente las LNnT (lacto-N-neotetraosa) y la LNT (lacto-N-tetraosa).
- 40 De un 0,5 % a un 30 %, en peso, de una forma preferible, de un 0,75 % a un 15 %, en peso, de una forma más preferible, de un 0,75 % a un 10 %, en peso, y de una forma incluso todavía más preferible, aproximadamente un 1 %, en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de por lo menos un oligosacárido sialilado adicional, y
- 45 De un 50 % a un 90 %, en peso, de una forma preferible, de un 20 % a un 80 %, en peso, de una forma más preferible, de un 10 % a un 50 %, en peso, y de una forma incluso todavía más preferible, aproximadamente un 50 %, en peso, con respecto al peso total de la mezcla de oligosacáridos, de por lo menos un oligosacárido neutro.
- 50 5.- Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la composición, comprende, de una forma adicional, 2'fucosil-lactosa (FL), siendo el factor de relación o cociente entre la (LNnT y / o la LNT) y la FL, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0,1 : 1 hasta 1,5 : 1, siendo éste, de una forma preferible, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales van desde 0,2 : 1, hasta 1 : 1.
- 55 6.- Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la mezcla de oligosacáridos, se encuentra presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van de un 0,5 % a un 70 %, de una forma preferible, en un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van de un 1 % a un 20%, y de una forma incluso más preferible, en un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van de un 2 % a un 5 %, con respecto al peso total de la composición.
- 60 7.- Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, el ácido graso poliinsaturado, de cadena larga (LC – PUFA), se elige de entre el ácido araquidónico (ARA) y el ácido docohexaenónico, siendo el LC – PUFA, de una forma preferible, un a mezcla de ARA y de DHA.

- 8.- Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, el probiótico, se elige de entre cepas bacterianas prebióticas, consistiendo el probiótico, de una forma preferible, un lactobacillus o un bifidobacterium, consistiendo el probiótico, de una forma preferible, el *Bifidocaterium lactis*.
- 5 9.- Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, el oligosacárido sialilado, se selecciona de entre el grupo el cual comprende a la 3'-sialil-lactosa y la 6'-sialil-lactosa, y comprendiendo, de una forma preferible, el oligosacárido sialilado, a ambos, la 3'-sialil-lactosa y la 6'-sialil-lactosa, situándose, el factor de relación o cociente, entre la 3'-sialil-lactosa y la 6'-sialil-lactosa, en un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 5 : 1 hasta 1 : 2.
- 10 10.- Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, el oligosacárido neutro, se elige de entre los fructooligosacáridos (FOS) y / o los galactooligosacáridos (GOS), siendo éste, de una forma preferible, un galactooligosacárido (GOS).
- 15 11.- Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la citada fórmula, es una fórmula para niños pequeños (bebés) o lactantes nacidos prematuramente, un fortificante de la leche materna, una fórmula iniciadora para niños pequeños (bebés) o lactantes, una fórmula de seguimiento, una fórmula de un producto alimenticio para bebés, una fórmula de cereales para niños pequeños (bebés), una leche para el crecimiento, un producto alimenticio médico para la nutrición clínica, un yogurt, una sopa, un producto a base de leche, un producto alimenticio congelado, una barra, un cereal para el desayuno, un producto alimenticio enlatado, un producto alimenticio para animales de compañía o domésticos, o un suplemento alimenticio.
- 20 12.- Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la citada composición, es una fórmula para niños nacidos prematuramente, un fortificante de la leche materna, o un suplemento.
- 25 13.- Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en niños pequeños (bebés) o lactantes, los cuales hayan nacido prematuramente, y / o los cuales hayan experimentado un IUGR (retardo del crecimiento intra-uterino), en mujeres embarazadas que sufran de una diabetes gestacional, y en niños, adolescentes y adultos, los cuales sufran de resistencia a la insulina y / o de diabetes del tipo II.





£ Diferente de NST - Cont
 # Diferente de NST - Cont