(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 564 507**

(51) Int. CI.:

A23C 9/20 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2012 E 12703533 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2811845**

(54) Título: **Complemento materno para mejorar el sistema inmunitario de un lactante**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2016

(73) Titular/es:

N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL

(72) Inventor/es:

GARSSEN, JOHAN;
HOGENKAMP, ASTRID;
VAN ESCH, ELISABETH CATHARINA ADRIANA MARIA y
KNIPPELS, LEON MATTHIEU JOHANNES

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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 materno para mejorar el sistema inmunitario de un lactante

Campo de la invención

La presente invención se refiere de forma general a una composición administrada a una madre que está en periodo de lactancia para mejorar el sistema inmunitario y/o para prevenir un trastorno relacionado con el sistema inmunitario en el lactante.

Antecedentes de la invención

Durante las primeras semanas o meses de vida, diversos factores externos pueden afectar al crecimiento y al desarrollo del lactante. En particular, una investigación en curso está poniendo cada vez más de manifiesto que la dieta de la madre durante la lactancia puede afectar a la salud del lactante, tanto de forma inmediata como después durante toda su vida.

Por lo tanto, es deseable proporcionar complementos maternos que ayuden a la madre a proporcionar al lactante beneficios saludables, incluyendo beneficios relacionados con el sistema inmunitario, tales como una disminución en las reacciones alérgicas, incluyendo beneficios a largo plazo para el lactante después, durante toda su vida, cuando este deje de recibir la lactancia.

Sumario de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento hecho por los inventores de que un complemento materno con un oligosacárido no digerible mientras el lactante está recibiendo la leche materna tiene un efecto de programación beneficioso sobre la respuesta inmunitaria de la descendencia.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición materna para una hembra en periodo de lactancia postparto, composición que comprende un oligosacárido no digerible para mejorar el sistema inmunitario de un lactante que está siendo alimentado con lactancia natural por la madre. Esta composición puede usarse ventajosamente para mejorar el sistema inmunitario del lactante, en el que la composición es administrada a la madre del lactante durante el periodo de lactancia postparto, y el efecto ventajoso sobre el lactante puede observarse posteriormente en su vida, por ejemplo, durante la infancia y/o la adolescencia. La mejora en el sistema inmunitario puede incluir una mejora (por ejemplo, una disminución) en una reacción alérgica.

Por lo tanto, de acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un oligosacárido no digerible para su uso en la mejora del sistema inmunitario de un sujeto mamífero, en el que la composición es para su administración a una hembra en periodo de lactancia postparto que está alimentando con lactancia natural al sujeto mamífero.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de un oligosacárido no digerible para la preparación de una composición para mejorar el sistema inmunitario y/o para prevenir un trastorno relacionado con el sistema inmunitario en un sujeto mamífero, en el que la composición es para su administración a una hembra en periodo de lactancia y en postparto que está alimentando con lactancia natural al sujeto mamífero.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para mejorar y/o para prevenir un trastorno relacionado con el sistema inmunitario en un sujeto mamífero, método que comprende proporcionar o administrar una composición que comprende un oligosacárido no digerible a una hembra en periodo de lactancia y en postparto que está alimentando con lactancia natural al sujeto mamífero.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para proporcionar o administrar una composición que comprende un oligosacárido no digerible a una hembra en periodo de lactancia postparto que está alimentando con lactancia natural a un sujeto mamífero, en el que la composición mejora el sistema inmunitario y/o previene un trastorno relacionado con el sistema inmunitario en el sujeto mamífero.

Como será evidente a partir de la siguiente descripción, las formas de realización adecuadas de la presente invención proporcionan el uso de una composición que comprende un oligosacárido no digerible para prevenir una reacción alérgica en el sujeto mamífero. Los beneficios relacionados con la inmunidad tales como la prevención de una reacción alérgica pueden incluir beneficios a largo plazo, tales como la prevención de una reacción alérgica posteriormente en su vida cuando el lactante deje de recibir la lactancia.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra el cambio en el espesor de la oreja de ratones tras una exposición a ovoalbúmina (OVA) en una prueba de respuesta cutánea alérgica aguda según se describe en el

Ejemplo 1. Los ratones fueron expuestos intradérmicamente a 20 µg / 20 µl de OVA y se midió el hinchamiento de la oreja como resultado de la respuesta cutánea alérgica aguda después de una hora. Las cifras a lo largo del eje x representan el grupo de ratones (según se establece en la Tabla 1) basado en el tratamiento y en la dieta de la madre, y los valores a lo largo del eje y representan el cambio (µM) en el espesor de la oreja medido en la progenie (* P < 0,05, ** P < 0,01, **** P < 0,00001).

La Figura 2 es un gráfico de barras que muestra la puntuación de choque observada en los ratones después de la exposición a OVA en una prueba de respuesta cutánea alérgica aguda según se describe en el Ejemplo 1. Los ratones fueron expuestos intradérmicamente a 20 µg / 20 µl de OVA y se evaluó la puntuación de choque 30 minutos después de la exposición. Las cifras a lo largo del eje x representan el grupo de ratones (según se establece en la Tabla 1) basado en el tratamiento y en la dieta de la madre, y los valores a lo largo del eje y representan las puntuaciones de choque medidas en la progenie (1: ojos hinchados, 2: disnea, pilo erección, 3: movilidad dificultosa, 4: sin movilidad, 5: muerte) (* P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001 = significativamente diferente del grupo 1 de la Tabla 1 (es decir, el control)).

La Figura 3 es un gráfico de barras que representa la temperatura media de los ratones después de una exposición a OVA en una prueba de respuesta cutánea alérgica aguda según se describe en el Ejemplo 1. Los ratones fueron expuestos intradérmicamente a 20 µg / 20 µl de OVA y se tomó la temperatura 30 minutos después de la exposición. Las cifras a lo largo del eje x representan el grupo de ratones (según se establece en la Tabla 1) basado en el tratamiento y en la dieta de la madre, y los valores a lo largo del eje y representan la temperatura de los ratones 30 minutos después de la exposición. (* P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001 = significativamente diferente de los ratones del grupo 1 de la Tabla 1 (es decir, el control)).

La Figura 4 contiene tres gráficos de barras que muestran el nivel de inmunoglobulina específica para la OVA (IgE, IgG1, IgG2a) en los ratones después de una prueba de respuesta cutánea alérgica aguda según se describe en el Ejemplo 1. Los niveles de Ig específica para la OVA se midieron mediante un ELISA. Las cifras a lo largo del eje x representan el grupo de ratones (según se establece en la Tabla 1) basado en el tratamiento y en la dieta de la madre, y los valores a lo largo del eje y representan los niveles de IgE (Figura 4 A), de IgG1 (Figura 4 B) y de IgG2a (Figura 4 C).

Descripción detallada de la invención

Las referencias bibliográficas mencionadas en la presente memoria descriptiva están recogidas, por conveniencia, en forma de una lista de referencias, y anexadas al final de los Ejemplos. La totalidad del contenido de dichas referencias bibliográficas se incorpora al presente documento como referencia.

Definiciones

Por conveniencia, aquí se recogen algunos de los términos y las frases empleados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas.

La referencia a un elemento mediante el artículo indefinido "un/a" o "uno/a" no excluye la posibilidad de que haya presente más de uno de los elementos, salvo que el contexto requiera claramente que sea uno y únicamente uno de los elementos. El artículo indefinido "un/a" o "uno/a" según se usa en el presente documento significa habitualmente "al menos uno/a".

El término "lactancia materna" se define en el presente documento como la lactancia o la alimentación mediante leche materna de una progenie.

El término "que comprende" y sus conjugaciones se usa en su sentido no limitante para significar que los elementos que siguen a la palabra están incluidos, pero los elementos que no se mencionan específicamente no están excluidos. Consecuentemente, el término "que comprende" engloba los términos más restrictivos "que consiste esencialmente en" y "que consiste en."

La expresión "grado de metoxilación" (denominado también GE o "grado de esterificación") pretende indicar la magnitud en la que han sido esterificados los grupos ácido carboxílico libres (por ejemplo, mediante una metilación). Por ejemplo, con referencia a la pectina, la frase "grado de metoxilación" o "GE" o "grado de esterificación" se refiere a la magnitud en la que han sido esterificados los grupos ácido carboxílico libres contenidos en la cadena de ácido poligalacturónico (por ejemplo, mediante una metilación).

La expresión "mejorar el sistema inmunitario de un sujeto mamífero" (y similar) se define de forma general como proporcionar o causar una mejora beneficiosa en el sistema inmunitario del sujeto mamífero, incluyendo, pero no se limita a, un refuerzo, una mejora y/o una estimulación del sistema inmunitario del sujeto mamífero. El refuerzo, la mejora y/o la estimulación puede ser con respecto a un grupo de control, que puede ser con respecto a un sujeto mamífero cuya madre no ingiere la composición que comprende el oligosacárido no digerible descrito en el presente documento durante el periodo de lactancia.

Para mejorar el sistema inmunitario, como se sabe bien en la materia, significa al menos aumentar la capacidad de un sujeto mamífero para responder frente a antígenos foráneos o específicos de una enfermedad, es decir, aquellas células cebadas que atacan a dichos antígenos están aumentadas en número, en actividad y en capacidad para detectar y destruir los antígenos. En algunas otras formas de realización adecuadas, la mejora del sistema inmunitario se refiere a la prevención, a la protección y/o a la disminución de una respuesta inmunitaria no deseada. La respuesta inmunitaria puede medirse mediante cualquiera de las pruebas habituales conocidas en la materia, incluyendo las pruebas llevadas a cabo *in vitro* sobre una muestra recogida a partir de un sujeto mamífero. La mejora en la respuesta inmunitaria también puede estar indicada por un cambio (un aumento o una disminución) en las manifestaciones físicas tales como fiebre e inflamación, así como en la curación de las infecciones sistémicas y locales, la reducción en los síntomas de la enfermedad, y similares.

Un ejemplo ilustrativo de una mejora en el sistema inmunitario incluye una mejora en la respuesta alérgica en el sujeto mamífero. Consecuentemente, en algunas formas de realización específicas, la presente invención aspira a mejorar la respuesta alérgica del sujeto mamífero o de una enfermedad relacionada que incluye, pero no se limita a, dermatitis atópica, asma, asma laboral, alergia alimentaria (incluyendo alergia a la leche de vaca y otras), rinitis alérgica (por ejemplo, alergia al polen), alergia a los ácaros del polvo y otras formas de hipersensibilidad tales como anafilaxia sistémica y urticaria aguda.

La expresión "trastorno relacionado con el sistema inmunitario", según se usa en el presente documento, se refiere a reacciones del sistema inmunitario no deseadas, indeseables y/o excesivas, que incluyen reacciones alérgicas no deseadas, indeseables o excesivas, afecciones autoinmunes, y similares. Estas reacciones pueden estar causadas en parte o en su totalidad por la sobre estimulación del sistema inmunitario, que puede dar lugar a una excesiva inflamación y/o a la destrucción de las células y/o de los tejidos normales. El (los) trastorno(s) relacionado(s) con el sistema inmunitario puede(n) ser dañino(s), molesto(s) y/o ocasionalmente fatal(es). Algunos ejemplos no limitantes de trastornos pueden incluir alergia de tipo 1, alergia de tipo 2, alergia de tipo 3, alergia de tipo 4, eccema, asma, rinitis, fiebre del heno, rinoconjuntivitis, sibilancias, infecciones intestinales, infecciones respiratorias, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, alergia alimentaria y similares.

El término "lactar" se refiere tanto al acto de la secreción de leche desde las glándulas mamarias como al período de tiempo durante el cual una hembra alimenta con leche materna a su progenie. En los seres humanos, el término "alimentar con leche materna" y "lactancia" pueden usarse de forma intercambiable.

El término "no digerible" según se usa en el presente documento se refiere a sacáridos y/o a oligosacáridos que no son digeridos en el intestino por la acción de los ácidos o de las enzimas digestivas presentes en el tracto digestivo superior humano (intestino delgado y estómago), pero que son fermentados por la flora intestinal humana.

El término "postparto" se define en el presente documento como el periodo que comienza inmediatamente después del parto de un bebé. El postparto se refiere a la madre.

La expresión "prevenir un trastorno relacionado con el sistema inmunitario" (y similares) se define en el presente documento como un tratamiento profiláctico de un sujeto mamífero en necesidad del mismo, que incluye, pero no se limita a, la prevención, el alivio, la alteración, la reversión, la modificación, la inhibición del desarrollo o de la progresión, la mejora o la curación de (1) un trastorno relacionado con el sistema inmunitario, o de (2) un síntoma de un trastorno relacionado con el sistema inmunitario, o de (3) una predisposición a un trastorno relacionado con el sistema inmunitario, incluyendo conferir inmunidad protectora al sujeto mamífero.

El término "soluble" según se usa en el presente documento con referencia a un oligosacárido no digerible, significa que la sustancia es soluble de acuerdo con el método descrito por L. Prosky et al, 1988.

El término "sujeto mamífero" se define en el presente documento como un individuo mamífero, adecuadamente un ser humano. Para fines de investigación, el sujeto puede ser no humano. Por ejemplo, el sujeto puede ser un animal adecuado para su uso en un modelo animal, por ejemplo, un cerdo, un caballo, un ratón, una rata, una vaca, un perro, un gato, ganado, un primate no humano (por ejemplo, un chimpancé) y similares.

Composiciones maternas

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende, que consiste en, o que consiste sustancialmente en, un oligosacárido no digerible para su uso en la mejora del sistema inmunitario de un sujeto mamífero, en el que la composición es para su administración a una hembra en periodo de lactancia postparto que está alimentando con lactancia natural al sujeto mamífero.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un uso de un oligosacárido no digerible para la preparación de una composición para mejorar el sistema inmunitario y/o para prevenir un trastorno relacionado con el sistema inmunitario en un sujeto mamífero, en el que la composición es para su administración a una hembra en periodo de lactancia y en postparto que está alimentando con lactancia natural al sujeto mamífero.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un método para mejorar y/o para prevenir un trastorno relacionado con el sistema inmunitario en un sujeto mamífero, método que comprende proporcionar o administrar una composición que comprende un oligosacárido no digerible a una hembra en periodo de lactancia y en postparto que está alimentando con lactancia natural al sujeto mamífero.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para proporcionar o administrar una composición que comprende un oligosacárido no digerible a una hembra en periodo de lactancia postparto que está alimentando con lactancia natural a un sujeto mamífero, en el que la composición mejora sistema inmunitario y/o previene un trastorno relacionado con el sistema inmunitario en el sujeto mamífero.

Para los fines de la presente invención, el oligosacárido puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en galacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos y oligosacáridos ácidos. Adecuadamente, los oligosacáridos usados de acuerdo con cualquier aspecto de la presente invención pueden comprender, consistir en, o consistir sustancialmente en, galacto-oligosacárido, fructo-oligosacárido y oligosacárido ácido.

Adecuadamente, el galacto-oligosacárido es un galacto-oligosacárido de cadena corta y/o el fructo-oligosacárido es un fructo-oligosacárido de cadena larga. Ventajosamente, un sujeto mamífero cuya madre recibe los oligosacáridos no digeribles durante la lactancia postparto (por ejemplo, mientras está alimentando con lactancia materna al sujeto mamífero) puede tener una respuesta alérgica significativamente reducida (por ejemplo, una respuesta alérgica indeseable) en comparación con un sujeto mamífero cuya madre no recibe el oligosacárido no digerible durante la lactancia posparto (por ejemplo, mientras está alimentando con lactancia materna al sujeto mamífero). Adecuadamente, el sujeto mamífero es un ser humano.

Oligosacáridos no digeribles

El oligosacárido no digerible puede ser un oligosacárido prebiótico. Estos oligosacáridos no digeribles pueden afectar beneficiosamente al hospedador mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o de la actividad de uno o de un número limitado de especies bacterianas del colon.

Adecuadamente, el presente oligosacárido no digerible puede ser soluble. El oligosacárido soluble facilita el uso y la absorción en el cuerpo de la hembra.

El oligosacárido puede ser un oligosacárido neutro o un oligosacárido ácido.

Oligosacáridos neutros no digeribles

La expresión "oligosacáridos neutros" según se usa en la presente invención se refiere a sacáridos que tienen un grado de polimerización de las unidades de monosa mayor de 2, más adecuadamente mayor de 3, incluso más adecuadamente mayor de 4, lo más adecuadamente mayor de 10, que no son o que sólo son parcialmente digeridos en el intestino por la acción de los ácidos o de las enzimas digestivas presentes en el tracto digestivo superior humano (intestino delgado y estómago), pero que son fermentados por la flora intestinal humana y preferiblemente carecen de grupos ácidos. El oligosacárido neutro puede ser estructuralmente (químicamente) diferente de un oligosacárido ácido.

El término oligosacáridos neutros según se usa en la presente invención se refiere a sacáridos que tienen un grado de polimerización del oligosacárido menor de 100 unidades de monosa, adecuadamente menor de 50, incluso más adecuadamente menor de 25, lo más adecuadamente menor de 10.

El término "unidades de monosa" se refiere a las unidades que tienen una estructura anular cerrada, preferiblemente hexosa, por ejemplo, las formas de piranosa o de furanosa.

El oligosacárido neutro puede comprender al menos el 90 %, más adecuadamente al menos el 95 % de unidades de monosa seleccionadas de entre el grupo que consiste en manosa, arabinosa, fructosa, fucosa, ramnosa, galactosa, β-D-galactopiranosa, ribosa, glucosa, xilosa y derivados de las mismas, calculado sobre el número total de unidades de monosa contenidas en el mismo.

Los oligosacáridos neutros adecuados pueden ser fermentados por la flora intestinal. Adecuadamente, el oligosacárido se elige de entre el grupo que consiste en: celobiosa (4-O-β-D-glucopiranosil-D-glucosa), celodextrinas ((4-O-β-D-glucopiranosil)$_n$-D-glucosa), B-ciclodextrinas (moléculas cíclicas de D-glucosa unidas por α-1-4; hexámero de α-ciclodextrina, heptámero de β-ciclodextrina y octámero de γ-ciclodextrina-), dextrina no digerible, gentiooligosacáridos (mezcla de residuos de glucosa unidos por β-1-6, algunos enlaces 1-4), glucooligosacáridos (mezcla de α-D-glucosa), isomaltooligosacáridos (residuos lineales de glucosa unidos por α-1-6 con algunos enlaces 1-4), isomaltosa (6-O-α-D-glucopiranosil-D-glucosa); isomaltriosa (6-O-α-D-glucopiranosil-(1-6)-a-D-glucopiranosil-D-glucosa), panosa (6-O-α-D-glucopiranosil-(1-6)-α-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucosa), leucrosa (5-O-α-D-glucopiranosil-D-fructopiranósido), palatinosa o isomaltulosa (6-O-α-D-glucopiranosil-D-fructosa), teanderosa (O-α-D-glucopiranosil-(1-6)-O-α-D-glucopiranosil-(1-2)-B-D-fructofuranósido), D-agatosa, D-/ixo-hexulosa, lactosacarosa (O-

β-D-galactopiranosil-(1-4)-O-α-D-glucopiranosil-(1-2)-β-D-fructo-furanósido), α-galactooligosacáridos incluyendo rafinosa, estaquiosa y otros oligosacáridos de la soja (O-α-D-galacto-piranosil-(1-6)-α-D-glucopiranosil-β-D-fructofuranósido), β-galactooligosacáridos ortransgalacto-oligosacáridos (β-D-galactopiranosil-(1-6)-[β-D-glucopiranosil]n-(1-4) α-D glucosa), lactulosa (4-O-β-D-galactopiranosil-D-fructosa), 4'-galatosillactosa (O-D-galactopiranosil-(1-4)-O-P-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosa), galactooligosacárido sintético (neogalactobiosa, isogalactobiosa, galsacarosa, isolactosa I, II y III), fructanos - de tipo Levano (β-D-(2→6)-fructofuranosil)$_n$ α-D-glucopiranósido), fructanos - de tipo inulina (P-D-((2→1)-fructofuranosil)$_n$ α-D-glucopiranósido), 1 f-β-fructofuranosilnistosa (β-D-((2→1)-fructofuranosil)$_n$ B-D-fructofuranósido), xilooligosacáridos (B-D-((1→4)-xilosa)$_n$, lafinosa, lactosacarosa y arabinooligosacáridos.

El oligosacárido no digerible de acuerdo con cualquier aspecto de la presente invención puede seleccionarse de entre un grupo no limitante que consiste en galacto-oligosacáridos (incluyendo, pero no se limitan a, galacto-oligosacáridos de cadena corta y de cadena larga), dextrinas no digeribles (por ejemplo, polidextrinas no digeribles), xilo-oligosacáridos, arabino-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos (incluyendo, pero no se limitan a, geritiooligosacáridos y ciclodextrinas), chito-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, mano-oligosacáridos, isomalto-oligosacáridos, glucomano-oligosacáridos, galactomano-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos (incluyendo, pero no se limitan a, fructo-oligosacáridos de cadena larga y fructo-oligosacáridos de cadena corta), y similares.

En las formas de realización a modo de ejemplo, las composiciones descritas en el presente documento comprenden, consisten sustancialmente en, consisten en, un galacto-oligosacárido de cadena corta, un fructo-oligosacárido de cadena larga y un oligosacárido ácido. La expresión "consiste sustancialmente en" significa que la composición incluye el galacto-oligosacárido de cadena corta, el fructo-oligosacárido de cadena larga y el oligosacárido ácido, y también puede incluir uno o más de otros elementos, siempre que esos elementos no interfieran ni contribuyan a la actividad o a la acción del galacto-oligosacárido de cadena corta, del fructo-oligosacárido de cadena larga ni del oligosacárido ácido. Por lo tanto, el galacto-oligosacárido de cadena corta, el fructo-oligosacárido de cadena larga y el oligosacárido ácido son elementos obligatorios, y los demás elementos opcionales y pueden estar presentes o no. La expresión "consiste en" significa que la composición incluye, y que está limitada a, el galacto-oligosacárido de cadena corta, el fructo-oligosacárido de cadena larga y el oligosacárido ácido. Por lo tanto, la frase "consiste en" indica que el galacto-oligosacárido de cadena corta, el fructo-oligosacárido de cadena larga y el oligosacárido ácido son elementos obligatorios, y que no puede haber presentes otros elementos (tales como otros oligosacáridos).

El galacto-oligosacárido puede ser un oligosacárido no digerible, en el que al menos el 30 % de las unidades de sacáridos son unidades de galactosa, adecuadamente al menos el 50 %, más adecuadamente al menos el 60 %. El galacto-oligosacárido puede tener un GP de entre 2 y 100 o un GP de entre 2 y 10. En un ejemplo no limitante, los sacáridos del galacto-oligosacárido pueden estar unidos por β, como en el caso de las estructuras de núcleo de los oligosacáridos de la leche humana.

Adecuadamente, el galacto-oligosacárido puede seleccionarse de entre un grupo no limitante que consiste en transgalacto-oligosacáridos, lacto-N-tetraosa (LNT) y lacto-N-neotetraosa (neo-LNT). Por ejemplo, el galacto-oligosacárido puede comprender transgalacto-oligosacárido ([galactosa]n-glucosa; en el que n puede ser un número entero entre 1 y 60, es decir 2, 3, 4, 5, 6, 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 43, 50, 56, 59, 60; lo más adecuadamente n puede ser 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10). Los transgalacto-oligosacáridos (TOS) se venden, por ejemplo, con el nombre comercial Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Holanda). Los sacáridos de los galacto-oligosacáridos pueden estar unidos por β.

El fructo-oligosacárido es un carbohidrato que comprende una cadena de al menos 3 unidades de fructosa unidas por β, con un GP de entre 2 y 250, adecuadamente de entre 7 y 100, más adecuadamente de entre 20 y 60. Por ejemplo, puede usarse inulina. La inulina está disponible con el nombre comercial "Raftilin HP®", (Orafti). El promedio del GP del fructo-oligosacárido puede ser de al menos 7, de al menos 10 o menor de 100. La inulina usada puede tener las unidades de fructosa unidas por un enlace β(2→1). Los fructo-oligosacáridos pueden incluir algunos compuestos no limitantes tales como inulina, fructopolisacárido, polifructosa, fructanos, oligofructosa y similares. Los fructo-oligosacáridos pueden tener un GP de entre 2 y 100,

Las polidextrinas no digeribles pueden referirse a unas (malto)dextrinas o a polidextrosa resistentes a la digestión que pueden tener un GP de entre 10 y 50, adecuadamente de entre 10 y 20. Las polidextrinas no digeribles pueden comprender enlaces glucosídicos α(1 →4), α(1 →6) y enlaces 1 →*2* y 1 →3. Las polidextrinas no digeribles pueden estar disponibles, por ejemplo, con el nombre comercial Fibersol 2® en Matsutami Industries o Litesse® en Danisco.

Adecuadamente, los oligosacáridos no digeribles pueden comprender un oligosacárido con un grado de polimerización (GP) de entre 2 y 250. Más adecuadamente, con un GP de entre 2 y 100, incluso más adecuadamente con un GP de entre 2 y 60 o con un GP de entre 2 y 10.

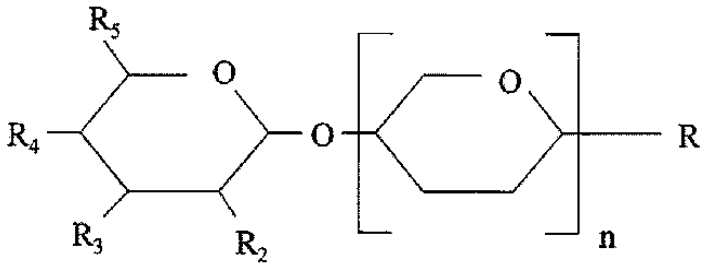
El oligosacárido neutro puede ser administrado en una cantidad de entre 10 mg y 100 gramos al día, adecuadamente de entre 100 mg y 50 gramos al día, incluso más adecuadamente de entre 0,5 y 20 gramos al día.

Adecuadamente, las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender oligosacáridos neutros no digeribles, en las que los oligosacáridos no digeribles son galacto-oligosacáridos de cadena corta y fructo-oligosacáridos de cadena larga únicamente. La proporción ponderal entre los galacto-oligosacáridos de cadena corta y los fructo-oligosacáridos de cadena larga puede ser de aproximadamente (20 a 2):1, por ejemplo, de 20:1, de 19:1, de 18:1, de 17:1, de 16:1, de 15:1, de 14:1, de 13:1, de 12:1, de 11:1, de 10:1, de 9:1, de 8:1, de 7:1, de 6:1, de 5:1, de 4:1, de 3:1 y de 2:1.

Oligosacáridos ácidos no digeribles

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender un oligosacárido ácido no digerible. El término "oligosacárido ácido" se refiere a un oligosacárido que comprende al menos un grupo ácido seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glicoloineuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, un grupo ácido sulfúrico y un grupo ácido fosfórico. El oligosacárido ácido es adecuadamente una polihexosa. En algunas formas de realización, al menos uno de los grupos mencionados anteriormente está situado en la unidad de hexosa terminal del oligosacárido ácido.

En las formas de realización a modo de ejemplo, el oligosacárido ácido tiene la siguiente estructura:



en la que la hexosa terminal (izquierda) comprende adecuadamente un doble enlace. El oligosacárido ácido puede contener un ácido carboxílico en la unidad de hexosa terminal, en la que dicho grupo ácido carboxílico puede estar libre o esterificado. Las unidades de hexosa distintas a la(s) unidad(es) de hexosa terminal(es) son adecuadamente unidades de ácido urónico, más adecuadamente unidades de ácido galaturónico. Los grupos ácido carboxílico de estas unidades pueden estar libres o (parcialmente) esterificados, y adecuadamente al menos el 10 % está metilado (véase a continuación).

En algunas formas de realización a modo de ejemplo, el oligosacárido ácido usado en la presente invención comprende el oligosacárido ácido polimérico mostrado en la estructura anterior, en la que:

R se elige de entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo hidroxi o ácido, lo más adecuadamente hidroxi; y

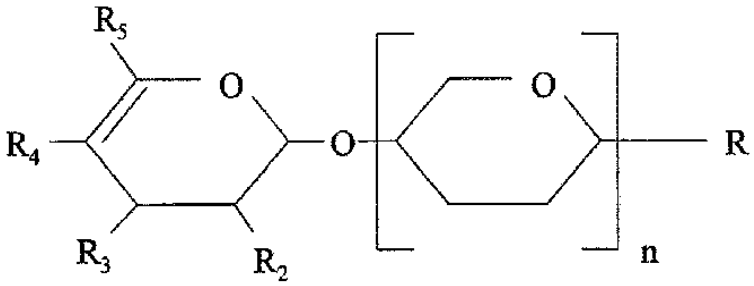
al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en R_2, R_3, R_4 y R_5 representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glucoloilneuramínico, ácido carboxílico libre o esterificado, un grupo ácido sulfúrico y un grupo ácido fosfórico, y el resto de los R_2, R_3, R_4 y R_5 representan hidroxi y/o hidrógeno. En algunas formas de realización, uno de R_2, R_3, R_4 y R_5 representa un ácido carboxílico libre o esterificado, el resto de los R_2, R_3, R_4 y R_5 representan hidroxi y/o hidrógeno; y

n es un número entero y se refiere a un número de unidades de hexosa (véase también Grado de Polimerización, a continuación), que puede ser cualquier unidad de hexosa. Adecuadamente n es un número entero entre 1 - 5.000.

En algunas formas de realización, la(s) unidad(es) de hexosa es/son una unidad de ácido urónico.

En una forma de realización, R_1, R_2 y R_3 representan hidroxi, R_4 representa hidrógeno, R_5 representa ácido carboxílico, n es cualquier número entre 1 y 250, adecuadamente entre 1 y 10, y la unidad de hexosa es ácido galacturónico.

En algunas formas de realización, el oligosacárido ácido tiene 1 o 2 unidades terminales de ácido urónico, que pueden estar libres o esterificadas. La unidad de ácido urónico terminal puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido gulurónico, ácido idurónico, ácido manurónico, ácido riburónico y ácido alturónico. Estas unidades pueden estar libres o esterificadas. En las formas de realización a modo de ejemplo, la unidad de hexosa terminal tiene un doble enlace, que puede estar situado entre la posición C_4 y C_5 de la unidad de hexosa terminal. Adecuadamente, una de las unidades de hexosa terminales comprende el doble enlace. El terminal (por ejemplo, el ácido urónico) tiene adecuadamente una estructura como sigue:



en la que;

R puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi o un grupo ácido, adecuadamente hidroxi (véase más arriba); y

al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en R_2, R_3, R_4 y R_5 representa ácido N-acetilneuramínico, ácido N-glucoloilneuraminic, ácido carboxílico libre o esterificado, un grupo ácido sulfúrico y un grupo ácido fosfórico, el resto de los R_2, R_3, R_4 y R_5 representan hidroxi y/o hidrógeno. En algunas formas de realización, uno de R_2, R_3, R_4 y R_5 representa ácido carboxílico libre o esterificado, el resto de los R_2, R_3, R_4 y R_5 representan hidroxi y/o hidrógeno; y

n es un número entero y se refiere a un número de unidades de hexosa (véase también Grado de Polimerización, a continuación), que puede ser cualquier unidad de hexosa. Adecuadamente n es un número entero entre 1 - 5.000. En algunas formas de realización, la(s) unidad(es) de hexosa es/son una unidad de ácido urónico, adecuadamente unidades de ácido galacturónico. Los grupos ácido carboxílico de estas unidades pueden estar libres o (parcialmente) esterificados, y pueden estar al menos parcialmente metilados.

En una forma de realización, R_2, y R_3 representan hidroxi, R_4 representa hidrógeno, R_5 representa ácido carboxílico libre o esterificado.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender más de un oligosacárido ácido, en las que cada oligosacárido ácido tiene un GP diferente. Opcionalmente, las composiciones comprenden un oligosacárido ácido que comprende una unidad de hexosa terminal insaturada y un oligosacárido ácido que comprende una unidad de hexosa terminal saturada. En algunas formas de realización, al menos el 5 %, más adecuadamente al menos el 10 %, incluso más adecuadamente al menos el 25 % de las unidades de hexosa terminales de los oligosacáridos ácidos comprenden unidades de hexosa insaturadas. Como cada oligosacárido ácido individual comprende adecuadamente únicamente una unidad de hexosa terminal insaturada, adecuadamente no más del 50 % de las unidades de hexosa terminales es una unidad de hexosa insaturada (es decir, comprende un doble enlace). En algunas formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento comprenden más de un oligosacárido ácido, que comprende entre el 2 y el 50 % de unidades de hexosa insaturadas basadas en la cantidad total de unidades de hexosa, adecuadamente entre el 10 y el 40 %.

El oligosacárido ácido que puede usarse en las composiciones descritas en el presente documento puede tener un GP de entre 1 y 5.000, de entre 1 y 1.000, de entre 2 y 250, de entre 2 y 50 o de entre 2 y 10. Si se usa una mezcla de oligosacáridos ácidos con un grado de polimerización diferente, el GP promedio de la mezcla de oligosacáridos ácidos puede ser de entre 2 y 1.000, de entre 3 y 250 o de entre 3 y 50. Un menor GP de los oligosacáridos puede mejorar la palatabilidad y da como resultado un producto con una viscosidad reducida si el oligosacárido ácido se administra en forma líquida. El oligosacárido ácido puede comprender un carbohidrato homogéneo o heterogéneo.

Los oligosacáridos ácidos, según se usan en las composiciones descritas en el presente documento, pueden prepararse a partir de pectina, de pectato, de alginato, de condroitina, de ácidos hialurónicos, de heparina, de heparán, de carbohidratos bacterianos, de ácido poligalacturónico y/o de sialoglucanos. Adecuadamente, el oligosacárido ácido puede ser un producto de degradación de la pectina y/o un producto de degradación del alginato. Los métodos para la elaboración de los hidrolizados de pectina esterificada que pueden usarse adecuadamente para la preparación de un oligosacárido ácido para su uso en la presente invención se proporcionan en el documento WO 2001/60378 y/o en el documento WO 2002/42484, cada uno de los cuales se incorpora al presente documento como referencia. La detección, la medición y los análisis de un oligosacárido ácido adecuado para su uso en la presente invención se proporcionan en el documento WO 2001/60378, cuyo contenido completo se incorpora al presente documento como referencia.

Los alginatos son polímeros lineales no ramificados que contienen residuos de ácido D-manurónico unidos por β-(1→4) y de ácido L-gulurónico unidos por α-(1→4)-1 con una amplia variedad de pesos moleculares medios (100 - 100.000 residuos). Algunas fuentes adecuadas de alginato incluyen algas marinas y alginatos bacterianos.

La pectina puede dividirse en dos categorías principales: pectina muy metoxilada, que se caracteriza por un grado de metoxilación mayor del 50 %, y pectina poco metoxilada, con un grado de metoxilación menor del 50 %. El oligosacárido ácido descrito en el presente documento puede prepararse a partir de pectina muy metoxilada o de pectina hidrolizada. En algunas formas de realización, los oligosacáridos ácidos usados en las composiciones de la presente invención pueden estar caracterizados por un grado de metoxilación mayor del 20 %, más adecuadamente mayor del 50 %, incluso más adecuadamente mayor del 70 %.

Adecuadamente, el producto de degradación de la pectina puede ser un hidrolizado de pectina y o pectina hidrolizada (preparada mediante hidrólisis) y/o un lisado de pectina (preparado mediante una beta-eliminación). El producto de degradación de la pectina puede prepararse a partir de frutas o de vegetales, por ejemplo, a partir de pectina de patata, de pectina cítrica, de pectina de remolacha azucarera, y similares. El producto de degradación de la pectina puede ser preparado mediante liasas y/o variaciones de la temperatura y/o de la presión.

El oligosacárido ácido puede ser administrado en una cantidad de entre 10 mg y 100 gramos al día, de entre 100 mg y 50 gramos al día o de entre 0,5 y 20 gramos al día.

El oligosacárido ácido puede estar incluido en las composiciones descritas en el presente documento en una cantidad mayor del 0,1 % en peso, mayor del 0,2 % en peso, mayor del 0,5 % en peso o mayor del 1 % en peso basado en el peso seco total de la composición. Aunque la administración de cantidades considerables de los oligosacáridos generalmente no dará lugar a unos efectos secundarios indeseables, las composiciones descritas en el presente documento tienen adecuadamente un contenido en oligosacárido menor del 20 % en peso, más adecuadamente menor del 10 % en peso, lo más adecuadamente menor del 5 % en peso.

Composiciones nutricionales

Las composiciones descritas en el presente documento pueden ser adecuadas para proporcionar parte o la totalidad de los requisitos nutricionales diarios a una hembra en periodo de lactancia posparto. Por lo tanto, la composición puede usarse para alimentar a una hembra en periodo de lactancia posparto, y puede ser una composición nutricional. La composición puede ser formulada, por lo tanto, para su administración enteral, incluyendo la administración por vía oral. La composición adecuadamente no es leche materna.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender, consistir esencialmente en, o consistir en, un galacto-oligosacárido de cadena corta, un fructo-oligosacárido de cadena larga y un oligosacárido ácido. Los oligosacáridos ácidos y neutros pueden tener un efecto inmunoestimulante sinérgico.

La proporción ponderal entre el galacto-oligosacárido de cadena corta, el fructo-oligosacárido de cadena larga y el oligosacárido ácido puede ser de aproximadamente (20 a 2):1:(1 a 3), por ejemplo, de 20:1:1, de 19:1:1, de 18:1:1, de 17:1:1, de 16:1:1, de 15:1:1, de 14:1:1, de 13:1:1, de 12:1:1, de 11:1:1, de 10:1:1, de 9:1:1, de 8:1:1, de 7:1:1, de 6:1:1, de 5:1:1, de 4:1:1, de 3:1:1, de 2:1:1, de 20:1:2, de 19:1:2, de 18:1:2, de 17:1:2, de 16:1:2, de 15:1:2, de 14:1:2, de 13:1:2, de 12:1:2, de 11:1:2, de 10:1:2, de 9:1:2, de 8:1:2, de 7:1:2, de 6:1:2, de 5:1:2, de 4:1:2, de 3:1:2, de 2:1:2, de 20:1:3, de 19:1:3, de 18:1:3, de 17:1:3, de 16:1:3, de 15:1:3, de 14:1:3, de 13:1:3, de 12:1:3, de 11:1:3, de 10:1:3, de 9:1:3, de 8:1:3, de 7:1:3, de 6:1:3, de 5:1:3, de 4:1:3, de 3:1:3 y de 2:1:3.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden ser formuladas para proporcionar entre 0,1 y 500 gramos de oligosacáridos no digeribles (por ejemplo, al día), adecuadamente entre 0,5 y 100 gramos de oligosacáridos no digeribles adicionales (por ejemplo, al día). Las composiciones pueden ser formuladas para proporcionar esta dosis diaria en una porción al día, o esta dosis diaria puede dividirse en 2 o 3 o 4 porciones, que están destinadas a ser consumidas 2, 3 o 4 veces al día.

El oligosacárido no digerible puede estar incluido en las composiciones descritas en el presente documento en una cantidad mayor del 0,1 % en peso, mayor del 0,2 % en peso, mayor del 0,5 % en peso o mayor del 1 % en peso basado en el peso seco total de la composición. Aunque la administración de cantidades considerables de los oligosacáridos no digeribles generalmente no dará lugar a unos efectos secundarios indeseables, las composiciones pueden tener un contenido de oligosacárido no digerible adicional menor del 30 % en peso, adecuadamente menor del 20 % en peso o más adecuadamente del 10 % en peso. En algunas formas de realización, el oligosacárido no digerible adicional puede estar incluido en la composición en el intervalo de entre el 0,1 % en peso y el 30 % en peso, de entre el 0,1 % en peso y el 20 % en peso, o de entre el 0,1 y el 10 % en peso.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender un componente lipídico, un componente proteico y un componente de carbohidrato digerible.

En algunas formas de realización, el componente lipídico usado en las composiciones descritas en el presente documento puede comprender ácidos grasos omega-3 (denominados ϖ-3, n3 o n-3). En algunas formas de realización, el componente lipídico puede comprender ácidos grasos omega-6 (denominados ϖ-6, n6 o n-6). Los ácidos grasos omega-3 nutricionalmente importantes incluyen el ácido alfa-linolénico (ALA, 18:3n3), el ácido eicosapentaenoico (ERA, 20:5n3) y el ácido docosahexaenoico (DMA, 22:6n3). Los ácidos grasos omega-6

nutricionalmente importantes incluyen el ácido linoleico (LA, 18:2n6). El ácido linoleico y el ácido alfa-linolénico son ácidos grasos esenciales poliinsaturados (RUFAs) ya que no pueden ser sintetizados en el cuerpo humano, deben ser ingeridos a partir de la dieta. Forman el punto de partida para la creación de ácidos grasos más largos y más insaturados, que también se denominan ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) que comprenden al menos 20 átomos de carbono en la cadena del ácido graso y con 2 o más enlaces insaturados. El ALA omega-3 puede ser convertido en EPA (20:5n3), que adicionalmente puede ser convertido en GPA (ácido docosapentanonoico, 22:5n3), y adicionalmente en DHA 30 (22:6n3). El LA omega-6 puede ser convertido en ácido araquidónico (AA, 20:4n6, un ácido graso omega-6). El componente lipídico puede comprender los PUFA y/o los LC-PUFA como ácidos grasos libres, en forma de un triglicérido, en forma de un diglicérido, en forma de un monoglicérido, en forma de un fosfolípido, o como una mezcla de uno o más de los anteriores.

En algunas formas de realización, el componente lipídico comprende al menos una, adecuadamente al menos dos, fuentes de lípidos seleccionadas de entre el grupo que consiste en aceite de linaza (aceite de semilla de lino), aceite de semilla de colza (incluyendo aceite de colza, aceite de semilla de colza con poco ácido erúcico y aceite de canola), aceite de salvia, aceite de perilla, aceite de verdolaga, aceite de arándano rojo, aceite de espino amarillo, aceite de cáñamo, aceite de girasol alto oleico, aceite de cártamo alto oleico, aceite de oliva, aceites marinos, aceites microbianos, aceite de semilla de grosella negra, aceite de *Echium*, manteca de cacao, aceite de cacao, aceite de coco y aceite de palma fraccionado.

En algunas formas de realización, el componente proteico usado en las composiciones descritas en el presente documento puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en proteínas intactas, incluyendo las que proceden de animales (por ejemplo, proteínas de la leche) y de vegetales (por ejemplo, proteína de soja, proteína de guisante y/o proteína de arroz), hidrolizados de estas proteínas, péptidos, aminoácidos libres y mezclas de los mismos.

El componente proteico puede comprender caseína, suero de leche, caseína hidrolizada y/o proteína de suero de leche hidrolizada. El componente proteico puede comprender suero de leche dulce con una concentración reducida de glucomacropéptido y/o de suero de leche ácido. En algunas formas de realización, el componente proteico comprende la proteína derivada de la β-caseína y/o de la α-lactalbúmina. Adecuadamente, el componente proteico comprende caseína y proteínas de suero de leche en una proporción ponderal entre la caseína y el suero de leche de entre 10:90 y 90:10, más adecuadamente de entre 20:80 y 80:20,

En algunas formas de realización, el componente de carbohidrato digerible usado en las composiciones descritas en el presente documento puede comprender adecuadamente lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, galactosa, maltosa, almidón o maltodextrina. La lactosa es el principal carbohidrato digerible presente en la leche humana. La composición nutricional comprende adecuadamente lactosa.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender adicionalmente componentes tales como vitaminas, minerales, oligoelementos y otros micronutrientes adecuados para su administración a una hembra embarazada y/o en período de lactancia. A menudo, los complementos que comprenden vitaminas y minerales son ingeridos por la hembra embarazada o en periodo de lactancia para su propio beneficio o el beneficio del lactante. La inclusión de estas vitaminas y minerales en estas composiciones reduce convenientemente el número de composiciones (por ejemplo, de complementos) que deben ser ingeridos por parte de la hembra embarazada y/o en periodo de lactancia. Adecuadamente, la composición comprende por lo tanto al menos un componente vitamínico o mineral, más adecuadamente al menos tres componentes vitamínicos y/o minerales, incluso más adecuadamente al menos seis componentes vitamínicos y/o minerales seleccionados de entre el grupo que consiste en ácido fólico, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina A, vitamina D, hierro, cinc y yodo. En algunas formas de realización, estos componentes están presentes en una dosis que proporciona entre el 25 y el 100 % de la dosis diaria recomendada (RDA), incluso más adecuadamente entre el 45 % y el 100 % de la RDA. La vitamina A puede ser suministrada en forma de β-caroteno.

En algunas formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento comprenden un componente de oligosacárido no digerible, y la composición comprende adicionalmente un componente lipídico, un componente proteico y un componente de carbohidrato digerible, en las que el componente de oligosacárido no digerible proporciona entre el 0 y el 10 % de las calorías totales, el componente lipídico proporciona entre el 10 y el 70 % de las calorías totales, el componente proteico proporciona entre el 10 y el 70 % de las calorías totales y el componente de carbohidrato digerible proporciona entre el 30 y el 60 % de las calorías totales. En las formas de realización a modo de ejemplo, la composición comprende un componente de oligosacárido no digerible, en las que el componente de oligosacárido no digerible proporciona entre el 0 y el 5 % de las calorías totales, y en las que la composición comprende adicionalmente un componente lipídico que proporciona entre el 20 y el 60 % de las calorías totales, un componente proteico proporciona entre el 10 y el 50 % de las calorías totales y un componente de carbohidrato digerible proporciona entre el 30 y el 70 % de las calorías totales. La cantidad de calorías totales puede ser determinada mediante la suma de las calorías derivadas de los oligosacáridos no digeribles, la proteína, los lípidos y los carbohidratos digeribles. En las formas de realización a modo de ejemplo, el componente de oligosacárido no digerible puede proporcionar entre el 1 y el 4 %, adecuadamente entre el 2 y el 4 % de las calorías totales, el componente lipídico puede proporcionar entre el 20 y el 45 %, adecuadamente entre el 30 y el 40 % de las calorías totales, el componente proteico puede proporcionar entre el 15 y el 45 %, adecuadamente entre el 20 y el

35 % de las calorías totales, y el componente de carbohidrato digerible puede proporcionar entre el 40 y el 60 %, adecuadamente entre el 45 y el 55 % de las calorías totales.

En algunas otras formas de realización, la composición puede comprender entre 50 y 200 kcal / 100 ml de líquido, más adecuadamente entre 60 y 90 kcal / 100 ml de líquido, incluso más adecuadamente entre 60 y 75 kcal / 100 ml de líquido. La densidad calórica puede ser formulada para asegurar una proporción óptima entre el consumo de agua y de calorías. La osmolaridad de la presente composición está adecuadamente entre 150 y 420 mOsmol/l, más adecuadamente entre 260 to 320 mOsmol/l. Puede emplearse una baja osmolaridad con el objetivo de reducir el estrés gastrointestinal.

La composición puede estar en forma de un líquido (incluyendo un líquido basado en leche), de un polvo, de una barrita, de una cápsula o de un comprimido.

En algunas formas de realización, la composición está en forma líquida. Adecuadamente, la composición líquida tiene una viscosidad menor de 35 mPa.s, incluso más adecuadamente menor de 6 mPa.s medida en un viscosímetro Brookfield a 20 ºC a una tasa de cizallamiento de 100 s^{-1}. Cuando la composición está en forma líquida, puede ser formulada para su administración sobre una base diaria en el intervalo de desde aproximadamente 80 hasta aproximadamente 2.500 ml, más adecuadamente desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 20 1.200 ml al día. Adecuadamente, el número de tomas al día es de entre 1 y 10, más adecuadamente de entre 3 y 8.

La composición puede ser un polvo adecuado para la elaboración de una composición líquida tras su reconstitución con una solución acuosa, tal como agua. Adecuadamente, la composición puede ser un polvo que se va a reconstituir con agua. Por ejemplo, el polvo puede estar envasado en un sobrecillo que comprende entre 1 y 10 g, más adecuadamente entre 1,5 y 7 g, lo más adecuadamente entre 2 y 5 g.

En otro ejemplo, la composición nutricional puede ser un líquido basado en leche en el componente lipídico comprende menos de 2 g/l con objeto de mantener baja la cantidad de calorías consumidas. El líquido basado en leche puede estar envasado en un frasco o en un tetrapack con un volumen de entre 50 y 1.000 ml, adecuadamente de entre 60 y 500 ml, más adecuadamente de entre 75 y 125 ml.

En otro ejemplo, la composición nutricional puede ser una barrita, por ejemplo, una composición sólida masticable con una actividad de agua menor de 0,8, adecuadamente menor de 0,65.

La composición puede proporcionarse en forma de un polvo envasado o de una fórmula envasada lista para su uso. Para prevenir que se desperdicie producto, el tamaño del envase de la fórmula lista para su uso no excede adecuadamente el de una toma, por ejemplo, no excede los 500 ml; y el tamaño del envase de la composición puede estar en forma de polvo y no excede las 250 tomas. Algunos tamaños de envase adecuados para el polvo son de 2.000 gramos o menos, más adecuadamente por 1.000 gramos o menos.

La composición puede estar formulada para su administración sobre una base regular (por ejemplo, diariamente) durante un periodo de al menos 4 semanas, más adecuadamente durante un periodo de al menos 8 semanas, lo más adecuadamente durante un periodo de al menos 12 semanas, en la que el volumen total administrado diariamente puede ser de entre 200 ml y 1.200 ml cuando la composición está en forma líquida, y en la que el número de administraciones al día puede ser de entre 1 y 10.

En algunas formas de realización, la composición es para su administración a una hembra después del parto que está alimentando con lactancia materna a su bebé. Adecuadamente, la composición está formulada para su administración en las primeras 4 semanas después del parto (es decir, en las primeras 4 semanas de vida del lactante), en las primeras 8 semanas después del parto, en las primeras 12 semanas después del parto, en las primeras 16 semanas después del parto, en las primeras 20 semanas después del parto, en las primeras 24 semanas después del parto o en cualquier período entre las mismas. Por ejemplo, la composición puede estar formulada para su administración a la hembra en las semanas desde la 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 20, 24, 28, 32 o 36 semanas después del parto (o cualquier número entero entre las mismas) hasta las semanas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 28, 32 o 36 después del parto (o cualquier número entero entre las mismas). En algunas formas de realización, la composición está formulada para su administración a la hembra en la que el sujeto mamífero tiene una edad menor de 36 meses, menor de 24 meses, menor de 12 meses, menor de 6 meses o cualquier periodo entre las mismas, la hembra puede alimentar con lactancia materna de forma exclusiva a su bebé o puede alimentar con lactancia materna a su bebé y también alimentar a su bebé con la fórmula infantil, y se reconoce que puede haber razones médicas o personales para que una hembra elija alimentar a su bebé mediante el uso de una combinación de su leche materna y la fórmula infantil.

La presente invención también contempla envases que comprenden las composiciones descritas en el presente documento junto con un texto (por ejemplo, una etiqueta) que indica que, tras el consumo de la composición, una hembra en periodo de lactancia posparto proporcionará a su bebé una mejora en el sistema inmunitario, incluyendo adecuadamente una mejora en el sistema inmunitario posteriormente en su vida, según se describe adicionalmente en el presente documento. Por ejemplo, la etiqueta puede contener una expresión tal como "estimula la maduración

del sistema inmunitario", "reduce la reacción alérgica", "menos estrés", "reduce la sensibilidad" o una expresión similar.

Aplicaciones

La presente composición puede usarse ventajosamente para mejorar un sistema inmunitario, incluyendo una mejora en la respuesta alérgica.

En algunas formas de realización, la mejora en el sistema inmunitario comprende una mejora en la respuesta alérgica en el sujeto mamífero. En algunas formas de realización a modo de ejemplo, el trastorno relacionado con el sistema inmunitario es un trastorno o una enfermedad relacionada con una respuesta alérgica que incluye, pero no se limita a, dermatitis atópica, asma, asma laboral, alergia alimentaria (incluyendo alergia al huevo de gallina, alergia a la leche de vaca y otras), rinitis alérgica (por ejemplo, alergia al polen), alergia a los ácaros del polvo y otras formas de hipersensibilidad tales como anafilaxia sistémica y urticaria aguda.

En algunas formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse para mejorar una respuesta inmunitaria y/o para prevenir un trastorno relacionado con el sistema inmunitario en el sujeto mamífero, en las que al menos la madre del sujeto mamífero tiene un trastorno relacionado con el sistema inmunitario. Por lo tanto, en algunas formas de realización, la hembra padece un trastorno relacionado con el sistema inmunitario, o ha padecido un trastorno relacionado con el sistema inmunitario anteriormente en su vida (por ejemplo, durante su infancia o su adolescencia).

La presente invención se basa en el descubrimiento de que la administración de una composición que comprende un oligosacárido ácido no digerible según se describe en el presente documento a una hembra que está alimentando con leche materna a un lactante tiene un impacto a largo plazo en el desarrollo y la mejora del sistema inmunitario del lactante.

Los inventores han aceptado este inesperado efecto a largo plazo sobre la respuesta inmunitaria. Consecuentemente, en algunas formas de realización, la presente invención aspira a mejorar el sistema inmunitario (o la respuesta inmunitaria) y/o a prevenir un trastorno relacionado con el sistema inmunitario de un sujeto mamífero (por ejemplo, un bebé humano), en las que dicho efecto de mejora o de prevención se produce en el sujeto humano en el momento en el que la composición ya no es administrada a la madre del sujeto mamífero (por ejemplo, el sujeto mamífero ha nacido o ya no es alimentado con leche materna, por ejemplo, un bebé humano que ha sido destetado o es un adolescente), adecuadamente mayor de la edad de al menos un año, adecuadamente de 2 años, adecuadamente de 3 años, más adecuadamente de 5 años, lo más adecuadamente de 8 años.

Por lo tanto, en algunas formas de realización a modo de ejemplo, las composiciones descritas en el presente documento pueden mejorar la respuesta inmunitaria y/o prevenir un trastorno relacionado con el sistema inmunitario posteriormente en la vida del sujeto mamífero (por ejemplo, de un sujeto humano). Por "posteriormente en la vida" se entiende una edad mayor de la edad en la que el sujeto mamífero está siendo alimentado con lactancia materna, adecuadamente mayor de la edad de al menos 12 meses, más adecuadamente de 24 meses, de 36 meses, de 5 años, lo más adecuadamente de 8 años.

Habiendo descrito ahora de forma general la invención, la misma será más fácilmente comprendida mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

Una persona experta en la materia apreciará que la presente invención puede llevarse a la práctica sin una experimentación excesiva de acuerdo con el método proporcionado en el presente documento. Los métodos, las técnicas y los productos químicos son según se describen en las referencias proporcionadas o en los protocolos habituales.

Ejemplos

Ejemplo 1: complemento materno con oligosacáridos no digeribles

Materiales y métodos

Productos químicos

La ovoalbúmina (de grado V) se obtuvo en Sigma (St. Louis, EE.UU.). La toxina colérica se adquirió en Quadratech Diagnostics. La solución salina tamponada con fosfato (PBS) se obtuvo en BioWhittaker (Verviers, Bélgica).

Animales

Se obtuvieron ratones hembra C3H/HeOuJ de 3 semanas de edad en Charles River (Francia) y se alojaron a una temperatura (20 ºC) y a una humedad (40 - 60 %) constantes en un ciclo de luz / oscuridad de 12:12 horas en las instalaciones animales de la Utrecht University. El cuidado y el uso de los animales se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices del Dutch Committee of Animal Experiments y del comité ético de la universidad local.

Configuración experimental

Los ratones hembra se sensibilizaron por vía intragástrica (i.g.) una vez a la semana durante cinco semanas con ovoalbúmina de huevo de gallina (OVA) (20 µg / 500 µl de PBS) mediante el uso de toxina colérica (CT) (10 µg / 500 µl de PBS) como adyuvante. Los grupos de control recibieron solución salina tamponada con fosfato (PBS) o PBS + CT. Dos semanas después de la última sensibilización, los ratones se aparearon y fueron alimentados con una dieta de control (AIN93) o con la dieta AIN93 complementada con una mezcla específica de oligosacárido no digerible que contiene galacto-oligosacáridos de cadena corta, fructo-oligosacáridos de cadena larga y oligosacáridos ácidos derivados de pectina (1 %, proporción de 9:1:2) (GFA) durante el embarazo o el periodo de lactancia (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de los 9 grupos de ratones

Grupo	Tratamiento de las hembras	Dieta materna durante el embarazo	Dicha materna durante la lactancia
1 (en falso)	PBS	AIN93 (control)	AIN93
2 (control)	PBS	AIN93	AIN93
3 (embarazo)	PBS	GFA	AIN93
4 (control)	CT	AIN93	AIN93
5 (embarazo)	CT	GFA	AIN93
6 (lactancia)	CT	AIN93	GFA
7 (control)	CT + OVA	AIN93	AIN93
8 (embarazo)	CT + OVA	GFA	AIN93
9 (lactancia)	CT + OVA	AIN93	GFA

Después del destete, toda la progenie de las hembras fue transferida a la dieta de control y sensibilizada por vía oral una vez a la semana durante cuatro semanas con OVA + CT. Una semana después de la última sensibilización, la progenie fue expuesta intradérmicamente a 20 µg de OVA / 20 µl de PBS en la oreja, con la excepción de los animales del grupo 1, que recibieron PBS intradérmicamente. Las puntuaciones de choque individuales fueron evaluadas 30 minutos después de la exposición intradérmica. Además, se midió la temperatura de los ratones 1 minuto antes de la exposición intradérmica y cada 15 minutos después de la exposición hasta que se midió el hinchamiento de la oreja (como una medida de la respuesta cutánea alérgica aguda a la OVA) después de una hora. Se midió el espesor de la oreja por duplicado antes de la exposición al antígeno y 1 hora después mediante el uso un micrómetro digital (Mitutoyo Digimatic 293561; Veenendaal, Holanda). La respuesta cutánea alérgica aguda se calculó sustrayendo el espesor de la oreja del valor basal 1 hora después de la exposición (Δ espesor de la oreja), y los valores se proporcionan como ΔµM. Aproximadamente 6 horas después de la exposición intradérmica, los ratones fueron expuestos por vía oral a OVA (100 mg / 500 µl). 18 horas después de la exposición oral, los ratones fueron sacrificados y se recogieron muestras para su análisis *ex vivo*.

Concentraciones plasmáticas de anticuerpos

Se midieron las inmunoglobulinas específicas para la OVA según se ha descrito previamente (Deurloo *et al.)*. Los valores se proporcionan en forma de unidades arbitrarias (U.A.) ya que la curva estándar se preparó a partir de las muestras agrupadas de todos los animales del experimento.

Resultados

Respuesta cutánea alérgica aguda

La respuesta cutánea alérgica aguda en la progenie de las hembras sensibilizadas con OVA con un complemento de oligosacáridos no digeribles (scGOS / lcFOS / pAOS) durante el embarazo o el periodo de lactancia estaba significativamente ($p < 0,05$) reducida en comparación con la progenie de los ratones sensibilizados con OVA alimentados con la dieta de control durante el embarazo o el periodo de lactancia (Figura 1). Este efecto se observó para la progenie de las hembras sensibilizadas con OVA con complemento tanto durante el embarazo como durante el periodo de lactancia. En contraste con estos resultados, el complemento no atenuó significativamente la respuesta cutánea alérgica aguda en la progenie de las hembras no sensibilizadas (es decir, aquellas que recibieron PBS o PBS + CT antes del apareamiento) (Figura 1).

Puntuaciones de choque y temperatura

Las puntuaciones de choque como resultado de la exposición intradérmica a OVA eran significativamente superiores a las de los grupos 2 - 7 cuando se comparaban con los ratones expuestos en falso del grupo 1. Las puntuaciones de choque de los ratones de los grupos 8 y 9 no diferían significativamente de las de los ratones expuestos en falso (Figura 2). Esta reacción es acorde con los resultados de la respuesta cutánea alérgica aguda. Sin embargo, dado que los síntomas de las puntuaciones de choque pueden ser algo subjetivos, también se midió la temperatura de los ratones (Figura 3). Una disminución en la temperatura después de la exposición intradérmica es un síntoma de choque cuantificable como resultado de una respuesta alérgica aguda a la OVA. En comparación con los ratones expuestos en falso del grupo uno, había una disminución significativa en la temperatura 30 minutos después de la exposición intradérmica a la OVA en los grupos 2, 3, 4 y 5. En los grupos 6 - 9, no se produjo una disminución significativa en la temperatura en comparación con los animales expuestos en falso.

Inmunoglobulinas específicas de la OVA

Cuando se comparan los niveles de la IgE específica para la OVA en la progenie de las hembras con complemento sensibilizadas con OVA (grupo 8 y 9) con los de las hembras sensibilizadas sin complemento (grupo 7), únicamente se observó una disminución en los niveles de la IgE específica para la OVA en la progenie de las hembras con complemento durante el periodo de lactancia (Figura 4 A). De forma análoga, no se observó ninguna diferencia significativa en los niveles de la IgE específica para la OVA entre la progenie de las hembras tratadas PBS sin complemento (grupo 2) y las que recibieron complemento durante el embarazo (grupo 3) (Figura 4 A). Por el contrario, se observó una disminución significativa en la IgE específica para la OVA en la progenie tanto de las hembras tratadas con CT con un complemento durante el embarazo (grupo 5) como en aquellas con un complemento durante el periodo de lactancia (grupo 6) cuando se comparaban con la progenie de las hembras sin complemento (grupo 4) (Figura 4 A). Los niveles de la IgE específica para la OVA en el grupo 1 sólo eran significativamente diferentes en comparación con los del grupo 4, sin embargo, dado que estos ratones no fueron expuestos a la OVA al final del experimento, no pueden ser comparados con el resto de los grupos (datos no mostrados).

Los niveles de la IgG1 específica para la OVA diferían significativamente entre el grupo 4 y el 6, y entre el grupo 7 y el 9, lo que indicaba que la administración del complemento durante el periodo de lactancia puede afectar a la producción de esta inmunoglobulina relacionada con los Th2 en la progenie, independientemente del tratamiento de las hembras (Figura 4 B)

Los niveles de la IgG2a específica para la OVA era significativamente mayores en la progenie de las hembras tratadas con CT y con OVA + CT que recibieron complemento durante el embarazo o el periodo de lactancia en comparación con la progenie de las hembras que no recibieron complemento. Este efecto no se observó en la progenie de las hembras tratadas con PBS (Figura 4 C).

Los resultados del Ejemplo 1 sugieren que el complemento maternal con carbohidratos no digeribles tiene un efecto de programación beneficioso sobre la respuesta inmunitaria de la progenie.

Ejemplo 2: composición líquida

Una composición líquida basada en leche empaquetada en un frasco de 100 ml, de 230 ml o de 250 ml, preparada con una base de leche desnatada, de leche semidesnatada o de leche entera, en la que la composición comprende (por 100 ml) 100, 120, 140, 149 o 160 kJ, incluyendo un componente de oligosacárido no digerible (0,5 - 30 g de componente de oligosacárido no digerible), un componente proteico (normalmente 8 - 30 g de proteína), un carbohidrato digerible (normalmente 20 - 80 g de carbohidrato digerible) y un componente lipídico (normalmente 0,2 - 20 g de grasa), un ácido graso poliinsaturado, minerales, oligoelementos y vitaminas. En esta composición, el oligosacárido no digerible incluye un galacto-oligosacárido (por ejemplo, 8 - 10 g procedentes de Vivinal GOS) y un fructo-oligosacárido (por ejemplo, 0,5 - 1 g de fructopolisacárido procedente de RaftilinelHP), y opcionalmente un oligosacárido ácido, normalmente un oligosacárido de ácido urónico.

La etiqueta del envase de esta composición indica que la composición es para una madre durante el embarazo y/o durante el periodo de lactancia de su bebé, y también puede indicar que la composición mejora el sistema inmunitario del bebé posteriormente en su vida, por ejemplo, la etiqueta puede contener una frase tal como "estimula la maduración del sistema inmunitario", "reduce la reacción alérgica", "menos estrés", "reduce la sensibilidad" o una frase similar.

Ejemplo 3: composición líquida

Se prepara una composición en polvo con una base de leche desnatada, de leche semidesnatada o de leche entera, en la que la composición comprende (por 100 g) 300, 350, 365 o 400 kJ, incluyendo un componente de oligosacárido no digerible (0,5 - 60 g de componente de oligosacárido no digerible), un componente proteico (normalmente 8 - 30 g de proteína), un carbohidrato digerible (normalmente 20 - 80 g de carbohidrato digerible) y un

componente lipídico (normalmente 0,2 - 20 g de grasa), un ácido graso poliinsaturado, minerales, oligoelementos y vitaminas. En esta composición, el oligosacárido no digerible incluye un galacto-oligosacárido (por ejemplo, 8 - 10 g procedentes de Vivinal GOS) y un fructo-oligosacárido (por ejemplo, 0,5 - 1 g de fructopolisacárido procedente de RaftilinelHP), y opcionalmente también incluye un oligosacárido ácido, normalmente un oligosacárido de ácido urónico,

La etiqueta del envase de esta composición indica que la composición es para una madre durante el embarazo y/o durante el periodo de lactancia de su bebé, y también puede indicar que la composición mejora el sistema inmunitario del bebé posteriormente en su vida, por ejemplo, la etiqueta puede contener una frase tal como "estimula la maduración del sistema inmunitario", "reduce la reacción alérgica", "menos estrés", "reduce la sensibilidad" o una frase similar.

Referencias

1. Deurloo DT, van Esch BC, Hofstra CL, Nijkamp FR, van Oosterhout AJ. CTLA4-IgG reverses asthma manifestations in a mild but not in a more "severe" ongoing murine model. Am J Respir Cell Mol Biol. 2001; 25: 751 - 60.
2. L. Prosky et al., J. Assoc. Off. Anal. Chem. 71, 1017 - 1023 (1988).
3. Lucas, A. 2000, "Programming not metabolic imprinting", Am. J. Clin. Nutr., 71: 602.
4. Documento WO 2002/42484.
5. Documento WO 2001/60378.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un oligosacárido no digerible para su uso para mejorar un sistema inmunitario y/o para prevenir un trastorno relacionado con el sistema inmunitario en un sujeto mamífero, en donde la composición es para su administración a una hembra en periodo de lactancia postparto que está alimentando mediante lactancia natural al sujeto mamífero.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el oligosacárido no digerible se selecciona del grupo que consiste en galacto-oligosacárido, fructo-oligosacárido y oligosacárido ácido.

3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el oligosacárido no digerible es galacto-oligosacárido y fructo-oligosacárido en una proporción ponderal de 9:1, de 5:1 o de 3:2.

4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el oligosacárido no digerible es galacto-oligosacárido, fructo-oligosacárido y oligosacárido ácido en una proporción ponderal de 9:1:2, de 5:1:2 o de 7:1:3.

5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende oligosacáridos no digeribles en un intervalo de entre el 0,1 % en peso y el 10 % en peso.

6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es para su administración en una dosis de entre 0,1 y 500 g/día.

7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto mamífero es un sujeto humano.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el sujeto humano tiene una edad inferior a 36 meses.

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en donde el sistema inmunitario del sujeto humano mejora cuando el sujeto humano tiene una edad superior a 12 meses.

10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el trastorno relacionado con el sistema inmunitario es una reacción alérgica indeseada, indeseable y/o excesiva.

11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hembra tiene un trastorno relacionado con el sistema inmunitario.

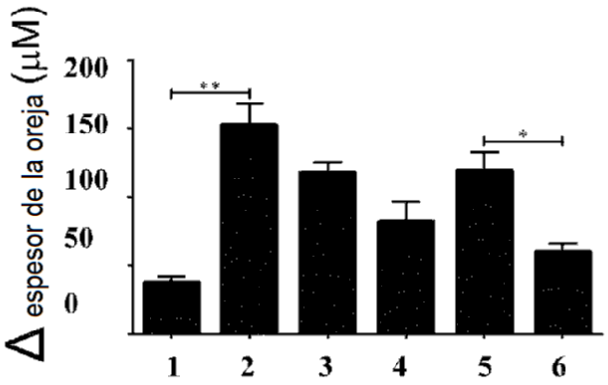


FIGURA 1

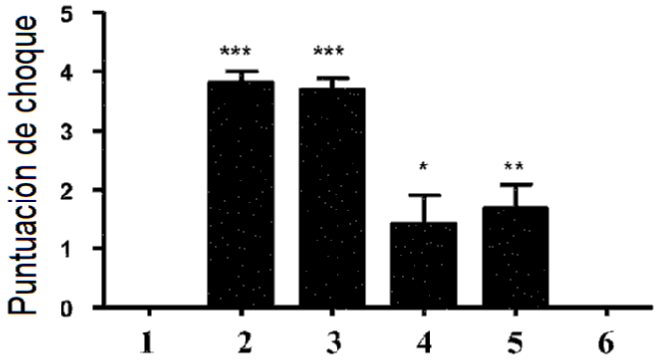


FIGURA 2

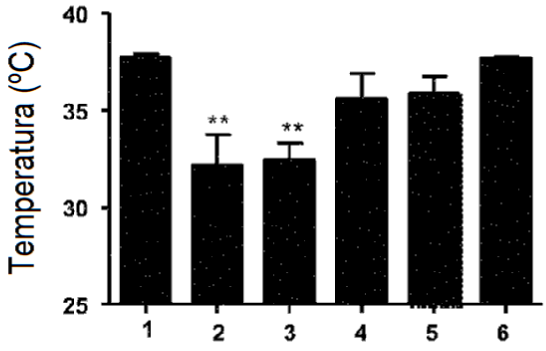
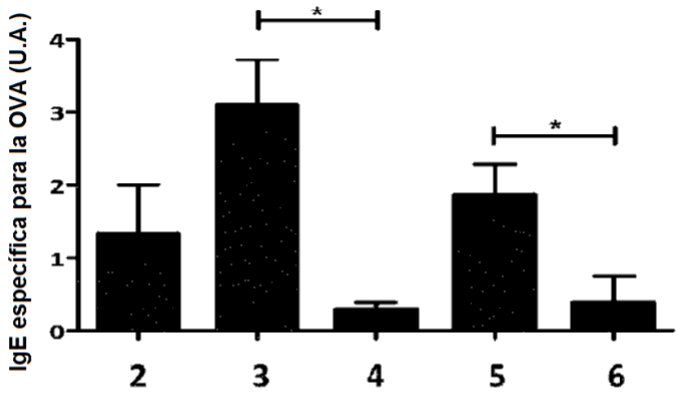
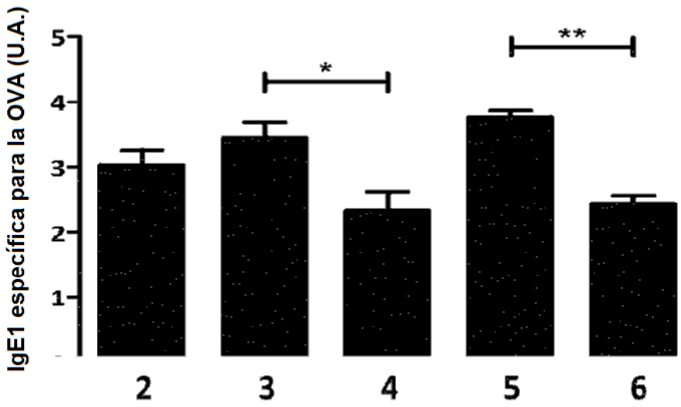


FIGURA 3

A


IgE específica para la OVA (U.A.)
0
1
2
3
4
*
*
2
3
4
5
6

B


IgE1 específica para la OVA (U.A.)
1
2
3
4
5
*
**
2
3
4
5
6

C

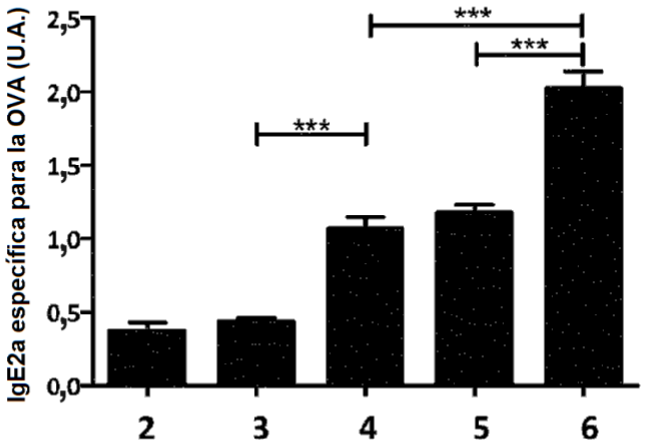

IgE2a específica para la OVA (U.A.)
0,0
0,5
1,0
1,5
2,0
2,5
***
***
***
2
3
4
5
6

FIGURA 4