

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 960**

51 Int. Cl.:

A01N 43/04 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 31/745 (2006.01)

A61K 31/7016 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2010 PCT/US2010/000447**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.09.2010 WO10098822**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2010 E 10746529 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2400839**

54 Título: **Formulaciones prebióticas y procedimientos de uso**

30 Prioridad:

24.02.2009 US 155150 P

13.10.2009 US 272622 P

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

13.02.2017

73 Titular/es:

RITTER PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

1880 Century Park East, No 1100

Los Angeles, CA 90067, US

72 Inventor/es:

RITTER, ANDREW J.;

SAVAIANO, DENNIS;

BARNES, DAVID y

KLAENHAMMER, TODD

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 600 960 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

Formulaciones prebióticas y procedimientos de uso

Antecedentes de la invención

5 De acuerdo con varias fuentes, hay 30 a 50 millones de personas en el mundo que son intolerantes a la lactosa. En los años 1960 y 1970, se informó de que el 70% de los adultos en el mundo tenía intolerancia a la lactosa. En 1995, se informó de que el 75% de los adultos en el mundo y el 25% de los adultos en los EE.UU. se clasificaron como intolerancia a la lactosa. En 1994, se informó de que el 75% de los afroamericanos y nativos americanos y el 90% de los americanos asiáticos tenían intolerancia a la lactosa. También se ha informado de que el 30% de los adultos que son en su mayoría descendientes de europeos de América del Norte se han adaptado a la alta actividad de la lactasa en la edad adulta. La investigación concluye que esta adaptación está controlada genéticamente, permanente y relacionada con una larga tradición de consumo de leche y productos lácteos en estas regiones del mundo.

15 La intolerancia a la lactosa es la incapacidad de digerir cantidades significativas de lactosa, un azúcar natural principal que se encuentra en la leche y los productos lácteos de todos los mamíferos. La intolerancia a la lactosa es causada por una escasez de la enzima lactasa, que es producida por las células que recubren el intestino delgado y es esencial para digestión de la lactosa. La lactasa descompone la lactosa, un disacárido, en dos formas de azúcar más simples llamadas glucosa y galactosa, que luego se transportan a través de la membrana celular y se absorbe en el torrente sanguíneo. Si lactasa no está presente, o no está presente en niveles suficientes, el exceso de lactosa no digerida pasa a través del intestino delgado al intestino grueso donde es fermentada por bacterias en el colon ("microbiota colónica", "microbiota intestinal", o "microbiota intestinal comensal"). La fermentación de la lactosa en el intestino grueso produce hidrógeno y metano que puede llevar a hinchazón, gases y diarrea. Estos síntomas son causados por una actividad muy baja de lactasa en el intestino y se encuentran en sujetos que son intolerantes a la lactosa. No todos los sujetos con deficiencia de lactasa tienen los síntomas comúnmente asociados con la intolerancia a la lactosa, pero los que los tienen se dice que presentan intolerancia a la lactosa.

25 Si un sujeto sospecha que tiene intolerancia a la lactosa, es potencialmente perjudicial para él o ella restringir su dieta debido a que la restricción puede producir una escasez de nutrición o una falla en la detección de una enfermedad más grave. La leche y otros productos lácteos son fuentes importantes para la nutrición en la dieta americana básica. Los nutrientes principales de la leche son proteínas, calcio, riboflavina, vitamina A y vitamina D. El calcio es una parte importante de la cantidad diaria recomendada de vitaminas y minerales y cualquier deficiencia de estos puede producir riesgos para la salud tales como osteoporosis, hipertensión, o densidad ósea débil.

Los niños pequeños que tienen intolerancia a la lactosa son muy raros. La cantidad de la enzima lactasa que produce un cuerpo generalmente alcanza un máximo inmediatamente después del nacimiento y luego disminuye en la mayoría de las personas durante las edades de aproximadamente 3-15.

35 En general, los seres humanos desarrollan intolerancia a la lactosa a partir de una causa primaria o secundaria. La causa primaria es un inicio de la pérdida de lactasa que se considera que es una afección permanente. Este inicio puede ocurrir en un período variable después del período de destete. La causa primaria también está determinada genéticamente. La causa secundaria es generalmente una afección temporal que se produce como resultado de otra enfermedad o evento que daña el revestimiento del intestino delgado, donde la lactasa es activa. Esta afección temporal puede ser causada por diarrea aguda, enfermedad, infección parasitaria, enfermedad de Cohn, enfermedad celíaca, cirugía gastrointestinal, o la ingesta de ciertos medicamentos.

45 Además de las causas primarias y secundarias, ciertas poblaciones étnicas y raciales humanos tienen una mayor predisposición a la intolerancia a la lactosa. En estas poblaciones, los hábitos y actitudes sociales y culturales influyen en la intolerancia a la lactosa. La actividad de la lactasa también puede disminuir con la edad en ciertas poblaciones étnicas y raciales, que incluyen las poblaciones que tienen orígenes en Europa, las llanuras africanas, y las estepas siberianas. Los seres humanos que tienen más probabilidades de tener o desarrollar intolerancia a la lactosa incluyen los descendientes de Asia, Medio Oriente, América del Norte, África, y América Latina.

Liz et al' "Production of non monosaccharide and high purity galactooligosaccharides (GOS) by immobilized enzyme catalysis and fermentation with immobilized yeast cells" Process Biochemistry. Elsevier, NL vol 43 no 8, 1 August 2008, páginas 896-899 generalmente describe GOS de alta pureza para el tratamiento de la intolerancia a la lactosa.

Resumen de la invención

50 Se proporciona un procedimiento para aumentar la tolerancia a la lactosa en un sujeto que experimenta uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa que comprende administrar una composición que comprende GOS al sujeto cada día durante un número predeterminado de días. En un ejemplo, dicha composición además comprende un probiótico. En otro ejemplo, dicha composición no contiene un probiótico. En otro ejemplo, dicha composición comprende una dosis inferior de GOS en el primer día de administración que el último día de administración. En otro ejemplo, dicha composición comprende la misma dosis de GOS en el primer día de administración que el último día

de administración. En otro ejemplo, dicho procedimiento comprende administrar dicha composición una vez al día. En otro ejemplo, dicho procedimiento comprende administrar dicha composición dos veces al día. En otro ejemplo, dicho procedimiento comprende administrar dicha composición tres veces al día. En otro ejemplo, dicha composición que comprende GOS se proporciona como un polvo, un comprimido, o una cápsula. En otro ejemplo, dicha composición que comprende GOS se administra sin una comida. En otro ejemplo, dicha composición que comprende GOS se administra en conjunto con una comida. En otro ejemplo, dicha composición que comprende GOS se administra con el desayuno y cena. En otro ejemplo, dicha composición que comprende GOS se administra con desayuno, almuerzo y cena. En otro ejemplo, dicho uno o más síntomas comprenden flatulencia, ardor estomacal, malestar estomacal, náuseas, hinchazón, flatulencia, diarrea, dolor abdominal, cólicos, o vómitos. En otro ejemplo, al menos aproximadamente 96% por ciento del peso total de la composición es GOS.

Se proporciona una composición prebiótica que comprende GOS para usar en el tratamiento de la tolerancia a la lactosa en un sujeto, en la que dicha composición comprende menos de 5% de sacáridos digeribles. Se proporcionan formas de realización en las reivindicaciones adjuntas. En un ejemplo de realización, dicha composición está contenida dentro de una cápsula. En otro ejemplo, dicha cápsula es una cápsula de gelatina. En otro ejemplo, dicha cápsula de gelatina comprende un jarabe o líquido viscoso que comprende GOS. En otro ejemplo, dicho jarabe no contiene un anti-oxidante o conservante. En otro ejemplo, dicha composición está contenida en un comprimido. En otro ejemplo, la composición también comprende un probiótico. En otro ejemplo, dicha composición de GOS comprende una cubierta entérica.

Se proporciona una forma de dosis oral de GOS que comprende aproximadamente 0,1 a 2 gramos de una composición de GOS en la que dicha composición de GOS es un jarabe o líquido viscoso encapsulado en una cápsula de gelatina. En un ejemplo, dicha composición de GOS comprende aproximadamente 80% de GOS en peso. En otro ejemplo, dicha composición de GOS comprende aproximadamente 96% de GOS en peso. En otro ejemplo, la composición de GOS además comprende un probiótico. En otro ejemplo, la composición de GOS comprende una cubierta entérica.

Se proporciona una forma de dosis oral de GOS que comprende una composición de GOS en un comprimido o cápsula formulado para la liberación controlada. En un ejemplo, dicha liberación controlada se produce en los intestinos. En otro ejemplo, dicha composición de GOS comprende una cubierta entérica. En otro ejemplo, dicha liberación controlada se produce en el intestino inferior. En otro ejemplo, la composición además comprende un probiótico. En un ejemplo, dicha composición de GOS comprende una cubierta entérica.

30 **Breve descripción de los dibujos**

Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá con referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los cuales:

35 La Figura 1 ilustra la estructura química de lactulosa.

La Figura 2 ilustra la estructura química de rafinosa.

La Figura 3 ilustra la estructura química de estaquirosa.

La Figura 4 ilustra la estructura química de inulina.

La Figura 5 ilustra un régimen de tratamiento con una composición de GOS 70%.

40 La Figura 6 ilustra otro régimen de tratamiento con una composición de GOS 70%.

La Figura 7 ilustra a régimen de tratamiento con una composición de GOS 90%.

La Figura 8 ilustra otro régimen de tratamiento con una composición de GOS 93%.

La Figura 9 ilustra un régimen de tratamiento con una composición de GOS 95%.

La Figura 10 ilustra un ejemplo no limitante de diferente GOS con un DP de 2, 3, y 4.

45 La Figura 11 ilustra un cromatógrafo HPLC de una muestra que contiene GOS de alta pureza.

La Figura 12 ilustra el crecimiento NCFM *Lactobacillus acidophilus* en GOS1 2% (95%) o glucosa.

Las Figuras 13A y 13B ilustran cromatogramas de HPLC de las composiciones de GOS de la presente invención antes (13A) y después (13B) de una etapa de purificación.

50 La Figura 14 ilustra el crecimiento comparativo de *Lacidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve*, y *Bifidobacterium longum* en GOS1 (95%).

La Figura 15 ilustra el crecimiento comparativo de *B. longum*, *Bifidobacterium pseudolongum*, *Bifidobacterium animalis*, y *Bifidobacterium adolescentis* en glucosa y GOS1 (95%).

La Figura 16 ilustra el crecimiento comparativo de *B. pseudolongum* NCK20383 en glucosa, lactosa, GOS1 (95%), y GOS2 (90%).

- 5 La Figura 17 ilustra el crecimiento comparativo de cuatro cepas de bifidobacterias en glucosa, GOS1 (95%), GOS2 (90%), y lactosa.

La Figura 18 ilustra el crecimiento de 3 cepas de *Escherichia coli* en medios sin carbohidratos añadidos (control), o 2% de glucosa añadida, GOS1 (95%), o GOS2 (90%).

Descripción detallada de la invención

10 I. Panorama general

En la presente se describen procedimientos, composiciones, kits, y procedimientos comerciales útiles para la reducción de síntomas de intolerancia a la lactosa en un sujeto que lo necesita, y para mejorar la salud gastrointestinal (GI) general. Los síntomas de intolerancia a la lactosa incluyen gases, ardor estomacal, malestar estomacal, hinchazón, flatulencia, diarrea, dolor abdominal, cólicos, náuseas, o vómitos. Los problemas digestivos menores relacionados con la GI también incluyen ocasionalmente hinchazón, diarrea, constipación, gases, ardor estomacal, o malestar estomacal. Los procedimientos y composiciones descritos en la presente pueden ser útiles para reducir o eliminar uno o más de estos síntomas, por ejemplo a través de la adaptación colónica. La malabsorción de fructosa y sorbitol también son comunes cuando la malabsorción de lactosa está presente. Los procedimientos y composiciones descritos en la presente también pueden ser útiles para reducir o eliminar la mala absorción de sacáridos o carbohidratos tales como lactosa, fructosa, o sorbitol.

En un aspecto de los procedimientos descritos, la reducción o eliminación de los síntomas persiste después que ha concluido el tratamiento de una afección. Por lo tanto, los procedimientos descritos no se tienen que usar en forma continua, sino más bien se pueden usar durante un período de tiempo diferenciado y luego discontinuado. En otro aspecto de los procedimientos, la reducción o eliminación de los síntomas pueden ser temporales, y después de que ha pasado una cantidad de tiempo, el tratamiento se puede administrar cuando los síntomas reaparecen para mantener los efectos de los procedimientos descritos en la presente. En aún otro aspecto de los procedimientos, los procedimientos descritos se pueden administrar sobre una base regular para reducir los síntomas de intolerancia a la lactosa y para mejorar la salud gastrointestinal general (GI).

En otro aspecto, se proporcionan composiciones y procedimientos que comprenden una composición prebiótica que son útiles para el tratamiento de intolerancia a la lactosa, reducción de síntomas de intolerancia a la lactosa, y para mejorar la salud gastrointestinal general (GI). En una realización, una composición prebiótica comprende uno o más sacáridos (en la presente, también se denomina de modo indistinto como carbohidratos o azúcares) que no son digeribles por un sistema digestivo humano. En otra realización una composición prebiótica consiste esencialmente en un sacárido que es no digerible por un sistema digestivo humano. En una realización, el uno o más sacáridos son oligosacáridos en el que el grado de polimerización (DP) es de 2 a 20. En una realización el grado de polimerización puede ser 2 (por ejemplo, véase la Figura 10), 3 (por ejemplo, véase la Figura 10), 4 (por ejemplo, véase la Figura 10), 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20. En otra realización, el uno o más sacáridos son un polisacárido, en el que el grado de polimerización es mayor de 10. En otra realización, el sacárido comprende una mezcla de oligosacáridos o polisacáridos no digeribles. En otra realización, una composición prebiótica comprende uno o más sacáridos digeribles y uno o más oligosacáridos no digeribles. En una realización, el sacárido es un oligosacárido, tal como un disacárido, un trisacárido, un tetrasacárido, un pentasacárido, un hexasacárido, un heptasacárido, un octasacárido, un nonasacárido, o un deca-sacárido. Los sacáridos que no son digeribles por los seres humanos incluyen, pero sin limitación, transgalactooligosacáridos, galacto-oligosacáridos, lactulosa (Figura 1), rafinosa (Figura 2), estaquiosa (Figura 3), lactosacarosa, fructooligosacáridos, isomalto-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, oligosacárido de paratinosas, anhídrido de difructosa III, sorbitol, maltitol, lactitol, paratinosa reducida, celulosa, β -glucosa, (β -galactosa, β -fructosa, verbascosa, galactinol, y β -glucano, goma guar, pectina, alginato de alto sodio, y lambda carragenina,

En una realización una composición prebiótica comprende un sacárido que es inulina (Figura 4), fructo-oligosacárido (FOS), lactulosa, galacto-oligosacárido (GOS), rafinosa, o estaquiosa. En otra realización el sacárido es un oligosacárido que es no digerible por un sistema digestivo humano, contiene al menos un enlace beta-glicosídico (por ejemplo, beta galactosídico o beta glucosídico), y puede inducir la digestión con lactosa cuando se alimenta a un sujeto que lo necesita. En una realización, el sujeto que lo necesita es un ser humano. En otra realización el sacárido es un oligosacárido que es no digerible por un sistema digestivo humano y contiene al menos un enlace beta-glicosídico (por ejemplo, beta galactosídico o beta glucosídico) que se puede digerir con una bacteria. En una realización, la bacteria es un probiótico. En una realización, el sacárido es un oligosacárido que es no digerible por un sistema digestivo humano y contiene al menos un enlace alfa-glicosídico. En una realización la bacteria es un lactobacilo o una bifidobacteria. En una realización el sacárido es GOS.

En otra realización el sacárido es un oligosacárido que es no digerible por un sistema digestivo humano, contiene al menos un enlace alfa-glicosídico (por ejemplo, alfa- galactosídico o alfa-glucosídico), y puede inducir la digestión de lactosa cuando se alimenta a un sujeto que lo necesita. En una realización el sujeto que lo necesita es un ser humano. En otra realización el sacárido es un oligosacárido que es no digerible por un sistema digestivo humano y contiene al menos un enlace alfa-glicosídico (por ejemplo, alfa galactosídico o alfa glucosídico) que puede ser metabolizado por una bacteria. En una realización la bacteria es un probiótico. En una realización la bacteria es un lactobacilo o una bifidobacteria. En una realización el sacárido es GOS.

En una realización, una composición prebiótica comprende al menos un sacárido no digerible y opcionalmente contiene uno o más sacáridos digeribles o oligosacáridos. Los sacáridos digeribles son los que son digeribles por un sistema digestivo humano. En una realización, el uno o más sacáridos digeribles es lactosa, galactosa, o glucosa. En otra realización, una composición prebiótica no contiene lactosa. En una realización, una composición prebiótica no contiene bacterias probióticas. En otra realización, una composición prebiótica contiene al menos una cepa de bacteria probiótica.

En una realización, una composición prebiótica contiene un oligosacárido que aumenta la actividad de β -galactosidasa en el intestino grueso. En una realización, una composición prebiótica contiene un oligosacárido que aumenta la cantidad de actividad prebiótica en el intestino grueso.

II. Prebióticos

Los prebióticos son sustancias no digeribles que cuando se consumen proporcionan un efecto fisiológico beneficioso sobre el huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento o actividad favorable de un número limitado de bacterias indígenas (Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebióticos. J Nutr. 1995 Jun;125(6):1401- 12.). Un prebiótico es generalmente un sacárido que es no digerible o esencialmente no digerible por un ser humano y actúa para fomentar el crecimiento de bacterias probióticas en el intestino, aumentar la adhesión de bacterias probióticas en el intestino, desplazar patógenos, o proporcionar una dosis fermentable de carbohidratos a las bacterias probióticas (simbióticas) o bacterias comensales seleccionadas y aumentar los niveles de estas poblaciones microbianas (especialmente los lactobacilos y las bifidobacterias) en el tracto gastrointestinal. Un prebiótico puede ser un sacárido que no es digerible por el huésped humano y puede actuar como una fibra no digerible en la dieta. Esta no digeribilidad se debe a que los seres humanos carecen de las enzimas que descomponen algunos o todos los oligosacáridos prebióticos a medida que se desplazan a través del tracto digestivo. Cuando un prebiótico alcanza el intestino delgado y el colon, las bacterias que codifican una enzima o enzimas capaces de digerir el prebiótico pueden descomponer el prebiótico en azúcares simples que las bacterias pueden utilizar. Por ejemplo, se ha informado de las bifidobacterias y los lactobacilos digieren los sacáridos prebióticos.

Los prebióticos adecuados pueden incluir uno o más de un carbohidrato, monómero de carbohidrato, oligómero de carbohidrato o polímero de carbohidrato. En una realización, los prebióticos son sacáridos no digeribles, que incluyen monosacáridos no digeribles, oligosacáridos no digeribles, o polisacáridos no digeribles. En una realización, las unidades de azúcar de un oligosacárido o polisacárido se pueden unir en una cadena lineal única o pueden ser una cadena con uno o más ramas laterales. La longitud del oligosacárido o polisacárido puede variar de una fuente a otra. En una realización, pequeñas cantidades de glucosa también pueden estar contenidas en la cadena. En otra realización, la composición prebiótica se puede hidrolizar parcialmente o contener restos de azúcar individuales que son componentes del oligosacárido principal.

En una realización, una composición prebiótica descrita en la presente consiste esencialmente en uno o más sacáridos no digeribles. En otra realización, una composición prebiótica consiste esencialmente en uno o más oligosacáridos no digeribles. En una realización, los oligosacáridos no digeribles son GOS. En otras realizaciones, una composición descrita en la presente consiste esencialmente en GOS no digerible y no contiene un microbio probiótico, o microbios.

En una realización una composición prebiótica de la invención permite que la microbiota colónica, que comprende microorganismos conocidos por aumentar la capacidad de un sujeto para tolerar los carbohidratos fermentables, sea mantenida o repuesta regularmente a través del consumo de la composición prebiótica. En una realización, la adaptación de la microbiota intestinal y colónica aumenta la capacidad del intestino y colon de utilizar lactosa sin producir gas. Los cambios adaptativos en la microbiota del tracto gastrointestinal pueden ser útiles para la reducción de hinchazón, diarrea, distensión gástrica, dolor, flatulencia o del consumo de productos lácteos y otras composiciones que contienen lactosa. En una realización, la tolerancia de un sujeto humano a los productos lácteos, en general, se puede mejorar a través del consumo regular de una composición prebiótica.

Los prebióticos pueden promover que las bacterias colónicas que lentifican la fermentación. Por ejemplo, FOS, Neosugar, o inulina promueven el crecimiento de bacterias formadoras de ácido en el colon, tales como las bacterias pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*. Por ejemplo, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifido bacteria bifidus* pueden desempeñar un papel en la reducción del número de bacterias patógenas en el colon. Las propiedades adicionales, tales como el efecto de los prebióticos sobre el pH del colon y el aumento de volumen de heces proporcionan su clasificación como fibras dietéticas. En modelos experimentales, los prebióticos pueden

mejorar la biodisponibilidad de minerales esenciales. Como una fibra, se considera que los prebióticos lentifican la digestión. Otros polímeros, tales como diversas gomas a base de galactanos y carbohidratos, tales como psilio guar, carragenina, gelano y konjac, también son conocidos para mejorar la salud gastrointestinal (GI). La lactulosa de carbohidrato también puede mejorar la salud GI.

- 5 En una realización, una composición prebiótica comprende uno o más de GOS, lactulosa, rafinosa, estaquiosa, lactosacarosa, FOS (es decir, oligofruktosa u oligofruktano), inulina, isomaltooligosacárido, xilo-oligosacárido, oligosacárido de paratinosa, oligosacáridos transgalactosilados (es decir, transgalacto-oligosacáridos), disacáridos de transgalactosilato, oligosacáridos de soja (es decir, sojaoligosacáridos), gentiooligosacáridos, glucooligosacáridos, pecticoligosacáridos, policondensados de palatinosa, anhídrido de difruktosa III, sorbitol, maltitol, lactitol, polioles, polidextrosa, paratinosa reducida, celulosa, β -glucosa, β -galactosa, β -fructosa, verbascosa, galactinol, y β -glucano, goma de guar, pectina, alginato sodio alto y carragenina lambda, o sus mezclas

En una realización, una composición prebiótica comprende una mezcla de uno o más oligosacáridos no digeribles, polisacáridos no digeribles, monosacáridos libres, sacáridos no digeribles, almidón o polisacáridos no almidón. En una realización, una composición prebiótica de una composición prebiótica es una composición de GOS.

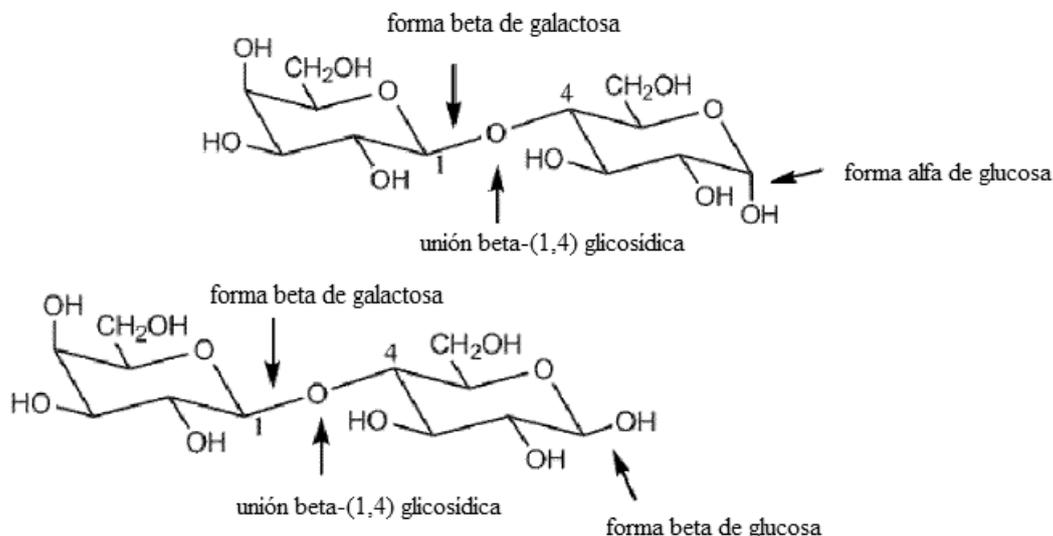
- 15 En una realización a composición prebiótica reduce o elimina uno o más síntomas asociados con intolerancia a la lactosa o con problemas digestivos de lactosa, que incluyen, pero sin limitación cólicos, flatulencia, dolor estomacal, vómitos, hinchazón, diarrea, náuseas, distensión gástrica y dolor intestinal, en un sujeto que lo necesita. En una realización el sujeto es un paciente. En otra realización el sujeto es un ser humano. En otra realización, el sujeto es un animal no humano.
- 20 El término "aproximadamente" significa que la indicación numérica de referencia más o menos 10% de la indicación numérica de referencia.

El término "por ciento en peso" como se usa en referencia al por ciento en peso de un componente en una composición, significa el porcentaje del peso de los componentes en comparación con el peso en seco total de la composición.

25 **A. Estructura de oligosacárido**

En general se considera que los oligosacáridos tienen un extremo reductor y un extremo no reductor, sea o no el sacárido en el extremo reductor es, de hecho, un azúcar reductor. De acuerdo con la nomenclatura aceptada, la mayoría de los oligosacáridos se representan en la presente con el extremo no reductor a la izquierda y el extremo reductor a la derecha. La mayoría de los oligosacáridos descritos en la presente con el nombre o abreviatura para el sacárido no reductor (por ejemplo, Gal o D-Gal), precedido o seguido de la configuración del enlace glicosídico (α o β), el enlace del anillo, la posición del anillo del sacárido reductor implicado en el enlace, y luego el nombre o abreviatura del sacárido reductor (por ejemplo, Glc o D-Glc). La unión (por ejemplo, unión glicosídica, unión galactosídica, unión glucosídica) entre dos unidades de azúcar se puede expresar, por ejemplo, como 1,4, 1--> 4, o (1-4). Cada sacárido está en forma cíclica (es decir, forma de piranosa o furanosa). Por ejemplo, la lactosa es un disacárido compuesto por formas cíclicas de galactosa y glucosa unidas por una unión beta (1-4) en la que el puente de oxígeno acetal está en la orientación beta. La lactosa existe como alfa y beta-lactosa (véase estructuras más abajo). La lactosa se puede expresar como β -D-galactopiranosil-(1-4)- β -D-glucopiranososa, β -D-Gal-(1-4)- β -D-Glc o como Gal β (1-4)-Glc. α -lactosa se puede expresar como β -D-galactopiranosil-(1-4)- α -D-glucopiranososa, β -D-Gal- (1-4)- α -D-Glc o como Gal β (1-4) -Glc.

- 40 Ambos FOS y GOS son sacáridos no digeribles. Las uniones β -glicosídicas de sacáridos, tales como las que se encuentran, pero sin limitación, en FOS y GOS, hacen que estos prebióticos sean principalmente no digeribles y no absorbibles en el estómago y el intestino delgado (véase a continuación). Además, un GOS α -unido (α -GOS) no es hidrolizado por la amilasa salival humana, pero puede ser utilizado por *Bifidobacterium bifidum* y *Clostridium butyricum* (Yamashita A. et al (2004) J. Appl. Glycosci. 51:115-122). FOS y GOS pueden pasar a través del intestino delgado y en el intestino grueso (colon) principalmente intactos, excepto cuando los microbios probióticos y comensales son capaces de metabolizar los oligosacáridos.



B. GOS

1. Introducción

5 GOS (también conocidos como galacto-oligosacáridos, galactooligosacáridos, trans-oligosacárido (TOS), trans-
 galacto-oligosacárido (TGOS), y trans-galactooligosacáridos) son oligómeros o polímeros de moléculas de galactosa
 que termina principalmente con una glucosa o, a veces terminan con una molécula de galactosa y tienen diversos
 grados de polimerización (generalmente el DP está entre el 2-20) y tipo de uniones. En una realización, GOS
 comprende moléculas de galactosa y glucosa. En otra realización, GOS comprende solo las moléculas de galactosa.
 10 En una realización adicional, GOS son oligosacáridos que contienen galactosa de la forma de $[\beta\text{-D-Gal-(1-6)}]_n\text{-}\beta\text{-D-Gal-}$
 $(1-4)\text{-D-Glc}$ en que n es 2-20. En otra realización, GOS son oligosacáridos que contienen galactosa de la forma
 de $\text{Glc } \alpha\text{1-4-}[\beta\text{Gal 1-6}]$ en que n = 2-20. En otra realización, GOS son en la forma de $\alpha\text{-D-Glc(1-4)-}[\beta\text{-D-Gal-(1-6)-}]$,
 donde n = 2-20. Gal es una unidad de galactopiranososa y Glc (o Glu) es una unidad de glucopiranososa.

15 En una realización, una composición prebiótica comprende un compuesto relacionado con GOS. Un compuesto
 relacionado con GOS puede tener las siguientes propiedades: a) un resto "sin lactosa"; por ejemplo, GOS con un
 resto gal-glu y cualquier valor de polimerización o tipo de unión; o b) ser estimulantes para los microbios
 "fermentadores de lactosa" en el tracto gastrointestinal humano; por ejemplo, la rafinosa (gal-fru-glu) es un
 compuesto GOS "relacionado" que es estimulante para los lactobacilos y las bifidobacterias.

20 En una realización, una composición prebiótica comprende GOS con un bajo grado de polimerización. En una
 realización a composición prebiótica que comprende GOS con un bajo grado de polimerización aumenta el
 crecimiento de bacterias probióticas y comensales seleccionadas en mayor medida que una cantidad equivalente de
 una composición prebiótica que comprende GOS con un alto grado de polimerización. En una realización, una
 composición prebiótica que comprende un porcentaje alto de GOS con un bajo grado de polimerización aumenta el
 crecimiento de las bacterias probióticas y comensales beneficiosas en mayor medida que una cantidad equivalente
 25 de una composición prebiótica que comprende un bajo porcentaje de GOS con un bajo grado de polimerización. En
 una realización a composición prebiótica comprende GOS con un grado de polimerización menor de 20, tal como
 menor de 10, menor de 9, menor de 8, menor de 7, menor de 6, menor de 5, menor de 4, o menor de 3. En otra
 realización a composición prebiótica que comprende GOS con un bajo grado de polimerización aumenta el
 crecimiento de bacterias probióticas y/o comensales seleccionadas en el tracto GI de un sujeto.

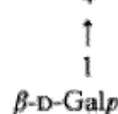
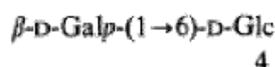
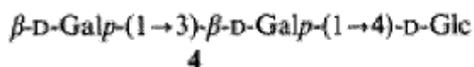
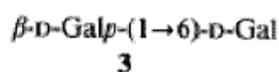
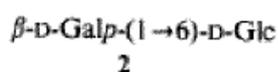
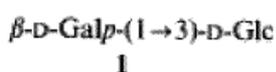
30 2. Síntesis de GOS

Los GOS se encuentran en la leche materna humana y bovina. Los GOS se pueden producir a partir de jarabe de
 lactosa utilizando la actividad de transgalactosilasa de la β -galactosidasa (Crittenden, (1999) Probiotics: A Critical
 Review. Tannock, G. (ed) Horizon Scientific Press, Wymondham, pp. 141-156). β -D-galactosidasa es conocida por
 catalizar no solo la hidrólisis de la unión β -D-galactósido de lactosa para dar D-glucosa y D-galactosa, sino también
 35 para llevar a cabo las reacciones transgalactosilación en las que el grupo D-galactosilo de un β -D galactósido se
 transfiere a un aceptor hidroxilado. Por ejemplo, cuando está presente un β -D-galactósido, tal como lactosa u otro
 carbohidrato, es posible obtener nuevas uniones de glicósido entre la unidad de D-galactosa y el aceptor. El

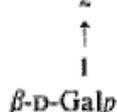
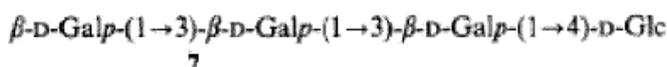
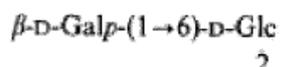
galactósido inicial tal como lactosa también puede estar presente en una mezcla de GOS siguiendo las reacciones transgalactosilación. Como se usa en la presene, GOS comprende uno o más sacáridos que han sido producidos a partir de un glicósido y la reacción transgalactosilación de una β -galactosidasa. En consecuencia, GOS incluye sacáridos tales como oligosacáridos transgalactosilados (es decir, transgalactooligosacáridos) o disacáridos transgalactosilados. El DP del oligosacárido formado puede variar, típicamente de 2-20, de acuerdo con la fuente de enzima. En una realización, una composición de GOS es una mezcla de uno o más sacáridos con un intervalo de DP de 2-6 (es decir, di- a hexasacáridos). En otra realización, una composición de GOS es una mezcla de uno o más sacáridos con un intervalo de DP de 2-8 (es decir, di-a octasacáridos). En otra realización, una composición de GOS es una mezcla de uno o más sacáridos con un intervalo de DP mayo de 8. En aún otra realización, una composición de GOS es una mezcla de uno o más sacáridos con un intervalo de DP de 9-15. En otra realización, una composición de GOS es una mezcla de uno o más sacáridos con un DP de 1, un intervalo de DP de 2-6, un intervalo de DP de 6-8, e intervalo de DP mayor de 8.

3. Uniones GOS

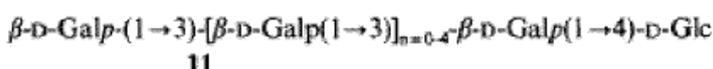
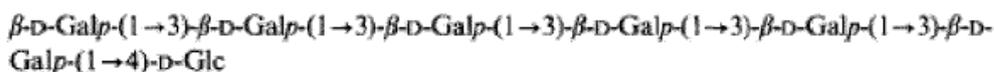
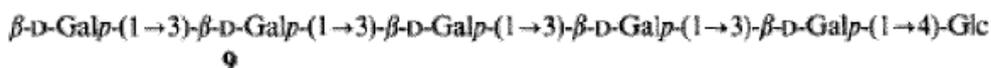
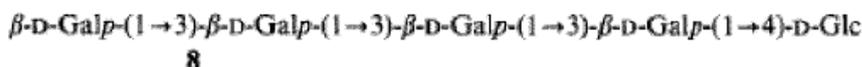
Las uniones entre las unidades de azúcar individuales halladas en GOS incluyen uniones β -(1-6), β -(1-4), β -(1-3) y β -(1-2). Las uniones β -(1-3) son menos comunes que las uniones β -(1-6) o β -(1-4). En una realización, GOS comprende un número de unidades galactopiranosilo unidas β -(1-6) o β -(1-4) unidas a un residuo glucopiranosilo terminal a través de un enlace α -(1-4) glicosídico. En otra realización, GOS comprende un número de unidades galactopiranosilo unidas β -(1-6) o β -(1-4) unidas a un residuo glucopiranosilo terminal a través de un enlace glicosídico β -(1-4). En otra realización, los GOS formados por transgalactosilación comprenden uniones β -D-galactopiranosilo-(1-3). En una realización, los GOS son sacáridos ramificados. Los oligosacáridos ramificados se pueden formar como un artefacto de la reacción de transgalactosilación. En otra realización, GOS son sacáridos lineales. Los ejemplos no limitantes de GOs incluyen los siguientes que se muestran a continuación:



5



6



La fuente de la β -galactosidasa puede terminar los productos finales de GOS a partir de las reacciones de transgalactosilación. Por ejemplo, β -galactosidasa de *Streptococcus thermophilus* puede producir una colección de disacáridos transgalactosilados que incluyen Gal β -(1-6) Glc, Gal β -(1-3) Glc, Gal β -(1-2) Glc, and Gal β -(1-6) Gal (Matsumoto et al., (1992), Chapter 5: Galactooligosaccharides, in Japanese Technology Reviews, ed. by Karbe, I., Gordon and Breach, NY, pp. 90-160). Los oligosacáridos transgalactosilados (TOS) se pueden producir usando β -galactosidasa de *Aspergillus oryzae* (Tanaka et al., (1983) Bifidobacteria Microflora, 2, 17-24), y consiste en tri-, tetra-, penta- y hexa-GOS. En otra realización, los GOS se preparan usando β -galactosidasa de *A. oryzae* y *Streptococcus thermophilus* (Ito et al., (1990), Microbial Ecology in Health and Disease, 3, 285-292) y contiene 36% de tri-, tetra-, penta- y hexa-GOS, 16% de disacáridos galactosil-glucosa y galactosil-galactosa, 38% de monosacáridos, 10% de lactosa.

En una realización, una cepa de *Bifidobacterium bifidum* (por ejemplo, número de acceso NCIMB 41171) produce una actividad de galactosidasa que convierte lactosa en una mezcla de GOS que comprende el disacárido Gal α (1-6) Gal, al menos un trisacárido seleccionado de Gal β (1-6)- Gal β (1-4)-Glc y Gal β (1-3)- Gal β (1-4)-Glc, el tetrasacárido Gal β (1-6)- Gal β (1-6)- Gal β (1-4)-Glc y el pentasacárido Gal β (1-6)- Gal β (1-6)- Gal β (1-6)- Gal β (1-4)-Glc. En una realización, una composición de GOS es una mezcla de 10 a 45% p/v del disacárido, 10 a 45% p/v del trisacárido, 10 a 45% p/v del tetrasacárido y 10 a 45% p/v del pentasacárido.

En otra realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos que comprende 20-28% en peso de uniones β (1-3), 20-25 % en peso de uniones β (1-4), y 45-55% en peso de uniones β (1-6). En una realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos que comprende 26% en peso de uniones β (1-3), 23% en peso de uniones β (1-4) y 51% en peso de uniones β (1-6).

Alfa-GOS (también llamada GOS de enlace alfa o GOS alfa-unido) son oligosacáridos que tienen un grupo alfa-galactopiranosilo. Alfa-GOS comprende al menos una unión alfa-glicosídica entre las unidades de sacárido. Los alfa-GOS se representan generalmente por α -(Gal)_n (n usualmente representa un número entero de 2 a 10) o α -(Gal)_n-Glc (n usualmente representa un número entero de 1 a 9). Los ejemplos incluyen una mezcla de α -galactosilglucosa, α -galactobiosa, α -galactotriosa, α -galactotetraosa, y oligosacáridos superiores. Los ejemplos adicionales no limitativos incluyen melibiosa, manninotriosa, rafinosa, estaquirosa, y similares, que se pueden producir a partir de oligosacáridos de remolacha, soja y similares.

Los productos de alfa-GOS comercialmente disponibles y sintetizados enzimáticamente también son útiles para las composiciones descritas en la presente. La síntesis de alfa-GOS con una enzima se lleva a cabo utilizando la reacción de condensación por deshidratación de α -galactosidasa con el uso de galactosa, sustancia que contiene galactosa o glucosa como sustrato. La sustancia que contiene galactosa incluye hidrolizados de sustancias que contienen galactosa, por ejemplo, una mezcla de galactosa y glucosa obtenida al permitir que la galactosidasa actúe sobre la lactosa, y similares. La glucosa se puede mezclar por separado con galactosa y usar como un sustrato con α -galactosidasa (véase por ejemplo, el documento WO 02/18614). Se han descrito procedimientos de preparación de alfa-GOS (véase, por ejemplo, los documentos EP1514551 y EP2027863).

En una realización, una composición de GOS comprende una mezcla de sacáridos que son alfa-GOS y sacáridos que se producen por transgalactosilación usando β -galactosidasa. En otra realización, GOS comprende alfa-GOS. En otra realización, alfa-GOS comprende α -(Gal)₂ de 10% a 100% en peso. En una realización, GOS comprende solo sacáridos que se producen por transgalactosilación usando β -galactosidasa.

En una realización, una composición de GOS puede comprender GOS con uniones alfa y uniones beta.

4. Unidad de sacárido GOS y composición

En una realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos que comprende 1-20% en peso de di-sacáridos, 1-20% en peso de tri-sacáridos, 1-20% en peso de tetrasacárido, y 1-20% en peso de penta-sacáridos. En otra realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos que consiste esencialmente en 1-20% en peso de di-sacáridos, 1-20% en peso de tri-sacáridos, 1-20% en peso de tetra-sacárido, y 1-20% en peso de pentasacáridos. En una realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos que comprende 1-20% en peso de sacáridos con DP de 1-3, 1-20% en peso de sacáridos con DP de 4-6, 1-20% en peso de sacáridos con DP de 7-9, y 1-20% en peso de sacáridos con DP de 10-12, 1-20% en peso de sacáridos con DP de 13-15.

En otra realización, una composición de GOS es una relación 1:1:1:1 de sacáridos con un DP de 2:3:4:5:6. En una realización, una composición de GOS es una relación de 1:2:3:2:1 de sacáridos con un DP de 1:2:3:4:5:6. En otra realización, una composición de GOS es una relación de (12 a 13):(4 a 5):1 de sacáridos con un DP de 3:4:5. En una realización, una composición de GOS es una relación de 12.3: 4.8:1 de sacáridos con un DP de 3:4:5. En una realización, una composición de GOS es una relación de (8-10):(10-15):(4-6):(1-3) de sacáridos con un DP de 2:3:4:5.

En otra realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos que comprende 50-55% en peso de

di-sacáridos, 20-30% en peso de tri-sacáridos, 10-20% en peso de tetra-sacárido, y 1-10% en peso de penta-sacáridos. En una realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos que comprende 52% en peso de di-sacáridos, 26% en peso de tri-sacáridos, 14% en peso de tetra-sacárido, y 5% en peso de penta-sacáridos.

5 En otra realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos que comprende 45-55% en peso de tri-sacáridos, 15-25% en peso de tetra-sacáridos, 1-10% en peso de pentasacáridos. En otra realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos que comprende 49.3% en peso de tri-sacáridos, 19% en peso de tetra-sacáridos, 4% en peso de penta-sacáridos.

10 En otra realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos que comprende 2-5% en peso de una mezcla de tri- a hexa-sacáridos, 25-35% en peso de Gal β (1-6)Glc, 5-15% en peso de Gal β (1-3) Glc, 5-15% en peso de Gal β (1-2) Glc, 25-30% en peso de Gal β (1-6) Gal, y 1-5% en peso Gal β -(1-3) Gal, y opcionalmente también contiene uno o más sacáridos digeribles o oligosacáridos. En otra realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos que comprende 3,9% en peso de una mezcla de tri- a hexa-sacáridos, 32,6% en peso de Gal β (1-6) Glc, 7,6% en peso de Gal β (1-3) Glc, 9,4% en peso de Gal β (1-2) Glc, 27,2% en peso de Gal β -(1-6) Gal, y 2,5% Gal β -(1-3) Gal, y opcionalmente también contiene uno o más sacáridos digeribles o oligosacáridos. Los sacáridos digeribles o oligosacáridos son carbohidratos que pueden ser digeridos por el sistema digestivo humano, e incluyen pero sin limitación lactosa, galactosa, o glucosa. En una realización, los sacáridos digeribles hallados en una composición de GOS comprenden lactosa, galactosa, o glucosa. En otra realización, una composición de GOS es una mezcla de oligosacáridos y lactosa no digeribles, glucosa o galactosa. En otro ejemplo, una composición de GOS se compone de 62% en peso de oligosacáridos y 38% de sacáridos digeribles.

5. GOS y medición sacarimétrica

En otra realización, una composición de GOS comprende una mezcla de oligosacáridos, en la que la composición tiene una medición sacarimétrica de al menos aproximadamente 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100 grados Brix. En otra realización, una composición de GOS comprende una mezcla de oligosacáridos, en la que la composición tiene a medición sacarimétrica de entre aproximadamente 50-100, 50-80, 60-80, o 70-80 grados Brix. En otro ejemplo, una composición de GOS tiene una medición sacarimétrica de entre aproximadamente 72 y 78 grados Brix. Por ejemplo, una composición de GOS puede comprender más de aproximadamente 93% de GOS y tiene un grado sacarimétrico de 75 grados Brix. En otro ejemplo, una composición de GOS puede comprender más de aproximadamente 93% de GOS, menos de aproximadamente 5% de sacáridos digeribles (tales como lactosa, glucosa, y galactosa), y tiene un grado sacarimétrico de 75 \pm grados Brix. En aún otro ejemplo, una composición de GOS puede comprender más de aproximadamente 93% de GOS, menor de aproximadamente 5% de sacáridos digeribles, menor de aproximadamente 10 ppm de metales pesados, menor de 0,1% de cenizas sulfatadas y tiene una medición sacarimétrica de 75 grados Brix.

6. Porcentajes y cantidades de GOS en las composiciones prebióticas

35 En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS, en la que la composición de GOS comprende 1-100% en peso de GOS. El porcentaje en peso de GOS se refiere al peso de GOS respecto al peso seco total de la composición de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS, en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 1% en peso de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 5% en peso de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 10% en peso de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS, en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 20% en peso de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 30% en peso de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 40% en peso de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 50% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 60% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 70% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende 72,3% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 80% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 85% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 90% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 91% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 92% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS

comprende aproximadamente 93% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 94% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 95% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 96% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 97% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 98% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 99% en peso de GOS. En otra realización, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 100% en peso de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende entre 0,1% y 100% de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5 %, o 100% en peso de GOS. El porcentaje en peso de GOS se refiere al peso de GOS con respecto al peso seco total de la composición prebiótica o de GOS.

En otros ejemplos, una composición prebiótica comprende una composición de GOS, en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 90%, 90,1%, 90,2%, 90,3%, 90,4%, 90,5%, 90,6%, 90,7%, 90,8%, 90,9%, 91%, 91,1%, 91,2%, 91,3%, 91,4%, 91,5%, 91,6%, 91,7%, 91,8%, 91,9%, 92%, 92,1%, 92,2%, 92,3%, 92,4%, 92,5%, 92,6%, 92,7%, 92,8%, 92,9%, 93%, 93,1%, 93,2%, 93,3%, 93,4%, 93,5%, 93,6%, 93,7%, 93,8%, 93,9%, 94%, 94,1%, 94,2%, 94,3%, 94,4%, 94,5%, 94,6%, 94,7%, 94,8%, 94,9%, 95%, 95,1%, 95,2%, 95,3%, 95,4%, 95,5%, 95,6%, 95,7%, 95,8%, 95,9%, 96%, 96,1%, 96,2%, 96,3%, 96,4%, 96,5%, 96,6%, 96,7%, 96,8%, 96,9%, 97%, 97,1%, 97,2%, 97,3%, 97,4%, 97,5%, 97,6%, 97,7%, 97,8%, 97,9%, 98%, 98,1%, 98,2%, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 100% en peso de GOS. El porcentaje en peso de GOS se refiere al peso de GOS con respecto al peso seco total de la composición prebiótica o de GOS.

En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 1-90%, aproximadamente 10-90%, aproximadamente 20-90%, aproximadamente 30-90%, aproximadamente 40-90%, aproximadamente 40-80%, aproximadamente 40-70%, aproximadamente 40-60%, aproximadamente 40-50%, aproximadamente 50-90%, aproximadamente 50-80%, aproximadamente 50-70%, aproximadamente 50-60%, aproximadamente 60-90%, aproximadamente 60-80%, aproximadamente 60-70%, aproximadamente 70-90%, aproximadamente 70-80%, aproximadamente 70-90%, aproximadamente 70-80%, aproximadamente 80-90%, aproximadamente 90-96%, aproximadamente 93-96%, aproximadamente 93-95%, aproximadamente 94-98%, aproximadamente 93-99%, o aproximadamente 90-100% en peso de GOS. El porcentaje en peso de GOS se refiere al peso de GOS con respecto al peso seco total de la composición prebiótica o de GOS.

En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende 0,01-20 g de una composición de GOS, tales como aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, o aproximadamente 20 g de composición de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 0,1-2 g de una composición de GOS.

Un producto prebiótico puede comprender GOS para mejorar la salud intestinal mediante la promoción del crecimiento de bifidobacterias en el intestino. En un ejemplo, el metabolismo de una composición de GOS por los lactobacilos y las bifidobacterias produce ácidos orgánicos y otros agentes que inhiben los patógenos entéricos. En otro ejemplo, una composición de GOS proporciona una ventaja selectiva para los organismos en el intestino que puede usarlos. En otro ejemplo, una composición de GOS actúa como anti-adhesivos para las bacterias del intestino. En otro ejemplo, una mezcla de oligosacáridos es útil para la preparación de un medicamento para prevenir la adhesión de patógenos o toxinas producidas por patógenos en la pared intestinal.

En un ejemplo, se proporciona una composición que comprende una cantidad adecuada de una composición prebiótica que es efectiva para la promoción del crecimiento de probióticos de modo que se lentifica la fermentación en el intestino o se mejora la salud gastrointestinal. En un ejemplo, los prebióticos se pueden administrar en una cantidad por porción de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 g, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 g, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 g, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 g, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 5, 6, 7, 7,5, 8, 9, o 10 mg o aproximadamente 0,25 g a aproximadamente 1,7 g. En otro ejemplo un prebiótico se puede administrar

5 en una cantidad por porción de aproximadamente 1 g, aproximadamente 2 g, aproximadamente 3 g, aproximadamente 4 g, aproximadamente 5 g, aproximadamente 6 g, aproximadamente 7 g, aproximadamente 8 g, aproximadamente 9 g, aproximadamente 10 g, aproximadamente 11 g, aproximadamente 12 g, aproximadamente 13 g, aproximadamente 14 g, aproximadamente 15 g, aproximadamente 16 g, aproximadamente 17 g, aproximadamente 18 g, aproximadamente 19 g, o aproximadamente 20 g. En otro ejemplo, el prebiótico usado puede ser de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 15 g, o aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 1 g, o aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 0,5 g o aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 2 g, o aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 1 g, o aproximadamente 0,2 g a aproximadamente 1 g, o aproximadamente 1 g a aproximadamente 5 g, o aproximadamente 1 g a aproximadamente 15 g por porción. En un ejemplo, se usa la cantidad efectiva menor de prebiótico. El prebiótico puede ser aproximadamente 0,5% a aproximadamente 100% en peso de una composición prebiótica.

15 En un ejemplo, una composición prebiótica (por ejemplo, GOS) se puede administrar en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 g, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 g, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 5, 6, 7, 7,5, 8, 9, o 10 mg. En otro ejemplo, una composición prebiótica se usa en una dosis de aproximadamente 7,5 mg. En un ejemplo, la dosis de una composición prebiótica administrada a un sujeto se puede aumentar de aproximadamente 1 g a aproximadamente 10 g con el tiempo. En un ejemplo, una dosis inicial de una composición prebiótica puede ser 1-3 gramo. Esta dosis se puede aumentar con el tiempo (por ejemplo, días o una semana) de modo que la dosis final es aproximadamente 10 g de GOS.

7. GOS y otros componentes de la composición de GOSs

25 La Tabla 1 contiene datos de un certificado de análisis de una composición de GOS 96,8%, que ilustra otros componentes que pueden estar en una composición prebiótica que comprende una composición de GOS.

Tabla 1. Certificado de análisis

Prueba	Resultados
Sustancia seca refractométrica	76,5°BxRDS
Pureza GOS	96,8 %
Sustancias relacionadas	
Lactosa	2,0 %
Glucosa	<0,1 %
Galactosa	1,1 %
Densidad	1,383 g/ml
Color (420 nm)	0,041 A.U.
Aspecto de la solución	Transparente
pH (solución 10%)	5,8
Conductancia (solución 10%)	22,7 µS/cm
Viscosidad	7295 cP
Impurezas volátiles orgánicas	
Metanol	17,0 ppm
Etanol	< 10 ppm
Metales pesados (Pb ²⁺)	< 10 ppm
Cenizas sulfatadas	0,07 %
Rotación óptica específica	+44,6 °

Prueba	Resultados
T.A.M.C. (recuento microbiano aeróbico total)	40 ufc/ml
T.Y.M.C. (recuento total de levaduras y hongos)	5 ufc/ml
Salmonella s.	Ausente ufc/10 ml
Escherichia coli	Ausente ufc/ml

5 En un ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 70% en peso de GOS, aproximadamente 3% en peso de humedad, aproximadamente 30% en peso de otros sacáridos, aproximadamente 0,1% en peso de cenizas, aproximadamente 1 ppm de metal pesado (por ejemplo, Pb), y aproximadamente 1 ppm arsénico (As_2O_3). En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la composición de GOS comprende aproximadamente 70- 75% en peso de GOS, aproximadamente 1-3% en peso de humedad, aproximadamente 20% en peso de lactosa, menor de 1% en peso de glucosa, menor de 1% en peso de galactosa, aproximadamente 0,1% en peso de cenizas, aproximadamente 1 ppm de metal pesado (por ejemplo, Pb), y aproximadamente 1 ppm de arsénico (As_2O_3).

10 En otro ejemplo, una composición de GOS comprende GOS y uno o más de agua o sacáridos digeribles. En un ejemplo, una composición de GOS comprende menos de aproximadamente 10 ppm de un metal pesado (tales como arsénico o plomo), que incluyen, pero sin limitación menor de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 ppm de un metal pesado. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende menos de aproximadamente 0,10% de cenizas sulfatadas, que incluyen, pero sin limitación menor de aproximadamente 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 15 o 0,1% de cenizas sulfatadas. En otro ejemplo, una composición de GOS puede comprender más de aproximadamente 90% de GOS, menos de aproximadamente 5% de sacáridos digeribles, menos de aproximadamente 10 ppm de metales pesados, y menos de aproximadamente 0,10% de cenizas sulfatadas. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende menos de aproximadamente 5000 ppm de etanol y menor de aproximadamente 3000 ppm de metanol. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende un recuento bacteriano menor de aproximadamente 100 ufc/g, y un recuento de hongos menor de aproximadamente 10 ufc/g.

25 En un ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 1-90%, aproximadamente 10-90%, aproximadamente 20-90%, aproximadamente 30-90%, aproximadamente 40-90%, aproximadamente 40-80%, aproximadamente 40-70%, aproximadamente 40-60%, aproximadamente 40-50%, aproximadamente 50-90%, aproximadamente 50-80%, aproximadamente 50-70%, aproximadamente 50-60%, aproximadamente 60-90%, aproximadamente 60-80%, aproximadamente 60-70%, aproximadamente 70-90%, aproximadamente 70-80%, aproximadamente 70-90%, aproximadamente 70-80%, aproximadamente 80-90%, aproximadamente 92-100%, aproximadamente 93-99%, aproximadamente 94-98%, aproximadamente 92-96%, aproximadamente 93-96%, o aproximadamente 93-95% en peso de GOS y menor de aproximadamente 10 ppm de metal pesados y menor de 30 aproximadamente 0,10% de cenizas sulfatadas. Los métodos analíticos estándar se pueden utilizar para determinar la cantidad de los diversos componentes en la composición prebiótica o de GOS, tales como, pero sin limitación HPLC, colorimetría (por ejemplo, colorimetría de sulfuro de sodio), o espectrofotometría (por ejemplo, espectrofotometría de absorción atómica).

35 En otro ejemplo, la absorbancia de una composición de GOS a aproximadamente A_{420} puede ser de aproximadamente 0,3 AU a aproximadamente 0,6 AU. En otro ejemplo, el pH de una composición de GOS puede ser de aproximadamente 3 a aproximadamente 7. En un ejemplo, la conductancia de una composición de GOS puede ser menor de aproximadamente 100 $\mu S/cm$.

La Figura 11 ilustra un cromatógrafo HPLC de una muestra de un ejemplo una composición de alta pureza de GOS.

8. GOS y sacáridos digeribles

40 En una realización, una composición de GOS puede comprender aproximadamente 1-5% de sacáridos digeribles, tales como lactosa, glucosa o galactosa. En otra realización, una composición de GOS puede comprender aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1% glucosa o aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1% glucosa. En otra realización, una composición de GOS puede comprender aproximadamente 0,1% galactosa a aproximadamente 2% galactosa. En otro ejemplo, la densidad de una composición de GOS puede ser 45 aproximadamente 1200 a aproximadamente 1500 g/ml.

En un ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 1-90%, aproximadamente 1-80%, aproximadamente 1-70%, aproximadamente 1-60%, aproximadamente 1-50%, aproximadamente 1-40%,

aproximadamente 40-90%, aproximadamente 40-80%, aproximadamente 40-70%, aproximadamente 40-60%,
 aproximadamente 40-50%, aproximadamente 50-90%, aproximadamente 50-80%, aproximadamente 50-70%,
 aproximadamente 50-60%, aproximadamente 60-90%, aproximadamente 60-80%, aproximadamente 60-70%,
 aproximadamente 70-90%, aproximadamente 70-80%, aproximadamente 70-90%, aproximadamente 70-80%,
 5 aproximadamente 80-90%, aproximadamente 90-96%, aproximadamente 93-96%, aproximadamente 93-95%,
 aproximadamente 94-98%, aproximadamente 93-99%, o aproximadamente 92-100% en peso de GOS y no
 sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de GOS en la que la
 composición de GOS comprende aproximadamente 1-90%, aproximadamente 1-80%, aproximadamente 1-70%,
 aproximadamente 1-60%, aproximadamente 1-50%, aproximadamente 1-40%, aproximadamente 40-90%,
 10 aproximadamente 40-80%, aproximadamente 40-70%, aproximadamente 40-60%, aproximadamente 40-50%,
 aproximadamente 50-90%, aproximadamente 50-80%, aproximadamente 50-70%, aproximadamente 50-60%,
 aproximadamente 60-90%, aproximadamente 60-80%, aproximadamente 60-70%, aproximadamente 70-90%,
 aproximadamente 70-80%, aproximadamente 70-90%, aproximadamente 70-80%, aproximadamente 80-90%,
 aproximadamente 92-100%, aproximadamente 93-99%, aproximadamente 94-98%, aproximadamente 92-96%,
 15 aproximadamente 93-96%, o aproximadamente 93-95% en peso de GOS y menor de aproximadamente 6% (tales
 como aproximadamente 5, 4, 3, 2, o 1%) sacáridos digeribles.

En un ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 70% de GOS y aproximadamente 20% de
 sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 70-75% de GOS y
 aproximadamente 5-30% de sacáridos digeribles.

20 En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%,
 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, o 95% en peso de GOS y
 aproximadamente 1-10% en peso de sacáridos digeribles. En un ejemplo estos sacáridos digeribles son
 subproductos del proceso de síntesis de GOS.

25 En un ejemplo una composición de GOS comprende aproximadamente 92% de GOS. En otro ejemplo, una
 composición de GOS comprende aproximadamente 92% de GOS y sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una
 composición de GOS comprende aproximadamente 92% de GOS y aproximadamente 8% de sacáridos digeribles.
 En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 92% de GOS y no sacáridos digeribles. En
 otro ejemplo una composición de GOS comprende aproximadamente 92% de GOS y no lactosa, glucosa, o
 galactosa. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 92% de GOS y
 30 aproximadamente 1-8% de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende
 aproximadamente 92% en peso de GOS y aproximadamente 8% en peso de sacáridos digeribles. En otro ejemplo,
 una composición de GOS comprende aproximadamente 92% en peso de GOS y aproximadamente 5% en peso de
 sacáridos digeribles.

35 En un ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 93% de GOS. En otro ejemplo, una
 composición de GOS comprende aproximadamente 93% de GOS y sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una
 composición de GOS comprende aproximadamente 93% de GOS y aproximadamente 7% de sacáridos digeribles.
 En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 93% de GOS y no lactosa. En otro
 ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 93% de GOS y no lactosa, glucosa, o galactosa.
 En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 93% de GOS y aproximadamente 1-7% de
 40 sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 93% en peso de GOS
 y aproximadamente 1-7% en peso de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende
 aproximadamente 93% en peso de GOS y aproximadamente 7% en peso de sacáridos digeribles. En otro ejemplo,
 una composición de GOS comprende aproximadamente 93% en peso de GOS y aproximadamente 5% en peso de
 sacáridos digeribles.

45 En un ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 94% de GOS. En otro ejemplo, una
 composición de GOS comprende aproximadamente 94% de GOS y sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una
 composición de GOS comprende aproximadamente 94% de GOS y aproximadamente 6% de sacáridos digeribles.
 En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 94% de GOS y no lactosa. En otro
 ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 94% de GOS y no lactosa, glucosa, o galactosa.
 50 En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 94% de GOS y aproximadamente 1-6% de
 sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 94% en peso de GOS
 y aproximadamente 5% en peso de sacáridos digeribles.

55 En un ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 95% de GOS. En otro ejemplo, una
 composición de GOS comprende aproximadamente 95% de GOS y sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una
 composición de GOS comprende aproximadamente 95% en peso de GOS y 5% en peso de sacáridos digeribles. En
 otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 95% de GOS y no lactosa. En otro ejemplo,
 una composición de GOS comprende aproximadamente 95% de GOS y no lactosa, glucosa, o galactosa. En otro
 ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 95% de GOS y aproximadamente 1-5% de
 60 sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 95% en peso de GOS
 y aproximadamente 1-5% en peso de sacáridos digeribles, tales como sacáridos digeribles.

5 En un ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 96% de GOS. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 96% de GOS y sacáridos digeribles. En otra realización, una composición de GOS comprende aproximadamente 96% en peso de GOS y aproximadamente 4% en peso de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 96% de GOS y no lactosa. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 96% de GOS y no lactosa, glucosa, o galactosa. En otra realización a composición de GOS comprende aproximadamente 96% de GOS y aproximadamente 1-4% de sacáridos digeribles. En otra realización a composición de GOS comprende aproximadamente 96% en peso de GOS y aproximadamente 1-4% en peso de sacáridos digeribles.

10 En una realización una composición de GOS comprende aproximadamente 97% de GOS. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 97% de GOS y sacáridos digeribles. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 97% de GOS y aproximadamente 3% de sacáridos digeribles. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 97% de GOS y no lactosa. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 97% de GOS y no lactosa, glucosa, o galactosa. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 97% de GOS y aproximadamente 1-3% de sacáridos digeribles. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 97% en peso de GOS y aproximadamente 1-3% en peso de sacáridos digeribles. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 97% en peso de GOS y aproximadamente 3% en peso de sacáridos digeribles.

20 En una realización una composición de GOS comprende aproximadamente 98% de GOS. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 98% de GOS y sacáridos digeribles. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 98% en peso de GOS y aproximadamente 2% en peso de sacáridos digeribles. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 98% de GOS y no lactosa. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 98% de GOS y no lactosa, glucosa, o galactosa. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 98% de GOS y aproximadamente 0,1-2% de sacáridos digeribles.

25 En una realización una composición de GOS comprende aproximadamente 99% de GOS. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 99% de GOS y sacáridos digeribles. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 99% de GOS y lactosa, glucosa, galactosa o una combinación de estos. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 99% en peso de GOS y aproximadamente 1% en peso de sacáridos digeribles. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 99% de GOS y no lactosa. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 99% de GOS y no lactosa, glucosa, o galactosa. En otra realización una composición de GOS comprende aproximadamente 99% de GOS y aproximadamente 0,1-1% de sacáridos digeribles.

En una realización una composición de GOS comprende aproximadamente 100% de GOS.

35 En algunos ejemplos, una composición de GOS comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, o aproximadamente 20% en peso de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 99,9%, 99,5%, 99%, 98,5%, 98%, 97,5%, 97%, 96,5%, 96%, 95,5%, 95%, 94,5%, 94%, 93,5%, 93%, 92,5%, 92%, 91,5%, 91%, 90,5%, 90%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, o 1% en peso de GOS y uno o más sacáridos digeribles.

45 En un ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS. En una realización una composición prebiótica consiste esencialmente en GOS. En una realización una composición prebiótica consiste esencialmente en GOS y se prepara o administra sin lactosa. En otra realización una composición prebiótica consiste esencialmente en GOS y comprende uno o más sacáridos digeribles tales como lactosa, galactosa, o glucosa. Estos sacáridos digeribles pueden estar presentes en cantidades traza (por ejemplo, menos de 5% en peso de la composición) y puede ser subproductos de la síntesis de los GOS.

En un ejemplo una composición prebiótica que comprende GOS comprende aproximadamente 70% de GOS y aproximadamente 30% de sacáridos digeribles en peso. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 5,6 g de GOS, 1,6 g de lactosa, y 0,8 g de otros sacáridos digeribles.

50 En un ejemplo, una composición prebiótica que comprende GOS, y opcionalmente carbohidratos digeribles, se utilizan en un procedimiento para estimular los microbios comensales fermentadores de lactosa del tracto gastrointestinal humano en un proceso de adaptación diseñado para aliviar los síntomas de intolerancia a la lactosa. En un ejemplo, la alimentación gradual de una composición prebiótica que comprende GOS, en dosis crecientes durante un período de tiempo definido, pueden adaptar los microbios comensales fermentadores de lactosa para metabolizar de manera eficiente la lactosa en individuos intolerantes a la lactosa. En un ejemplo, esta adaptación es permanente.

9. GOS y sacáridos no digeribles

- 5 En un ejemplo una composición prebiótica comprende una cantidad efectiva de GOS y opcionalmente otro sacárido no digerible. En un ejemplo, una composición prebiótica aumenta la actividad de Beta-galactosidasa de las especies de *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium*. En otro ejemplo una composición prebiótica comprende una cantidad efectiva de GOS o otro sacárido no digerible para aumentar la actividad de lactasa de las bacterias intestinales (por ejemplo, *Bifidobacterium* y/o *Bifidobacterium*) que descompone la lactosa que no se digiere en un ser humano intolerante a lactosa.
- 10 En un ejemplo se proporciona un procedimiento de tratamiento para el uso de GOS y opcionalmente otro sacárido no digerible para aumentar la actividad de Beta-galactosidasa de lactobacilos o bifidobacterias. En otro ejemplo se proporciona un procedimiento de tratamiento para el uso de GOS y opcionalmente otro sacárido no digerible para aumentar la actividad de lactasa de bacterias intestinales (por ejemplo, lactobacilos o bifidobacterias). En otro ejemplo se proporciona un procedimiento de tratamiento para el uso de GOS y opcionalmente otro sacárido no digerible para evitar, tratar, o reducir un síntoma de intolerancia a la lactosa in a human. En otro ejemplo un síntoma de intolerancia a la lactosa en un ser humano se trata, evita o reduce por la administración de una composición que comprende GOS y opcionalmente otro sacárido no digerible.
- 15 En un ejemplo, una composición prebiótica comprende entre 80-99,9% de GOS y no lactosa. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende entre 80-99,9% de GOS y 20%-0,1% de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende entre 80-99,9% de GOS, entre 0,1-20% de sacáridos digeribles, y entre 0,1-20% de sacáridos no digeribles diferentes de GOS.
- 20 En un ejemplo, una composición prebiótica que comprende GOS comprende aproximadamente 90% de GOS y no lactosa. Por ejemplo 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,2 g de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 90% de GOS y aproximadamente 5% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,2 g de GOS y aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 90% de GOS, aproximadamente 5% sacárido digerible, y aproximadamente 2% de sacáridos no digeribles diferentes de GOS. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,2 g de GOS, aproximadamente 0,4 g de sacárido digerible, y aproximadamente 0,16 g de otros sacáridos no digeribles.
- 25 En un ejemplo, una composición prebiótica que comprende GOS comprende aproximadamente 91% de GOS y no lactosa. Por ejemplo 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,28 g de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 91% de GOS y aproximadamente 5% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,28 g de GOS y aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 91% de GOS, aproximadamente 5% de sacáridos digeribles, y aproximadamente 2% de sacáridos no digeribles diferentes de GOS. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,28 g de GOS, aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles, y aproximadamente 0,16 g de otros sacáridos no digeribles.
- 30 En un ejemplo, una composición prebiótica que comprende GOS comprende aproximadamente 92% de GOS y no lactosa. Por ejemplo 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,36 g de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 92% de GOS y aproximadamente 5% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,36 g de GOS y aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 92% de GOS, aproximadamente 5% de sacáridos digeribles, y aproximadamente 2% de sacáridos no digeribles diferentes de GOS. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,36 g de GOS, aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles, y aproximadamente 0,16 g de otros sacáridos no digeribles.
- 35 En un ejemplo, una composición prebiótica que comprende GOS comprende aproximadamente 93% de GOS y no lactosa. Por ejemplo 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,44 g de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 93% de GOS y aproximadamente 5% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,44 g de GOS y aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 93% de GOS, aproximadamente 5% de sacáridos digeribles, y aproximadamente 2% de sacáridos no digeribles diferentes de GOS. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,44 g de GOS, aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles, y aproximadamente 0,16 g de otros sacáridos no digeribles.
- 40 En un ejemplo, una composición prebiótica que comprende GOS comprende aproximadamente 94% de GOS y no lactosa. Por ejemplo 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,52 g de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 94% de GOS y aproximadamente 5% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,52 g de GOS y aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende
- 45 En un ejemplo, una composición prebiótica que comprende GOS comprende aproximadamente 94% de GOS y no lactosa. Por ejemplo 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,52 g de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 94% de GOS y aproximadamente 5% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,52 g de GOS y aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende
- 50 En un ejemplo, una composición prebiótica que comprende GOS comprende aproximadamente 94% de GOS y no lactosa. Por ejemplo 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,52 g de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 94% de GOS y aproximadamente 5% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,52 g de GOS y aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende
- 55 En un ejemplo, una composición prebiótica que comprende GOS comprende aproximadamente 94% de GOS y no lactosa. Por ejemplo 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,52 g de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 94% de GOS y aproximadamente 5% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,52 g de GOS y aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende

aproximadamente 94% de GOS, aproximadamente 5% de sacáridos digeribles, y aproximadamente 1% de sacáridos no digeribles diferentes de GOS. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,52 g de GOS, aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles, y aproximadamente 0,08 g de otros sacáridos no digeribles.

- 5 En un ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 95% de GOS y no lactosa. Por ejemplo 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,6 g de GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 95% de GOS y aproximadamente 5% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,6 g de GOS y aproximadamente 0,4 g de sacáridos digeribles.
- 10 En un ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 96% de GOS y no lactosa. Por ejemplo 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,68 g de GOS. En otros ejemplos, una composición prebiótica que comprende aproximadamente 96% de GOS comprende aproximadamente 4% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,68 g de GOS y aproximadamente 0,32 g de sacáridos digeribles.
- 15 En un ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 97% de GOS y no lactosa. Por ejemplo 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,76 g de GOS. En otros ejemplos, una composición prebiótica que comprende aproximadamente 97% de GOS comprende aproximadamente 3% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,76 g de GOS y aproximadamente 0,24 g de sacáridos digeribles.
- 20 En un ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 98% de GOS y no lactosa. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,84 g de GOS. En otras realizaciones, una composición prebiótica que comprende aproximadamente 96% de GOS comprende aproximadamente 2% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,84 g de GOS y aproximadamente 0,16 g de sacáridos digeribles.
- 25 En un ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 99% de GOS y no lactosa. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 7,92 g de GOS. En otras realizaciones, una composición prebiótica que comprende aproximadamente 99% de GOS comprende aproximadamente 1% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 7,92 g de GOS y aproximadamente 0,08 g de sacáridos digeribles.
- 30 En un ejemplo, una composición prebiótica comprende aproximadamente 100% de GOS y no lactosa. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender aproximadamente 8,0 g de GOS. En otras realizaciones, una composición prebiótica que comprende aproximadamente 99,9% de GOS comprende menos de aproximadamente 1% de sacáridos digeribles. Por ejemplo, 8 g de una composición prebiótica que comprende GOS puede comprender 8,0 g de GOS y aproximadamente 0,1 g de sacáridos digeribles.

35 **10. Efectos de GOS**

En una realización una composición de GOS reduce o elimina uno o más síntomas asociados con intolerancia a la lactosa o con problemas digestivos de lactosa, que incluyen, pero sin limitación cólicos, flatulencia, dolor estomacal, vómitos, hinchazón, diarrea, náuseas, distensión gástrica y dolor intestinal, en un sujeto que lo necesita. En una realización el sujeto es un paciente. En otra realización el sujeto es un ser humano. En otra realización el sujeto es un animal no humano.

B. FOS

Los FOS son oligómeros o polímeros de cadena de la fructosa de azúcar que se encuentran en una variedad de alimentos. Las unidades de azúcar se pueden unir en una cadena lineal única o pueden ser una cadena con ramas laterales. En muchos casos, pequeñas cantidades de glucosa también están contenidas en la cadena. La longitud de las cadenas de fructosa puede variar de fuente a fuente. Los FOS son principalmente polifruktanos con un grado de polimerización (DP) que generalmente varía de 2 a 20 (oligofruktanosa) o mayor que 20 (inulina). En general, los restos de D-fructosa en FOS están unidos por uniones β -(2-1) y los oligómeros o polímeros están terminados con una molécula de D-glucosa unida a la fructosa por un enlace α -(1-2).

50 En un ejemplo, una composición prebiótica comprende una composición de FOS, en la que la composición de FOS comprende aproximadamente 1% o más de la composición en peso, tal como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% de FOS. En otros ejemplo, la composición de FOS comprende aproximadamente 0,5% o más de FOS en la composición de FOS en peso, tales como aproximadamente 0,5%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, o 35% de FOS. En otro ejemplo la composición prebiótica o de FOS comprende 0,01-20 g de FOS, tales como

aproximadamente 0,01, 0,03, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 g de FOS. En otro ejemplo la composición prebiótica o de FOS comprende FOS y agua y uno o más sacáridos digeribles. En un ejemplo, una composición prebiótica comprende menos de aproximadamente 10 ppm de un metal pesado (tal como arsénico o plomo), que incluyen, pero sin limitación menos de

En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende una mezcla de FOS y GOS. En un ejemplo, aproximadamente 90% en peso de la composición prebiótica es GOS y aproximadamente 10% en peso de la composición prebiótica es FOS. En un ejemplo, aproximadamente 50% en peso de la composición prebiótica es GOS y aproximadamente 50% en peso de la composición prebiótica es FOS. En un ejemplo, 1-90% en peso de la composición prebiótica es GOS y 10-60% en peso de la composición prebiótica es FOS. En otro ejemplo, la composición prebiótica de una composición prebiótica es 90-100% en peso de GOS.

C. Inulina

La inulina es un ejemplo de un compuesto de cadena larga que se considera que es un FOS. Los compuestos más corto (peso molecular menor) tienden a tener un sabor dulce. El tamaño y la complejidad de las moléculas FOS le confieren características deseables. Si bien los azúcares simples fructosa y glucosa son absorbidos rápidamente en el cuerpo por el intestino, FOS en su mayor parte es no digerible y por lo tanto actúa como una fibra en la dieta. Esto se debe a que los seres humanos no tienen las enzimas para descomponer los FOS a medida que se desplaza por el tracto digestivo. Cuando el FOS llega al intestino grueso y el colon, las bacterias que se encuentran allí empiezan a descomponer el FOS. Estas bacterias tienen las enzimas necesarias para descomponer los FOS. Se ha informado que algunas especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* usan FOS. Se considera que los alimentos que promueven el crecimiento de bifidobacterias son beneficiosos para la salud gastrointestinal.

En un ejemplo, una composición prebiótica comprende inulina, en la que la inulina comprende 1% o más de la composición en peso, tales como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% de inulina. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende 1-20 g de inulina, tal como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 g de inulina. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende inulina, agua, o uno o más sacáridos digeribles. En un ejemplo, una composición prebiótica comprende menos de aproximadamente 10 ppm de un metal pesado (tales como arsénico o plomo), que incluyen, pero sin limitación menos de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 ppm de un metal pesado.

D. Lactulosa

La lactulosa es un disacárido que se forma de una molécula de fructosa y galactosa. Se puede producir por isomerización de la lactosa. En un ejemplo, una composición prebiótica comprende lactulosa (4-O-(β -D-Galactopiranosil- β -D-fructofuranosa), en la que la lactulosa comprende aproximadamente 1% o más de la composición en peso, tales como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% de lactulosa. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende 1-20 g de lactulosa, tal como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 g de lactulosa. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende lactulosa, agua, o uno o más sacáridos digeribles. En un ejemplo la composición comprende menos de aproximadamente 10 ppm de un metal pesado (tal como arsénico o plomo), que incluyen, pero sin limitación menor de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 ppm de un metal pesado.

E. Rafinosa

La rafinosa (melitosa, melitriosa, gosiposa, α -D-galactosilsacarosa) es un trisacárido compuesto de galactosa, fructosa y glucosa. La enzima α -galactosidasa, que no se encuentra en el tracto digestivo humano, puede hidrolizar rafinosa. Por lo tanto, en los seres humanos, la rafinosa pasa a través del estómago y el intestino superior y es digerida por las bacterias que contienen α -galactosidasa en el intestino inferior. En un ejemplo una composición prebiótica comprende rafinosa, en la que la rafinosa comprende 1% o más de la composición en peso, tal como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% de rafinosa.

En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende 1-20 g de rafinosa, tales como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 g de rafinosa. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende rafinosa o uno o más sacáridos digeribles. En un ejemplo, una composición prebiótica comprende menos de aproximadamente 10 ppm de un metal pesado (tales como arsénico o plomo), que incluyen, pero sin limitación

menor de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 ppm de un metal pesado.

F. Estaquiosa

La estaquiosa es un tetrasacárido que consiste en dos unidades de α -D-galactosa, una unidad de α -D-glucosa, y una unidad de β -D-fructosa. Se une como gal ($\alpha 1 \rightarrow 6$) gal ($\alpha 1 \rightarrow 6$) glc ($\alpha 1 \rightarrow 2 \beta$) fru. La estaquiosa no es completamente digerible por los seres humanos. En un ejemplo, una composición prebiótica comprende estaquiosa, en la que la estaquiosa comprende 1% o más de la composición en peso, tal como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100% de estaquiosa. En otro ejemplo una composición prebiótica comprende 1-20 g de estaquiosa, tales como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 g de estaquiosa. En otro ejemplo una composición prebiótica comprende estaquiosa, agua, o uno o más sacáridos digeribles. En un ejemplo, una composición prebiótica comprende menos de aproximadamente 1 ppm de un metal pesado (tales como arsénico), que incluyen, pero sin limitación menor de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 ppm de un metal pesado.

15 G. GOS e inulina

En un ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS e inulina. En otro ejemplo, la relación de GOS:inulina es aproximadamente 99:1, aproximadamente 95:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 85:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 75:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 65:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 55:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 45:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 35:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 22:3, aproximadamente 7:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, o aproximadamente 1:1. Una composición prebiótica que comprende GOS e inulina puede incluir entre 0,4 g a 20 g de GOS e inulina. Una composición prebiótica que comprende GOS e inulina puede contener aproximadamente 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, o 20 g GOS e inulina.

III. Probióticos

30 A. Introducción

Los probióticos (bacterias probióticas) normalmente se refieren a los microorganismos vivos beneficiosos, por ejemplo, bacterias, que se encuentran en el tracto gastrointestinal y, cuando se administra en cantidades adecuadas, confieren un beneficio de salud en el huésped (o sujeto que lo necesite). Los informes indican que los microbios probióticos favorablemente alteran el equilibrio de la microbiota intestinal, inhiben el crecimiento de bacterias dañinas, promueven la buena digestión, modulan las funciones inmunitarias, y aumentan la resistencia a las infecciones virales y bacterianas. Los cultivos bacterianos que son generalmente reconocidos como seguros (GRAS) o de comensales conocidos o microbios probióticos se pueden usar para ayudar en la reducción o eliminación de los síntomas tipo intolerancia similar a la lactosa o mejorar la salud GI general, por ejemplo, mediante la adaptación colónica, son aplicables en los procedimientos y composiciones descritos en la presente.

40 B. Bacterias

Los ejemplos de los probióticos incluyen, pero sin limitación, los que acidifican el colon tal como los de los géneros *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, que se considera que mantienen un equilibrio saludable de la microbiota intestinal mediante la producción de ácidos orgánicos (ácido láctico y acético), peróxido de hidrógeno y bacteriocina que se ha documentado que inhiben patógenos entéricos. Las bacteriocinas son pequeños péptidos antimicrobianos que pueden matar las bacterias estrechamente relacionadas, o exhibir un espectro de actividad más amplio (por ejemplo nisina), que incluye la mayoría de los patógenos Gram-positivos (por ejemplo, especies de *Listeria*, *Staphylococcus*, y *Clostridium*).

Los ejemplos no exclusivos de bacterias probióticas que se pueden utilizar en los procedimientos y composiciones descritas en la presente incluyen *L. acidophilus*, un microbio probiótico que es un miembro importante de la microbiota del tracto GI y se ha utilizado ampliamente y con éxito como cultivos probióticos en suplementos dietéticos, alimentos, y productos lácteos. Se ha informado que estas bacterias beneficiosas modulan la función inmunitaria, inhiben la carcinogénesis, facilitan el metabolismo del colesterol, y asisten en la digestión. Se informan numerosos informes sobre muchas especies de *Lactobacillus* para promover una microbiota saludable, reducir la putrefacción, y reducir la endotoxemia. Otras bacterias de *Lactobacillus* que se pueden emplear incluyen, pero no se limitan a, *L. crispatus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. sporogenes*, y *L. bulgaricus*. Otras bacterias probióticas adecuadas para las composiciones incluyen *Bifidobacterium lactis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. adolescentis* y *B. infantis*. Las levaduras, tales como *Saccharomyces boulardii*, también son

adecuadas como probióticos y pueden actuar para restaurar la microbiota intestinal. Se pueden usar mezclas de una o más especies o cepas de bacterias. Por ejemplo, el yogur es un producto que ya contiene especies de bacterias, tales como *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*, que se utilizan para la fermentación. El yogur se puede suplementar con prebióticos y especies de bacterias adicionales que se consideran cultivos probióticos.

- 5 Otras cepas de bacterias probióticas que se pueden usar en los procedimientos y composiciones descritas en la presente incluyen, por ejemplo, *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086; *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12; *Bifidobacterium breve* Yakult; *Bifidobacterium infantis* 35624; *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* HNO19 (DR10); *Bifidobacterium longum* BB536; *Escherichia coli* M-17; *Escherichia coli* Nissle 1917; *Lactobacillus acidophilus* DDS-1; *Lactobacillus acidophilus* LA-5; *Lactobacillus acidophilus* NCFM; *Lactobacillus casei* DN114- 001 (*Lactobacillus casei* Immunitas(s)/Defensis); *Lactobacillus casei* CRL431; *Lactobacillus casei* F19; *Lactobacillus paracasei* Stl 1 (o NCC2461); *Lactobacillus johnsonii* Lal (*Lactobacillus* LC1, *Lactobacillus johnsonii* NCC533); *Lactococcus lactis* L1A; *Lactobacillus plantarum* 299V; *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (*Lactobacillus reuteri* SD2112); *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53013; *Lactobacillus rhamnosus* LB21; *Saccharomyces cerevisiae* (boulardii) Iyo; mezcla de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14; mezcla de *Lactobacillus acidophilus* NCFM y *Bifidobacterium lactis* BB-12 o BL-04; mezcla de *Lactobacillus acidophilus* CL1285 y *Lactobacillus casei*; y una mezcla de *Lactobacillus helveticus* R0052 y *Lactobacillus rhamnosus* R0011.

En un ejemplo, una composición comprende un prebiótico y probiótico. En un ejemplo, una composición prebiótica comprende o consiste esencialmente en GOS. En un ejemplo, una composición prebiótica se administra con dosis crecientes de probióticos durante el período de tratamiento. En otro ejemplo, una composición prebiótica se administra con dosis constantes (cantidades de dosis que no cambiar) de prebióticos durante el período de tratamiento. En otro ejemplo, una composición prebiótica se administra con ambas dosis crecientes de probióticos para una porción del tratamiento y una dosis constante de probióticos durante otra porción del período de tratamiento.

25 C. Tiempo y tamaño de dosis de los probióticos

En un ejemplo, las bacterias probióticas, tales como *L. acidophilus*, se dan antes del comienzo del tratamiento con un prebiótico. En un ejemplo, las bacterias probióticas, tales como *L. acidophilus*, se proporcionan en conjunto con el tratamiento con un prebiótico (por ejemplo, que comprende o que consiste esencialmente en GOS), para parte o el total del tratamiento con el prebiótico. En consecuencia, en un ejemplo, algunas o todas las dosis de un prebiótico (por ejemplo, que comprende o que consiste esencialmente en GOS) se acompañan de una dosis de bacterias, por ejemplo, bacterias cultivadas vivas, por ejemplo, *L. acidophilus*. En un ejemplo, las bacterias, por ejemplo, *L. acidophilus* se proporcionan inicialmente con un prebiótico (por ejemplo, que comprende o que consiste esencialmente en GOS), pero luego se discontinúa el uso de las bacterias. Por ejemplo, el uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de diez días iniciales de tratamiento con un prebiótico (por ejemplo, que comprende o que consiste esencialmente en GOS) puede incluir dosis de bacterias, el uso de bacterias se discontinúa después de este tiempo. En un ejemplo, las bacterias, por ejemplo, las bacterias del yogurt, o bacterias por sí mismas, se pueden administrar durante los primeros dos días de tratamiento; luego se discontinúa la administración de bacterias. En otro ejemplo, las bacterias probióticas, solas o en combinación con otras sustancias o tratamientos se usan después de terminar el tratamiento con un prebiótico (que comprende o que consiste esencialmente en GOS). Las bacterias se pueden tomar durante cualquier período adecuado después de la terminación del tratamiento con prebiótico y se pueden tomar diariamente o en intervalos regulares o irregulares. Las dosis pueden ser las que se describen a continuación.

Se puede usar cualquier cantidad adecuada de probiótico por porción que permita una microbiota efectiva en el GI. Normalmente, los prebióticos se administran como bacterias cultivadas vivas. La dosis puede ser aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 4 mg a aproximadamente 25 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, o 15 mg por porción. En un ejemplo, *L. acidophilus* se usa en una dosis de aproximadamente 12,5 mg por porción. Las bacterias probióticas también pueden ser aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 20% p/p de la composición final. La dosis de probióticos se puede administrar en combinación con uno o más prebióticos. Otra manera común de especificar la cantidad de probióticos es una unidad formadora de colonia (ufc). Una ufc es una célula individual que es capaz de clonarse en una colonia entera de células idénticas. En un ejemplo, una o más cepas de bacterias probióticas se ingieren en una cantidad de aproximadamente 1×10^6 a aproximadamente 1×10^9 ufc, o aproximadamente 1×10^6 ufc a aproximadamente 1×10^9 ufc, o aproximadamente 10×10^6 ufc a aproximadamente $0,5 \times 10^9$ ufc, o aproximadamente 113×10^5 ufc a aproximadamente 113×10^6 ufc, o aproximadamente 240×10^5 ufc a aproximadamente 240×10^6 ufc, o aproximadamente $0,3 \times 10^9$ ufc por porción. En otro ejemplo, una o más cepas de bacterias probióticas se administran como parte un producto lácteo. En un ejemplo, un tamaño de porción típico para

un producto lácteo tal como leche fluida es aproximadamente 240 g. En otros ejemplos, un tamaño de porción es aproximadamente 245 g, o aproximadamente 240 g a aproximadamente 245 g, o aproximadamente 227 a aproximadamente 300 g. En un ejemplo el producto lácteo es yogurt. El yogurt puede tener un tamaño de porción de aproximadamente 4 oz, o aproximadamente 6 oz, o aproximadamente 8 oz, o aproximadamente 4 oz a 10 oz, o aproximadamente media copa, o aproximadamente 1 copa, o aproximadamente 113 g, o aproximadamente 170 g, o aproximadamente 227 g, o aproximadamente 245 g o aproximadamente 277 g, o aproximadamente 100 g a aproximadamente 350 g.

En un ejemplo, las bacterias probióticas se proporcionan como bacterias cultivadas vivas, por ejemplo, en combinación con un prebiótico (por ejemplo, que comprende o que consiste esencialmente en GOS) y, opcionalmente, otras sustancias. La dosis puede ser aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 4 mg a aproximadamente 25 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, o aproximadamente 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, o 15 mg de bacterias probióticas. En un ejemplo, *L. acidophilus* se usa en una dosis de aproximadamente 12,5 mg. En un ejemplo, a medida que aumenta la administración de una dosis de prebiótico (por ejemplo, que comprende o que consiste esencialmente en GOS) a un sujeto, también aumenta la dosis de bacterias. Por ejemplo, una dosis inicial de un prebiótico (por ejemplo, que comprende o que consiste esencialmente en GOS) puede ser aproximadamente 0,6 g a 1,0 g, por ejemplo, 0,8 g, administrado en combinación con aproximadamente 10-15 mg, por ejemplo, aproximadamente 12,5 mg, de *L. acidophilus*. La dosis de un prebiótico (por ejemplo, que comprende o que consiste esencialmente en GOS) se puede aumentar de forma incremental en aproximadamente 0,6 g a 1,0 g, por ejemplo, 0,8 g, y la dosis acompañante de *L. acidophilus* se puede aumentar en aproximadamente 10-15 mg, por ejemplo, aproximadamente 12,5 mg, de *L. acidophilus*.

IV. Formulaciones de GOS

A. Introducción de formulaciones

En un aspecto, se proporciona una composición prebiótica para el tratamiento de los síntomas de intolerancia a la lactosa. En un ejemplo, una composición prebiótica comprende inulina, FOS, lactulosa, GOS, rafinosa, estaquiosa, o una combinación de estos. En una realización, una composición prebiótica comprende o consiste esencialmente en GOS. En otra realización una composición prebiótica comprende GOS y uno o más sacáridos digeribles. Los sacáridos digeribles son sacáridos que son digeribles por los seres humanos e incluyen, pero sin limitación, glucosa, y galactosa. En un ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS y menor de 20% de uno o más sacáridos digeribles. En un ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS y menor de 10% de uno o más sacáridos digeribles. En un aspecto, una composición prebiótica comprende GOS y menos de 5% de uno o más sacáridos digeribles. En otra realización, una composición prebiótica contiene menos de 5% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 4% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 3% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 2% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 1% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 0,5% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 0,4% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 0,3% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 0,2% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 0,1% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 0,05% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 0,01% de lactosa. En otra realización una composición prebiótica contiene menos de 0,005% de lactosa. En una realización una composición prebiótica comprende GOS y esencialmente no lactosa. En una realización una composición prebiótica no contiene lactosa. En otro ejemplo, una composición prebiótica contiene GOS y al menos una cepa de bacterias probióticas. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS y opcionalmente uno o más de lactosa, al menos una cepa de bacterias probióticas o un tampón. Los ingredientes adicionales incluyen ingredientes para mejorar la manipulación, conservantes, antioxidantes, aromatizantes y similares.

En un ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS o un probiótico. En otra realización, una composición prebiótica está en la forma de un polvo, comprimido, cápsula, o líquido. En un ejemplo, una composición prebiótica se puede administrar con un producto lácteo y está en la forma de leche u otro producto lácteo común tal como un yogurt, licuado, batido, queso y similares.

En ejemplos en los que una composición prebiótica comprende menos de 100% en peso de GOS los ingredientes restantes pueden ser cualquier ingrediente adecuados destinados al consumo del sujeto que lo necesita, por ejemplo, seres humanos, que incluyen, pero sin limitación, otros prebióticos (por ejemplo, FOS), un tampón, uno o más sacáridos digeribles, ingredientes destinados a inhibir la formación de grumos y aumentar la capacidad de vertido, tal como dióxido de silicio y celulosa microcristalina, o ingredientes similares como son bien conocidos en la técnica. Los ingredientes restantes también pueden incluir ingredientes para mejorar la manipulación, conservantes, antioxidantes, saborizantes, y similares.

B. Componentes del tampón

Uno o más tampón, opcionalmente con un contraión de calcio, también se pueden administrar en los procedimientos y composiciones descritos en la presente. Cualquier tampón adecuado para el consumo por el sujeto para tratar, por ejemplo, ser humano, son útiles para las composiciones de la presente. El tampón neutraliza la acidez del estómago que por ejemplo, puede permitir que las bacterias vivas lleguen al intestino. Los tampón incluyen citratos, fosfatos, y similares. Un ejemplo utiliza un tampón con un contraión de calcio, tales como fosfato de calcio tribásico. El calcio puede servir para restaurar el calcio que muchos sujetos intolerantes a la lactosa están perdiendo en su dieta. Un reciente estudio demostró la capacidad del fosfato de calcio para proteger *Lactobacillus acidophilus* de la bilis. El fosfato de calcio puede ayudar a neutralizar la acidez del estómago.

En un ejemplo, un tampón tal como fosfato de calcio se proporciona antes del comienzo del tratamiento con una composición prebiótica (tal como una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), opcionalmente en conjunto con la administración de las bacterias. En un ejemplo, un tampón tal como fosfato de calcio se proporciona en conjunto con el tratamiento con una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), para parte o el total del tratamiento con lactosa. En consecuencia, en un ejemplo, algunas o todas las dosis de una composición prebiótica se acompañan de una dosis de un tampón tal como fosfato de calcio. En un ejemplo, un tampón tal como fosfato de calcio se proporciona inicialmente con una composición prebiótica (tal como una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), pero luego se discontinúa su uso. Por ejemplo, el uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, o más de diez días iniciales de tratamiento con una composición prebiótica pueden incluir dosis de un tampón tal como fosfato de calcio, el uso del tampón se discontinúa después de este tiempo. En un ejemplo, un tampón tal como fosfato de calcio se puede administrar durante los primeros dos días de tratamiento, y luego se discontinúa la administración del tampón. En un ejemplo, un tampón tal como fosfato de calcio, sea solo o en combinación con otras sustancias o tratamientos se usa después terminar el tratamiento con una composición prebiótica. Un tampón tal como fosfato de calcio se puede tomar durante cualquier período adecuado después de la terminación del tratamiento con lactosa y se puede tomar diariamente o en intervalos regulares o irregulares. Las dosis pueden ser las que se describen a continuación.

Numerosos tampón adecuados para el consumo humano son conocidos en la técnica, y cualquier tampón adecuado se pueden utilizar en los procedimientos y composiciones descritos en la presente. Trifosfato de calcio es un ejemplo de tampón, y su contraión suministra un nutriente que a menudo falta en sujetos intolerantes a la lactosa, es decir, el calcio. En un ejemplo, se puede usar un tampón en una dosis de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 2000 mg, o aproximadamente 4 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 4 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 4 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 8 mg a aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o aproximadamente 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 mg. En otro ejemplo, una composición prebiótica también comprende una cantidad de un tampón de 1-50 mg, tales como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 mg. En un ejemplo, se usa un tampón en una dosis de aproximadamente 25 mg. En un ejemplo, se usa fosfato de calcio en una dosis de aproximadamente 25 mg. La dosis se puede administrar en combinación con una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS). En un ejemplo, a medida que aumenta la dosis de la composición prebiótica, aumenta también la dosis de tampón. Por ejemplo, una dosis inicial de una composición prebiótica puede ser aproximadamente 0,6 g a 1,0 g, por ejemplo, 0,8 g, administrado en combinación con aproximadamente 20-30 mg, por ejemplo, aproximadamente 25 mg de tampón, por ejemplo, fosfato de calcio. La dosis de una composición prebiótica se puede aumentar en forma incremental en aproximadamente 0,6 g a 1,0 g, por ejemplo, 0,8 g, y la dosis acompañante de tampón, por ejemplo, fosfato de calcio, puede aumentar en aproximadamente 20-30 mg, por ejemplo, aproximadamente 25 mg, de tampón, por ejemplo, fosfato de calcio.

C. Composiciones que comprenden GOS y al menos una cepa de bacterias probióticas

En un ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS y al menos una cepa de bacteria probiótica. Los GOS pueden comprender más de 1% del peso de la composición mientras que al menos una cepa de bacteria probiótica normalmente comprenderá menos de aproximadamente 10%, 5%, 4%, 3%, o 2% en peso de las composiciones (en la presente todos los porcentajes son por ciento en peso a menos que se indique lo contrario). Por ejemplo, los GOS pueden estar presentes en aproximadamente 1-99,75% en peso y la al menos una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 0,25-2% en peso de, o los GOS pueden estar presentes en aproximadamente 89-96% en peso y las bacterias en aproximadamente 1,2-3,7% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 92% en peso y al menos una cepa de bacteria probiótica, (por ejemplo, *L. acidophilus* o *Bifidobacterium lactis*), está presente en aproximadamente 1,5% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 92% en peso y al menos una cepa de bacteria probiótica, (por ejemplo, *L. acidophilus* o *Bifidobacterium lactis*), está presente en aproximadamente 1,5% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 93% en peso y al menos una cepa de bacteria probiótica, (por ejemplo, *L. acidophilus* o *Bifidobacterium lactis*), está presente en aproximadamente 1,5% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 94% en peso y al menos una cepa de bacteria probiótica, (por ejemplo, *L. acidophilus* o *Bifidobacterium lactis*), está

presente en aproximadamente 1,5% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 95% en peso y al menos una cepa de bacteria probiótica, (por ejemplo, *L. acidophilus* o *Bifidobacterium lactis*), está presente en aproximadamente 1,5% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 96% en peso y al menos una cepa de bacteria probiótica, (por ejemplo, *L. acidophilus* o *Bifidobacterium lactis*), está presente en aproximadamente 1,5% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 97% en peso y al menos una cepa de bacteria probiótica, (por ejemplo, *L. acidophilus* o *Bifidobacterium lactis*), está presente en aproximadamente 1,5% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 98% en peso y al menos una cepa de bacteria probiótica, (por ejemplo, *L. acidophilus* o *Bifidobacterium lactis*), está presente en aproximadamente 1,5% en peso. En otro ejemplo Los GOS están presentes en aproximadamente 98,5% en peso y al menos una cepa de bacteria probiótica, (por ejemplo, *L. acidophilus* o *Bifidobacterium lactis*), está presente en aproximadamente 1,5% en peso. Si la al menos una cepa de bacteria probiótica y GOS no componen el 100% en peso de la composición prebiótica, los ingredientes restantes pueden ser cualquiera de los ingredientes adecuados destinados al consumo por el sujeto que lo necesita, por ejemplo, ser humano, que incluye, peor sin limitación, otros prebióticos (por ejemplo, FOS), uno o más tampones, sacáridos digeribles ingredientes destinados a inhibir la formación de grumos y aumentar la capacidad de vertido, tal como dióxido de silicio y celulosa microcristalina, o ingredientes similares que son bien conocidos en la técnica. Resto de los ingredientes también pueden incluir ingredientes para mejorar la manipulación, conservantes, antioxidantes, saborizantes y similares.

D. Composiciones que comprenden GOS y un tampón

En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS y un tampón (por ejemplo, fosfato de calcio tribásico). Por ejemplo, los GOS pueden estar presentes en aproximadamente 1-100% en peso y el tampón en aproximadamente 0,50-4% en peso, o los GOS pueden estar presentes en aproximadamente 1-96% en peso y el tampón en aproximadamente 1 a aproximadamente 3,75% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 1% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 5% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 10% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 15% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 15% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 20% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 25% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 30% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 35% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 40% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 50% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 60% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 70% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 90% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 92% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 93% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 94% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 95% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 96% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 97% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 98% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 1% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 99% en peso y el tampón está presente en aproximadamente 1% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 100% en peso y el tampón está presente en menor de aproximadamente 1% en peso. Si el tampón y los GOS no constituyen el 100% en peso de la composición, los ingredientes restantes pueden ser cualquiera de los ingredientes adecuados destinados al consumo por el sujeto (por ejemplo, un ser humano) que incluyen, pero sin limitación, probióticos (por ejemplo, bacterias beneficiosas) u otros prebióticos (por ejemplo, FOS), pero que también incluyen ingredientes destinados a inhibir la formación de grumos y aumentar la capacidad de vertido, tales como dióxido de silicio y celulosa microcristalina, o ingredientes similares que son bien conocidos en la técnica. Resto de los ingredientes también pueden incluir ingredientes para mejorar la manipulación g, conservantes, antioxidantes, saborizantes y similares.

E. Composiciones que comprenden un sacárido digerible, una bacteria probiótica, y GOS

En un ejemplo, una composición prebiótica comprende un sacárido digerible, una bacteria probiótica (por ejemplo, *L. acidophilus* o *Bifidobacterium*), y GOS. En un ejemplo, la lactosa puede estar presente en aproximadamente 1-20% en peso, la bacteria en aproximadamente 0,252,10% en peso, y GOS en aproximadamente 1-98,75% en peso. En otro ejemplo, la lactosa puede estar presente en aproximadamente 5-20% en peso, la bacteria en aproximadamente 0,91-1,95% en peso, y GOS en aproximadamente 1 a aproximadamente 96% en peso. En otro ejemplo, la lactosa

está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 1% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 50% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 60% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 70% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 5% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 90% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 5% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 92% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 5% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 93% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 5% en peso, la bacteria en aproximadamente 1% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 94% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 4,5% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 94% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 4,5% en peso, la bacteria en aproximadamente 0,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 95% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 3,5% en peso, la bacteria en aproximadamente 0,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 96% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 2,5% en peso, la bacteria en aproximadamente 0,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 97% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 1,5% en peso, la bacteria en aproximadamente 0,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 98% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 0,5% en peso, la bacteria en aproximadamente 0,5% en peso, y los GOS están presentes en aproximadamente 99% en peso. Si la bacteria, GOS y lactosa no constituyen el 100% de la composición, los ingredientes restantes pueden ser cualquiera de los ingredientes adecuados destinados al consumo por el sujeto, por ejemplo, un ser humano, que incluyen, pero sin limitación un tampón, sacáridos digeribles (por ejemplo, lactosa, glucosa, o galactosa), ingredientes destinados a inhibir la formación de grumos y aumentar la capacidad de vertido, tales como dióxido de silicio y celulosa microcristalina, o ingredientes similares que son bien conocidos en la técnica. Resto de los ingredientes también pueden incluir ingredientes para mejorar la manipulación g, conservantes, antioxidantes, saborizantes y similares.

30 **F. Composiciones que comprenden GOS, una bacteria probiótica, y tampón**

En un ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS, una cepa de bacteria probiótica, y tampón. En un ejemplo, los GOS pueden estar presentes en aproximadamente 1-100% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 0,25-2% en peso, y el tampón en aproximadamente 0,50-4% en peso. En otro ejemplo, los GOS pueden estar presentes en aproximadamente 1-95% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 0,91-1,95% en peso, y el tampón en aproximadamente 1,2 - 3,75% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 1% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 5% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 10% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 15% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 20% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 25% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 30% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 35% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 40% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 50% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 60% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 70% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 90% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 92% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 93% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo Los GOS están presentes en aproximadamente 94% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón

está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 95% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 96% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 2% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 97% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 1,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 1,5% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 99% en peso, una cepa de bacteria probiótica en aproximadamente 0,5% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 0,5% en peso. En otro ejemplo, los GOS están presentes en aproximadamente 100% en peso, una cepa de bacteria probiótica en menos de aproximadamente 0,5% en peso, y el tampón está presente en menor de aproximadamente 0,5% en peso. Si la cepa de bacteria probiótica, tampón, y GOS no constituyen el 100% de la composición, los ingredientes restantes pueden ser cualquiera de los ingredientes adecuados destinados al consumo de un sujeto (por ejemplo, ser humano) que incluyen, pero sin limitación, otros prebióticos (por ejemplo, FOS), sacáridos digeribles (por ejemplo, lactosa, glucosa o galactosa), ingredientes destinados a inhibir la formación de grumos y aumentar la capacidad de vertido, tales como dióxido de silicio y celulosa microcristalina, o ingredientes similares que son bien conocidos en la técnica. Resto de los ingredientes también pueden incluir ingredientes para mejorar la manipulación g, conservantes, antioxidantes, saborizantes y similares.

G. Composiciones que comprenden un sacárido digerible, GOS, y un tampón

En un ejemplo, una composición prebiótica comprende un sacárido digerible, GOS, y un tampón. Por ejemplo, la lactosa puede estar presente en aproximadamente 1-20% en peso, GOS en aproximadamente 1-100% en peso, y el tampón en aproximadamente 0,50-4% en peso, o la lactosa puede estar presente en aproximadamente 5-20% en peso, GOS en aproximadamente 1 - 96% en peso, y el tampón en aproximadamente 1,2- 3,75% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, GOS en aproximadamente 1% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 5% en peso, GOS en aproximadamente 1% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, GOS en aproximadamente 10% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, GOS en aproximadamente 15% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, GOS en aproximadamente 20% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, GOS en aproximadamente 25% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, GOS en aproximadamente 30% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, GOS en aproximadamente 35% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, GOS en aproximadamente 40% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, GOS en aproximadamente 50% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, GOS en aproximadamente 60% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, GOS en aproximadamente 70% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 5% en peso, GOS en aproximadamente 90% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 5% en peso, GOS en aproximadamente 92% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 4% en peso, GOS en aproximadamente 93% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 3% en peso, GOS en aproximadamente 94% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 2% en peso, GOS en aproximadamente 95% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En otro ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 1% en peso, GOS en aproximadamente 96% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. Si GOS, tampón y lactosa no constituyen el 100% de la composición en peso, los ingredientes restantes pueden ser cualquiera de los ingredientes adecuados destinados al consumo por un sujeto (por ejemplo, ser humano) que incluyen, pero sin limitación, bacteria, ingredientes destinados a inhibir la formación de grumos y aumentar la capacidad de vertido, tales como dióxido de silicio y celulosa microcristalina, o ingredientes similares que son bien conocidos en la técnica. Resto de los ingredientes también pueden incluir ingredientes para mejorar la manipulación g, conservantes, antioxidantes, saborizantes y similares.

H. Composiciones que comprenden a sacárido digerible, bacteria, GOS, y un tampón

En un ejemplo, una composición prebiótica comprende un sacárido digerible, bacteria, GOS, y tampón. Por ejemplo, la lactosa puede estar presente en aproximadamente 1-20% en peso, la bacteria en aproximadamente 0,25 - 2,10% en peso, GOS en aproximadamente 1 -100% en peso, y el tampón en aproximadamente 0,50-4% en peso, o la lactosa puede estar presente en aproximadamente 5-20% en peso, la bacteria en aproximadamente 0,91 - 1,95% en

peso, GOS en aproximadamente 70 -95% en peso, y el tampón en aproximadamente 1,2 - 3,75% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 1% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 10% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 15% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 20% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 25% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 30% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 35% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 40% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 50% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 60% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 20% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 70% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 5% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 90% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 3% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 92% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 2% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 93% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 1% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 94% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. En un ejemplo, la lactosa está presente en aproximadamente 0,5% en peso, la bacteria en aproximadamente 1,47% en peso, GOS en aproximadamente 95% en peso, y el tampón está presente en aproximadamente 3% en peso. Si la bacteria, GOS, tampón y lactosa no constituyen el 100% de la composición en peso, los ingredientes restantes pueden ser cualquiera de los ingredientes adecuados destinados al consumo por un sujeto, por ejemplo, ser humano, que incluyen, pero sin limitación, ingredientes destinados a inhibir la formación de grumos y aumentar la capacidad de vertido, tales como dióxido de silicio y celulosa microcristalina, o ingredientes similares que son bien conocidos en la técnica. Resto de los ingredientes también pueden incluir ingredientes para mejorar la manipulación g, conservantes, antioxidantes, saborizantes y similares.

40 **I. Ingredientes adicionales**

Los ingredientes adicionales incluyen ingredientes para mejorar la manipulación, conservantes, antioxidantes, aromatizantes y similares. Por ejemplo, en un ejemplo, una composición prebiótica en forma de polvo puede incluir saborizantes de modo que cuando se mezcla en un líquido (por ejemplo, agua), el polvo puede saborizar el líquido con diferentes sabores tales como uva, fresa, limón, limón, chocolate, y similares. En un ejemplo, las composiciones incluyen celulosa microcristalina o dióxido de silicio. Los conservantes pueden incluir, por ejemplo, ácido benzoico, alcoholes, por ejemplo, alcohol etílico, y hidroxibenzoatos. Los antioxidantes pueden incluir, por ejemplo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), tocoferoles (por ejemplo, vitamina E) y ácido ascórbico (vitamina C).

V. Formas de dosis

50 **A. General**

Las composiciones descritas en la presente incluyen cualquier forma adecuada, que incluyen líquido o polvo. Las composiciones en polvo pueden ser en polvo puro, o puede estar en forma de cápsulas, comprimidos, o similares. El polvo se puede envasar a granel (por ejemplo, en un recipiente que contiene suficientes sustancias prebióticas u otras a un sujeto para seguir durante un curso completo del tratamiento con dosis crecientes de prebiótico, o una parte de un curso de tratamiento), o como envases individuales (por ejemplo, envases que contienen una dosis única de prebióticos más otros componentes, o envases que contienen la dosis de prebióticos y otros componentes necesarios para un día particular de un régimen de tratamiento con prebióticos). Si se envasa a granel, el polvo puede estar en cualquier recipiente adecuado, tal como un paquete, bolsita, lata, ampolla, pote o frasco. El recipiente también puede incluir una o más cucharadas o dispositivos de ración similares de un tamaño o tamaños apropiados para medir y servir a una o más dosis de prebiótico y, opcionalmente, otros ingredientes incluidos en el polvo. Las composiciones líquidas contienen prebiótico y, opcionalmente, otros ingredientes, en un líquido

adecuado, por ejemplo, agua o tampón. Las composiciones líquidas se pueden proporcionar a granel (por ejemplo, en un recipiente que contiene suficiente prebiótico u otras sustancias a un sujeto que lo necesita para seguir un curso completo del tratamiento con dosis crecientes de prebiótico, o una parte de un curso de tratamiento), o como recipientes individuales, tales como latas, frascos, envases blandos, y similares (por ejemplo, recipientes que contienen una dosis única de prebiótico más otros componentes en líquido adecuado, o recipientes que contienen la dosis de prebiótico y otros componentes necesarios para un día particular de un régimen de tratamiento con prebiótico). El recipiente también puede incluir una o más copas de medir o dispositivos de ración similares de un tamaño o tamaños apropiados para medir y servir a una o más dosis de prebiótico y, opcionalmente, otros ingredientes incluidos en el líquido.

10 B. Formas y componentes de dosis oral

En un aspecto de la presente se proporcionan procedimientos y composiciones formuladas para la administración oral a un sujeto que lo necesita. En un ejemplo, se formula una composición para administrar una composición que comprende un prebiótico a un sujeto que lo necesita. En otro ejemplo, se formula una composición para administrar una composición que comprende prebiótico y un probiótico a un sujeto que lo necesita

15 1. Formas

En una realización, una composición se administra en forma sólida, semi-sólida, micro-emulsión, gel, o líquida. Los ejemplos de tales formas de dosis incluyen formas de comprimidos descritas en las patentes de Estados Unidos Nros 3.048.526, 3.108.046, 4.786.505, 4.919.939, y 4.950.484.; formas de gel descritas en la Patentes de Estados Unidos Nros 4904479, 6482435, 6572871, y 5013726.; formas de cápsula descritas en las Patentes de Estados Unidos N° 4800083, 4532126, 4935243, y 6258380.; o formas líquidas descritas en las Patentes de Estados Unidos Nros 4.625.494, 4.478.822, y 5.610.184. Las formas de las composiciones que se pueden usar por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar mediante la compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), diluyentes inertes, conservantes, antioxidantes, desintegrantes (por ejemplo, almidón glicolato sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada) o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en el mismo.

Los comprimidos opcionalmente se pueden proporcionar con una cubierta entérica, para proporcionar la liberación en partes del intestino (por ejemplo, colon, intestino inferior) diferentes del estómago. Todas las formulaciones para administración oral pueden estar en dosis adecuadas para tal administración. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y /o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos (prebióticos o probióticos) pueden ser disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Los núcleos de grageas se proporcionan con cubiertas adecuadas. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que puede contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o cubiertas de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas duras de gelatina en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con portador soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, jarabes, emulsiones o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

En una realización, una composición prebiótica proporcionada incluye una formulación de cápsula de gel. Una cápsula de gel puede contener una cubierta a base de gelatina que envuelve un relleno líquido. La cubierta puede

estar hecha de gelatina, plastificante (por ejemplo, glicerina y /o sorbitol), modificador, agua, color, antioxidante, o de aroma. La cubierta se puede obtener con almidón o carragenina. La capa exterior puede ser una cubierta entérica. En una realización, una formulación de cápsula de gel puede incluir una solución de carga soluble en agua o aceite, o suspensión de una composición, por ejemplo, una composición prebiótica, cubierta por una capa de gelatina.

5 Una cubierta entérica puede controlar la ubicación donde una composición prebiótica se absorbe en el sistema digestivo. Por ejemplo, se puede diseñar una cubierta entérica de tal manera que una composición prebiótica no se disuelva en el estómago sino más bien se desplace al intestino delgado, donde se disuelve. Una cubierta entérica puede ser estable a pH bajo (tal como, en el estómago) y se puede disolver a pH más alto (por ejemplo, en el
10 intestino delgado). El material que se puede utilizar en las cubiertas entéricas incluye, por ejemplo, ácido algínico, ftalato de acetato de celulosa, plásticos, ceras, goma laca, y ácidos grasos (por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmítico). Se describen cubiertas entéricas, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nros. 5.225.202, 5.733.575, 6.139.875, 6.420.473, 6.455.052, y 6.569.457. La cubierta entérica puede ser una cubierta entérica acuosa. Los ejemplos de polímeros que se pueden utilizar en las cubiertas entéricas incluyen, por ejemplo, goma laca (nombre comercial EmCoat 120 N, Marcoat 125); ftalato de acetato de celulosa (nombre comercial AquaCoat
15 CPD®, Sepifilm™ LP, Klucel, Aquacoat® ECD, y Metolose®); ftalato de polivinilo (nombre comercial Sureteric®); y ácido metacrílico (nombre comercial Eudragit®).

En una realización, una composición prebiótica con cubierta entérica se administra a un sujeto. En otra realización, una composición probiótica con cubierta entérica se administra a un sujeto. En otra realización, una composición prebiótica y probiótica con cubierta entérica se administra a un sujeto. En una realización, las bacterias probióticas
20 se pueden administrar a un sujeto usando una cubierta entérica. El estómago tiene un ambiente ácido que puede matar a los probióticos. Una cubierta entérica puede proteger los probióticos a medida que pasan a través del estómago y el intestino delgado.

Las cubiertas entéricas se pueden usar para (1) evitar que el jugo gástrico reaccione con o destruya la sustancia activa, (2) evitar la dilución de la sustancia activa antes de que alcance el intestino, (3) asegurar que la sustancia
25 activa no se libera hasta después de que la preparación ha pasado el estómago, y (4) evitar que se mueran las bacterias vivas contenidas en la preparación debido al valor de pH bajo en el estómago.

Las cubiertas entéricas se pueden usar también para evitar la irritación o el daño de la membrana mucosa del estómago causada por las sustancias contenidas en la preparación oral, y para contrarrestar o prevenir la formación o liberación de sustancias que tienen un olor o sabor desagradable en el estómago. Finalmente, tales revestimientos
30 se pueden usar para prevenir la náusea o vómitos en la ingesta de preparaciones orales. En una realización una composición prebiótica se proporciona como un comprimido, cápsula, o comprimido oblongo con una cubierta entérica. En una realización, la cubierta entérica se diseña para contener el comprimido, cápsula o comprimido oblongo juntos cuando está en el estómago. La cubierta entérica se diseña para mantenerse unida en condiciones ácidas del estómago y romperse en condiciones no ácidos y por lo tanto liberar el fármaco en el intestino.

35 Los sistemas de administración cápsula de gel también pueden incorporar fosfolípidos o polímeros o gomas naturales para atrapar una composición, por ejemplo, una composición prebiótica, en la capa de gelatina con un revestimiento exterior para dar efectos de liberación retardada/controlada deseada, tal como una cubierta entérica. Las formulaciones de los rellenos de la cápsula de gel pueden estar a un pH de 2,5-7,5.

Una formulación de cápsula de gel se puede sellar herméticamente de manera automática. Una formulación de
40 cápsula de gel puede ser fácil de tragar, permitir la identificación del producto utilizando colores y varias formas, permitir la uniformidad, precisión y exactitud entre dosis, ser segura contra la adulteración, proporcionar una buena disponibilidad y absorción rápida, y ofrecer protección contra la contaminación, luz y oxidación. Además, las formulaciones de cápsula de gel pueden evitar sabores desagradables debido a la encapsulación del contenido.

Una composición que comprende una formulación de cápsula de gel puede estar en cualquiera de numerosos
45 tamaños diferentes, que incluyen, por ejemplo, redondas, oblongas, ovales, tubo, gotita, o supositorios

En una realización, una composición se proporciona en una forma de dosis que comprende una cantidad efectiva de prebiótico y uno o mas excipientes que controlan la liberación como se describe en la presente. Los vehículos de dosis de liberación modificada adecuados incluyen, pero sin limitación, dispositivos de matriz hidrófilos o hidrófobos, revestimientos de capa de separación solubles en agua, cubiertas entéricas, dispositivos osmóticos, dispositivos
50 multi-partículas, y combinaciones de estos. En una realización, la forma de dosis es un comprimido, cápsula oblonga, cápsulas o paletas. En otra realización, la forma de dosis es un líquido, suspensión oral, solución oral, o jarabe oral. En aún otra realización, la forma de dosis es una cápsula de gel, cápsula de gelatina blanda, o cápsula de gelatina dura.

En otra realización, una composición que comprende un prebiótico se proporciona en formas de dosis efervescente.
55 Las composiciones también pueden comprender excipientes que no controlan la liberación.

En otra realización, una composición que comprende a prebiótico se proporciona en una forma de dosis que tiene al menos un componente que puede facilitar la liberación del prebiótico. En una realización adicional la forma de dosis

puede ser capaz de proporcionar una liberación discontinua del compuesto en la forma de al menos dos pulsos consecutivos separados en el tiempo desde 0,1 hasta 24 horas. Las composiciones pueden comprender uno o más excipientes de liberación controlada y liberación no controlada, tales como los excipientes adecuados para una membrana semi-permeable rompible y como sustancias hinchables. En otra realización, una composición que comprende un prebiótico se proporciona en una forma de dosis con cubierta entérica. La composición también puede comprender excipientes que no controlan la liberación.

En otra realización, una composición que comprende un prebiótico se proporciona en una forma de dosis para administración oral a un sujeto que lo necesita, que comprende uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, rodeado por una capa de reactivo intermedia que comprende un material en capas polimérico resistente a los jugos gástricos parcialmente neutralizado con álcali y que tiene capacidad de intercambio catiónico y una capa exterior resistente a los jugos gástricos.

En un ejemplo, una composición que comprende un prebiótico se proporciona en forma de gránulos con cubierta entérica, para la administración oral. Las composiciones pueden comprender, además de celulosa, fosfato hidrógeno disódico, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, lactosa, manitol, y lauril sulfato de sodio. En otro ejemplo, una composición que comprende un prebiótico se proporciona en la forma de pellets con cubierta entérica, para la administración oral. Las composiciones pueden comprender, además, monoestearato de glicerilo 40-50, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, estearato de magnesio, copolímero de ácido metacrílico tipo C, polisorbato 80, esferas de azúcar, talco y citrato de trietilo.

En un ejemplo, una composición que comprende un prebiótico se proporciona en forma de gránulos con cubierta entérica, para la administración oral. Las composiciones pueden comprender, además, cera de carnauba, crospovidona, monoglicéridos diacetilados, etilcelulosa, hidroxipropil celulosa, ftalato de hipromelosa, estearato de magnesio, manitol, hidróxido de sodio, estearil fumarato de sodio, talco, dióxido de titanio, y óxido férrico amarillo.

En otro ejemplo una composición que comprende un prebiótico también puede comprender estearato de calcio, crospovidona, hidroxipropil metilcelulosa, óxido de hierro, manitol, copolímero de ácido metacrílico, polisorbato 80, povidona, propilenglicol, carbonato de sodio, lauril sulfato de sodio, dióxido de titanio, y citrato de trietilo.

Las composiciones proporcionadas en la presente pueden estar en formas de dosis unitarias o formas de dosis múltiples. Las formas de dosis unitarias, como se usa en la presente, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para la administración a sujetos animales humanos o no humanos que lo necesitan y envasadas individualmente. Cada dosis unitaria puede contener una cantidad predeterminada de un ingrediente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con otros portadores o excipientes farmacéuticos. Los ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen, pero sin limitación, ampollas, jeringas y comprimidos y cápsulas envasados individualmente. Las formas de dosis unitarias se pueden administrar en fracciones o múltiplos del mismo. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosis unitarias idénticas envasadas en un recipiente único, que se pueden administrar en forma de dosis unitaria segregada. Los ejemplos de formas de dosis múltiple incluyen, pero sin limitación, viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de pintas o galones. En otro ejemplo, las formas de dosis múltiples comprenden diferentes agentes farmacéuticamente activos. Por ejemplo, se puede proporcionar una forma de dosis múltiple que comprende un primer elemento de dosis que comprende una composición que comprende un prebiótico y un segundo elemento de dosis que comprende lactosa o un probiótico, que puede estar en una forma de liberación modificada.

En este ejemplo un par de elementos de dosis pueden hacer una unidad de dosis única. En un ejemplo, se proporciona un kit que comprende múltiples dosis unitarias, en el que cada unidad comprende un primer elemento de dosis que comprende una composición que comprende un prebiótico y un segundo elemento de dosis que comprende probiótico, lactosa o ambos, que puede estar en una forma de liberación modificada. En otro ejemplo, el kit comprende además un conjunto de instrucciones.

En un ejemplo, las composiciones se pueden formular en diversas formas de dosis para la administración oral. Las composiciones también se pueden formular como una forma de dosis de liberación modificada, que incluyen formas de dosis de liberación inmediata, retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, extendida, acelerada, rápida, específica, programada, y de retención gástrica. Estas formas de dosis se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas conocidas (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs y the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, N.Y., 2002; Vol. 126).

En un ejemplo, las composiciones están en una o más formas de dosis. Por ejemplo, una composición se puede administrar en una forma sólida o líquida. Los ejemplos de formas de dosis sólidas incluyen, pero sin limitación unidades discretas en cápsulas o comprimidos, como un polvo o gránulo, o presente en un comprimido convencional formado por moldeado por compresión. Tales comprimidos prensados se pueden preparar mediante la compresión en una máquina adecuada de tres o más agentes y un portador farmacéuticamente aceptable. Los comprimidos moldeados pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados, que tiene la marca inscripto en los mismos y se pueden formular de modo de provocar la liberación inmediata, sustancialmente inmediata, lenta, controlada o prolongada de una composición que comprende un prebiótico. Además, las formas de dosis de la invención pueden

comprender portadores o sales aceptables conocidas en la técnica, tales como los que se describen en Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

En un ejemplo, una cantidad efectiva de una composición que comprende un prebiótico se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que comprende una mezcla homogénea de los compuestos descritos en la presente. Cuando se hace referencia a estas composiciones como "homogéneas", se entiende que los agentes se dispersan uniformemente por toda la composición de manera que la composición se puede subdividir en formas de dosis unitarias tales como comprimidos, comprimidos oblongos o cápsulas. Esta composición de preformulación sólida después se puede subdividir en formas de dosis unitarias del tipo descrito anteriormente que comprende de, por ejemplo, aproximadamente 1 g a aproximadamente 20 mg de una composición prebiótica. Una composición prebiótica se puede formular, en el caso de los comprimidos oblongos, cápsulas o comprimidos, para ingerir entero, por ejemplo con agua.

Las composiciones descritas en la presente pueden estar en forma líquida. Las formulaciones líquidas pueden comprender, por ejemplo, un agente en forma de agua en solución y /o suspensión; y un vehículo que comprende aceite de ricino polietoxilado, alcohol, y /o un monooleato de sorbitano polioxielido con o sin sabor. Cada forma de dosis comprende una cantidad efectiva de un agente activo y puede comprender opcionalmente agentes farmacéuticamente inertes, tales como excipientes, vehículos, cargas, aglutinantes, desintegrantes, sustancias de ajuste del pH, tampón, disolventes, agentes solubilizantes, edulcorantes, agentes colorantes convencionales, y cualquier otros agentes inactivos que pueden incluirse en formas de dosis farmacéuticas para la administración oral. Los ejemplos de tales vehículos y aditivos se pueden encontrar en Remington Pharmaceutical Sciences, 17ª edición (1985).

2. Fabricación

Las formas de dosis descritos en la presente se pueden fabricar utilizando procesos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, para la fabricación de comprimidos, una cantidad efectiva de un prebiótico se puede dispersar uniformemente en uno o más excipientes, por ejemplo, usando granulación de cizallamiento alto, granulación de cizallamiento bajo, granulación en lecho fluido, o mediante la mezcla, para la compresión directa. Los excipientes incluyen diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, dispersantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, estabilizantes, tensioactivos y colorantes. Los diluyentes, también denominados "relleno", se pueden utilizar para aumentar el volumen de un comprimido de manera que se proporciona un tamaño práctico para la compresión. Los ejemplos no limitantes de diluyentes incluyen lactosa, celulosa, celulosa microcristalina, manitol, almidón seco, almidones hidrolizados, azúcar en polvo, talco, cloruro de sodio, dióxido de silicio, óxido de titanio, fosfato dicálcico dihidratado, sulfato de calcio, carbonato de calcio, alúmina y caolín. Los aglutinantes pueden impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido y se puede usar para ayudar a que un comprimido permanezca intacto después de la compresión. Los ejemplos no limitantes de aglutinantes adecuados incluyen almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (por ejemplo, glucosa, dextrosa, sacarosa, lactosa y sorbitol,), celulosas, polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, acacia, tragacanto, alginato de sodio, y polímeros sintéticos tales como polimetacrilatos y polivinilpirrolidona. Los lubricantes también puede facilitar la fabricación de comprimidos; los ejemplos no limitantes de los mismos incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, y polietilenglicol. Los desintegrantes pueden facilitar la desintegración del comprimido después de la administración, y los ejemplos no limitantes de los mismos incluyen almidones, ácido alginico, polímeros reticulados tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa sódica, almidón glicolato de potasio o sodio, arcillas, celulosas, almidones, gomas y similares. Los ejemplos no limitantes de agentes de deslizamiento adecuados incluyen dióxido de silicio, talco, y similares. Los estabilizantes pueden inhibir o retardar las reacciones de descomposición de fármacos, que incluyen reacciones oxidativas. Los tensioactivos también puede incluir y pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Si se desea, los comprimidos también pueden comprender sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes de tamponamiento del pH, conservantes, por ejemplo, antioxidantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes de recubrimiento, agentes saborizantes, y similares.

En una realización, una formulación de cápsula de gel está hecha con una masa de gelatina, para la cubierta exterior, y se puede preparar una composición que incluye una o más sustancias, por ejemplo prebióticos y /o probióticos, para el relleno de la cápsula. Para preparar la masa de gelatina, el polvo de gelatina se puede mezclar con agua y glicerina, se calienta, y se agita bajo vacío. Se pueden añadir aditivos, por ejemplo, sabores o colores, a la gelatina fundida usando un mezclador de turbina y se transfieren a recipientes móviles. La masa de gelatina se puede mantener en un recipiente de almacenamiento con camisa de vapor a una temperatura constante.

El proceso de encapsulación puede comenzar cuando el gel fundido se bombea a una máquina y dos cintas finas de gel se forman a ambos lados de la máquina. Estas cintas luego pueden pasar sobre una serie de rodillos y sobre un conjunto de troquel que determinan el tamaño y la forma de las cápsulas. Una composición de relleno, por ejemplo una composición de relleno de prebiótico y /o probiótico, se puede alimentar a una bomba de desplazamiento positivo, que puede dosificar el relleno e inyectar entre dos cintas de gelatina antes de sellar entre sí mediante la aplicación de calor y presión. Para eliminar el exceso de agua, las cápsulas se pueden pasar a través de un transportador en secadoras donde se puede eliminar una parte del agua. Las cápsulas luego se pueden colocar en,

por ejemplo, bandejas, que se pueden apilar y transferir a salas de secado. En las salas de secado, el aire seco se puede empujar a través de cápsulas para eliminar cualquier exceso de humedad.

3. Formulaciones de liberación

- 5 Las formulaciones de liberación inmediata de una cantidad efectiva de una composición prebiótica pueden comprender una o más combinaciones de excipientes que permiten una rápida liberación de un agente farmacéuticamente activo (tal como de 1 minuto a 1 hora después de la administración). En una realización un excipiente puede ser celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, glicolato de almidón sódico, almidón de maíz, sílice coloidal, laurel sulfato sódico, estearato de magnesio, Prosolve SMCC (HD90), croscarmelosa sódica, crospovidona NF, Avicel PH200, y combinaciones de tales excipientes.
- 10 Las formulaciones de "liberación controlada" (también denominada como liberación sostenida (SR), liberación extendida (ER, XR, o XL), liberación con el tiempo o liberación programada, liberación controlada (CR), o liberación continua) se refieren a la liberación de una composición prebiótica de una forma de dosis en un punto deseado particular en el tiempo después de que la forma de dosis se administra a un sujeto. Las formulaciones de liberación controlada pueden incluir uno o más excipientes, que incluyen, pero sin limitación celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, glicolato de almidón sódico, almidón de maíz, sílice coloidal, laurel sulfato sódico, estearato de magnesio, Prosolve SMCC (HD90), croscarmelosa sódica, crospovidona NF, o Avicel PH200. En general, la liberación controlada incluye liberación sostenida pero de otro modo completa. Una liberación súbita y total en el intestino grueso en un momento determinado y fijado o una liberación en los intestinos, tal como mediante el uso de una cubierta entérica se consideran ambos de liberación controlada. La liberación controlada se puede producir en un tiempo predeterminado o en un lugar predeterminado dentro del tracto digestivo. Esto no significa incluir un proceso pasivo, no controlado como la ingestión de un comprimido normal. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los descritos en la patente de EE.UU. Nros 3.845.770.; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.733.556; 5.871.776; 5.902.632; y 5.837.284.
- 25 En un ejemplo, una forma de dosis de liberación controlada comienza su liberación continua esta y liberación durante un período prolongado de tiempo. La liberación se puede producir comenzando casi de inmediato o puede ser sostenida. La liberación puede ser constante, puede aumentar o disminuir con el tiempo, puede ser pulsada, puede ser continua o intermitente, y similares. Generalmente, sin embargo, la liberación de al menos un agente farmacéuticamente activo a partir de una forma de dosis de liberación controlada será superior a la cantidad de tiempo de liberación del fármaco tomado como un comprimido de liberación pasiva normal. En consecuencia, por ejemplo, mientras que la totalidad de al menos un agente farmacéuticamente activo de un comprimido de aspirina sin revestimiento se debe liberar dentro de, por ejemplo, cuatro horas, una forma de dosis de liberación controlada puede liberar una cantidad más pequeña de la aspirina durante un período de seis horas, 12 horas, o incluso más tiempo. La liberación controlada de acuerdo con las composiciones y procedimientos descritos en la presente significa generalmente que la liberación se produce durante un período de seis horas o más, tal como 12 horas o más.
- 30 En otro ejemplo, una dosis de liberación controlada se refiere a la liberación de un agente, a partir de una composición o forma de dosis en la que el agente se libera de acuerdo con un perfil deseado durante un período prolongado de tiempo. En un ejemplo, la liberación controlada produce la disolución de un agente dentro de 20-720 minutos después de entrar en el estómago. En otro ejemplo, la liberación controlada se produce cuando hay disolución de un agente dentro de 20 a 720 minutos después de ser ingerido. En otro ejemplo, se produce liberación controlada cuando hay disolución de un agente dentro de 20-720 minutos después de entrar en el intestino. En otro ejemplo, la liberación controlada produce la disolución sustancialmente completa después de al menos 1 hora después de la administración. En otro ejemplo, la liberación controlada produce la disolución sustancialmente completa después de al menos 1 hora después de la administración oral. Por ejemplo, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un sujeto que lo necesita durante un período prolongado de tiempo de acuerdo a un perfil predeterminado. Tales velocidades de liberación pueden proporcionar niveles terapéuticamente efectivo el agente durante un período prolongado de tiempo y con ello proporcionar un periodo de respuesta farmacológica o de diagnóstico más largo en comparación con las formas de dosis de liberación rápida convencionales. Tales periodos más largos de respuesta proporcionan muchos beneficios inherentes que no se consiguen con las dosis de liberación inmediata. Cuando se utiliza en relación con los perfiles de disolución descritos en la presente, el término "liberación controlada" se refiere a que la totalidad o menos de la totalidad de la cantidad total de una forma de dosis, obtenida de acuerdo con los procedimientos y composiciones descritos en la presente, administra un agente activo durante un período de tiempo superior a 1 hora.
- 40
- 45
- 50
- 55 En un aspecto, la liberación controlada se refiere a la liberación retardada de un agente, a partir de una composición o forma de dosis en la que el agente se libera de acuerdo con un perfil deseado en el que la liberación se produce después de un período de tiempo.

Cuando está presente en una forma de dosis oral de liberación controlada, las composiciones descritas en la presente se pueden administrar a un nivel de dosis diaria sustancialmente menor que las formas de liberación

inmediata.

5 En un ejemplo, la capa de liberación controlada es capaz de liberar aproximadamente 30 a aproximadamente 40% de uno o más agentes activos (por ejemplo, prebióticos o probióticos) contenidos en la misma en el estómago de un sujeto que lo necesita en aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración oral. En otro ejemplo, la capa de liberación controlada es capaz de liberar aproximadamente un 90% de los uno o más agentes activos (por ejemplo, prebiótico o probiótico) que se liberan en aproximadamente 40 minutos después de la administración oral.

10 En algunos ejemplo, la capa de liberación controlada comprende uno o más excipientes, que incluyen, pero sin limitación celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, HD90), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), hidroxil metil propil celulosa, estearato de magnesio o ácido esteárico. En un ejemplo, una formulación de liberación controlada pesa entre aproximadamente 100 mg a 3 g.

15 Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos proporcionados en la presente incluyen todos los portadores conocidos por los expertos en la técnica por ser adecuados para el modo de administración particular. Además, las composiciones pueden tener uno o más componentes que no alteran la acción deseada, o componentes que complementa la acción deseada, o tienen otra acción.

20 En otro ejemplo, una cantidad efectiva del prebiótico se formula en una forma de liberación inmediata. En este ejemplo la forma de liberación inmediata se puede incluir en una cantidad que es efectiva para acortar el tiempo de su concentración máxima en la sangre. A modo de ejemplo, ciertas preparaciones farmacéuticas de liberación inmediata se enseñan en la Publicación Patente de Estados Unidos 2005 /0147710A1 titulada, "Powder Compaction and Enrobing".

25 Las formas de dosis descritas en la presente también pueden adoptar la forma de partículas farmacéuticos fabricadas por una variedad de procedimientos, que incluyen, pero sin limitación, homogenización a alta presión, molienda de bolas en húmedo o en seco, o precipitación de partículas pequeñas (nano spray). Otros procedimientos adecuados para preparar una formulación de polvo son la preparación de una solución de ingredientes activos y excipientes, seguido de precipitación, filtración, y pulverización, o seguido de la eliminación del disolvente por liofilización, seguido de pulverización del polvo en el tamaño de partícula deseado.

30 En un aspecto adicional, la forma de dosis puede ser una forma de dosis efervescente. Efervescente significa que la forma de dosis, cuando se mezcla con el líquido, incluyendo el agua y saliva, desarrolla un gas. Algunos agentes efervescentes (o par efervescente) desarrollan gas por medio de una reacción química que tiene lugar tras la exposición del agente de desintegración efervescente en agua o en saliva de la boca. Esta reacción puede ser el resultado de la reacción de una fuente de ácido soluble y una fuente de moncarbonato o carbonato alcalino. La reacción de estos dos compuestos generales produce gas dióxido de carbono en contacto con agua o saliva. Un par efervescente (o el ácido individuo y la base por separado) se puede revestir con un revestimiento protector del solvente o entérico para evitar la reacción prematura. Tal par también se puede mezclar con partículas previamente liofilizadas (tal como un prebiótico). Las fuentes de ácido pueden ser cualquiera que sean seguras para el consumo humano y pueden incluir generalmente ácidos alimentarios, ácidos y antiácidos hidruro tales como, por ejemplo: ácido cítrico, tartárico, málico, fumárico, adipico, y succínico. Las fuentes de carbonato incluyen carbonato sólido seco y la sal bicarbonato, tal como, preferiblemente, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y similares. Los reactivos que desarrollan oxígeno u otros gases, y que son seguros para el consumo humano también están incluidos. En un ejemplo se usan ácido cítrico y bicarbonato de sodio.

35 En otro aspecto, la forma de dosis puede estar en una forma de caramelo (por ejemplo, matriz), tales como una paleta o pastilla. En un ejemplo de una cantidad efectiva de un prebiótico se dispersa dentro de una matriz de caramelo. En un ejemplo la matriz de caramelo comprende uno o más azúcares (tales como dextrosa o sacarosa).
45 En otro ejemplo, la matriz de caramelo es una matriz libre de azúcar. La elección de una matriz de caramelo en particular está sujeta a una amplia variación. Se pueden usar edulcorantes convencionales tales como la sacarosa, o se pueden emplear alcoholes de azúcar adecuados para uso con pacientes diabéticos, tales como sorbitol o manitol. Otros edulcorantes, tales como los aspártamos, también se pueden incorporar fácilmente en una composición de acuerdo con las composiciones descritas en la presente. La base de caramelo puede ser muy blanda y de disolución rápida, o puede ser dura y disolución más lenta. Varias formas tendrán ventajas en diferentes situaciones.

50 Una composición de masa de caramelo que comprende una cantidad efectiva del prebiótico se puede administrar por vía oral a un sujeto que lo necesita de manera que una cantidad efectiva del prebiótico se liberará en la boca del sujeto a media que se disuelve la masa de caramelo y se traga. Un sujeto que lo necesita incluye un adulto o un niño humano.

55 En un ejemplo, se prepara una masa de caramelo que comprende una o más capas que pueden comprender diferentes cantidades o tasas de disolución del prebiótico. En un ejemplo de una masa de caramelo multicapas (tal como una paleta) comprende una capa exterior con una concentración del prebiótico que difiere de la de una o más capas internas. Tal sistema de administración de fármacos tiene una variedad de aplicaciones.

Las elecciones de matriz y la concentración del fármaco en la matriz pueden ser factores importantes en relación con la velocidad de absorción del fármaco. Una matriz que se disuelve rápidamente puede liberar el fármaco en la boca del sujeto para la absorción más rápidamente que una matriz que es lenta para disolverse. Del mismo modo, una matriz de caramelo que contiene el prebiótico en una alta concentración puede liberar más del prebiótico en un período de tiempo determinado que un caramelo que tiene una concentración baja. En un ejemplo, una matriz de caramelo, tal como se describe en la patente de EE.UU. N°. 4671953 o la Publicación de solicitud de EE.UU. No.2004/0213828 se usa para administrar el prebiótico.

Las formas de dosis descritas en la presente también pueden adoptar la forma de partículas farmacéuticas fabricadas por una variedad de procedimientos, que incluyen, pero sin limitación homogeneización a alta presión, molienda de bolas en húmedo o en seco, o la precipitación de partículas pequeñas (por ejemplo, NanoSpray de Ngimat). Otros procedimientos útiles para preparar una formulación de polvo adecuada son la preparación de una solución de los ingredientes activos y excipientes, seguido de precipitación, filtración, y pulverización, o seguido de la eliminación del disolvente por liofilización, seguido de pulverización del polvo al tamaño de partícula deseado. En un ejemplo las partículas farmacéuticas tienen un tamaño final de 3-1000 μM , tal como a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 μM . En otro ejemplo, las partículas farmacéuticas tienen un tamaño final de 10-500 μM . En otro ejemplo, las partículas farmacéuticas tienen un tamaño final de 50-600 μM . En otro ejemplo las partículas farmacéuticas tienen un tamaño final de 100-800 μM .

En un ejemplo, se proporciona una forma de dosis oral (tal como un polvo, comprimido, o cápsula) que comprende una composición prebiótica que comprende aproximadamente 0,7 g de GOS, aproximadamente 0,2 g de lactosa, aproximadamente 0,01 g de glucosa, aproximadamente 0,01 g de galactosa, aproximadamente 0,1-0,2 g de un aglutinante, aproximadamente 0,1-0,2 g de un dispersante, aproximadamente 0,1-0,2 g de un solubilizante, en la que los GOS están compuestos de aproximadamente 1-25% de disacáridos, aproximadamente 1-25 % trisacáridos, aproximadamente 1-25% de tetrasacáridos, y aproximadamente 1-25% de pentasacáridos. La forma de dosis oral puede estar en la forma de un polvo, cápsula, o comprimido. Las cantidades adecuadas de aglutinantes, dispersantes, y solubilizantes son conocidos en la técnica para la preparación de comprimidos o cápsulas orales.

En otro ejemplo, se proporciona una forma de dosis oral (tal como un polvo, comprimido, o cápsula) que comprende una composición prebiótica que comprende aproximadamente 1-99,9% en peso de GOS, aproximadamente 0,5-20% en peso de lactosa, aproximadamente 0,1-2% en peso de glucosa, aproximadamente 0,1-2% en peso de galactosa, aproximadamente 0,05-2% en peso de un aglutinante, aproximadamente 0,05-2% en peso de un dispersante, aproximadamente 0,05-2% en peso de un solubilizante, en la que los GOS están compuestos de aproximadamente 125% en peso de disacáridos, aproximadamente 1-25% en peso de trisacáridos, aproximadamente 1-25% en peso de tetrasacáridos, y aproximadamente 1-25% en peso de pentasacáridos.

En otro ejemplo se proporciona una forma de dosis oral (tal como un polvo, comprimido, o cápsula) que comprende una composición prebiótica que comprende aproximadamente 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99,5, 100% en peso de GOS, aproximadamente 0, 5, 10, 15, o 20% en peso de lactosa, aproximadamente 0,1, 0,5, 1, o 2% en peso de glucosa, aproximadamente 0,1, 0,5, 1, o 2% en peso de galactosa, aproximadamente 0,05, 0,1, 0,5, 1, o 2% en peso de un aglutinante, aproximadamente 0,05, 0,1, 0,5, 1, o 2% en peso de un dispersante, aproximadamente 0,05, 0,1, 0,5, 1, o 2% en peso de un solubilizante, en la que los GOS están compuestos de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, o 25% en peso de disacáridos, aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, o 25% en peso de trisacáridos, aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, o 25% en peso de tetrasacáridos, y aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, o 25% en peso de pentasacáridos.

En otro ejemplo, se proporciona una forma de dosis oral que comprende una composición prebiótica, en la que la forma de dosis oral es un jarabe. El jarabe puede comprender aproximadamente 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, o 85% de sólido. El jarabe puede comprender aproximadamente 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, o 50% de líquido, por ejemplo, agua. El sólido puede comprender una composición prebiótica. El sólido puede ser, por ejemplo, aproximadamente 1-96%, 10-96%, 20-96%, 30-96%, 40-96%, 50-96%, 60-96%, 70-96%, 80-96%, o 90-96% composición prebiótica. El sólido puede ser, por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, o 96% composición prebiótica. En un ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS y otro prebiótico. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende GOS e inulina o GOS y FOS.

En un ejemplo, la cápsula de cápsula de gel es aproximadamente 0,25 ml, 0,5 ml, 1,0 ml, 1,25 ml, 1,5 ml, 1,75 ml, o 2,0 ml. En otro ejemplo, una cápsula de cápsula de gel comprende aproximadamente 0,1 g a 2,0 g de composición prebiótica. En otro ejemplo, una cápsula de cápsula de gel comprende aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, o 2,0 g de una composición prebiótica. En un ejemplo la composición prebiótica comprende GOS. En otro ejemplo, una cápsula de cápsula de gel comprende GOS e inulina o FOS.

En otro ejemplo, se proporciona una composición prebiótica que no contiene un conservante. En otro ejemplo, se proporciona una composición prebiótica que no contiene un antioxidante. En otro ejemplo, se proporciona una composición prebiótica que no contiene un conservante o un antioxidante. En un ejemplo, una composición prebiótica que comprende GOS no contiene un conservante o un antioxidante.

5 En otro ejemplo, una composición prebiótica se formula como un fluido viscoso. En otro ejemplo, una composición prebiótica se formula de modo que su contenido de agua es suficientemente bajo de modo que no soporta crecimiento bacteriano. En otro ejemplo, una composición prebiótica se formula como un fluido viscoso sin un conservante en una cápsula de gel. En otro ejemplo, una composición prebiótica que comprende GOS es un fluido viscoso. En otro ejemplo, una composición prebiótica comprende un alto porcentaje de GOS que no soporta
10 crecimiento bacteriano. En otro ejemplo, la composición prebiótica comprende GOS e inulina o FOS.

En otra realización, se proporciona una forma de dosis oral que comprende una composición prebiótica, en la que la forma de dosis oral es una cápsula de gel. En una realización la cápsula de gel comprende un jarabe. En una realización el jarabe comprende una composición prebiótica. En una realización la composición prebiótica comprende GOS. En otra realización la composición prebiótica comprende más de 80% de GOS. En otra realización la composición prebiótica comprende entre 80-99,9% de GOS. En otra realización la composición prebiótica
15 comprende más de 80% de GOS. En otra realización la composición prebiótica comprende aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 99,9% de GOS.

En una realización una composición de GOS se formula para la administración en una cápsula de gel blanda. En una realización una composición de GOS formulada para la administración en una cápsula de gel blanda es una
20 composición de alto porcentaje de GOS, tal como a 90-100% composición de GOS (por ejemplo, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% composición de GOS en peso). En otra realización una composición de GOS formulada para la administración en una cápsula de gel blanda comprende aproximadamente 95% de GOS. En otra realización una composición de GOS formulada para la administración en una cápsula de gel blanda comprende aproximadamente 96% de GOS. En otro ejemplo, la composición de GOS se formula de modo que su contenido de
25 agua es suficientemente bajo de modo que no soporta crecimiento bacteriano. En otro ejemplo, la composición de GOS se formula como un fluido viscoso sin un conservante en una cápsula de gel. En otro ejemplo, la composición de GOS se formula como un fluido viscoso sin un antioxidante en una cápsula de gel. En otro ejemplo, la cápsula de gel blanda comprende aproximadamente 0,1-2 g de una composición de GOS.

En otro ejemplo, una composición prebiótica se puede formular como se describe, en la Patente US N.º 6.750.331. Una composición prebiótica se puede formular para comprender un oligosacárido, un componente de formación de
30 espuma, una fibra dietaria insoluble en agua, o un componente de neutralización. En una realización una composición prebiótica puede estar en la forma de un comprimido masticable.

En un ejemplo, un componente de formación de espuma puede ser al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de sodio, y carbonato de calcio. En un ejemplo, un
35 componente de neutralización puede ser al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido L-ascórbico, ácido DL-málico, ácido acético, ácido láctico, y ácido cítrico anhidro. En un ejemplo, la fibra dietaria insoluble en agua puede ser al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en celulosa cristalina, salvado de trigo, salvado de avena, fibra de maíz, fibra de soja, y fibra de remolacha. La formulación puede contener un éster de ácido graso de sacarosa, azúcar en polvo, polvo de jugo de
40 fruta, y/o material saborizante.

Las formulaciones de la invención proporcionada pueden incluir componentes aditivos seleccionados de diversos aditivos conocidos. Tales aditivos incluyen, por ejemplo, sacáridos (excluyendo oligosacáridos), alcoholes de azúcar, edulcorantes y excipientes similares, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, espesantes, agentes tensioactivos, electrolitos, saborizantes, agentes colorantes, modificadores del pH, mejoradores de la fluidez, y similares. Los
45 ejemplos específicos de los aditivos incluyen almidón de trigo, almidón de patata, almidón de maíz, dextrina y almidones similares; sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa, xilosa, lactosa y sacáridos similares (excluyendo oligosacáridos); sorbitol, manitol, maltitol, xilitol y alcoholes de azúcar similares; fosfato de calcio, sulfato de calcio y excipientes similares; almidón, sacáridos, gelatina, goma arábiga, dextrina, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, goma de xantano, pectina, goma de tragacanto, caseína, ácido alginico y aglutinantes y espesantes similares; leucina, isoleucina, L-valina, ésteres de azúcar, aceites endurecidos, ácido esteárico, estearato de magnesio, talco, macrogoles y lubricantes similares; CMC, CMC-Na, CMC-Ca y desintegrantes similares; polisorbato, lecitina y tensioactivos similares; aspártamo, alitamo y dipéptidos similares; dióxido de silicio y mejoradores de fluidez similares; y estevia, sacarina, y edulcorantes similares. Las cantidades de
50 estos aditivos se pueden seleccionar adecuadamente sobre la base de su relación con otros componentes y propiedades de la preparación, procedimiento de producción, etc.

En una realización, una composición de GOS es una formulación de dosis oral masticable. En una realización la formulación masticable puede comprender entre aproximadamente 1-99,9% de GOS. En un ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 80% de GOS, aproximadamente 5% de ácido L-ascórbico, aproximadamente 2% de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 3% de hidrógeno carbonato de sodio,

aproximadamente 3% de carbonato de calcio, aproximadamente 2% de ácido graso de sacarosa, aproximadamente 3% polvo de jugo de fruta, y aproximadamente 2% de carbonato de potasio.

5 En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 85% de GOS, aproximadamente 5% de ácido L-ascórbico, aproximadamente 3% de hidrógeno carbonato de sodio, aproximadamente 2% de carbonato de sodio, aproximadamente 2% de éster de ácido graso de sacarosa, aproximadamente 2% polvo de jugo de fruta, y aproximadamente 1% de carbonato de potasio.

10 En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 90% de GOS, aproximadamente 2% de ácido L-ascórbico, aproximadamente 1% de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 2% de hidrógeno carbonato de sodio, aproximadamente 2% de carbonato de sodio, aproximadamente 2% de éster de ácido graso de sacarosa, y aproximadamente 1% de carbonato de potasio.

15 En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 95% de GOS, aproximadamente 2% de ácido L-ascórbico, aproximadamente 1% de hidrógeno carbonato de sodio, y aproximadamente 2% polvo de jugo de fruta. En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 95% de GOS y aproximadamente 5% de ácido L-ascórbico, ácido cítrico anhidro, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de calcio, ácido graso de sacarosa, polvo de jugo de fruta, o carbonato de potasio.

En otro ejemplo, una composición de GOS comprende aproximadamente 95% de GOS y aproximadamente 5% de ácido L-ascórbico, ácido cítrico anhidro, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de calcio, ácido graso de sacarosa, polvo de jugo de fruta, y carbonato de potasio.

VI. Tratamiento

20 A. Intolerancia a la lactosa

La invención proporciona procedimientos y composiciones prebióticos útiles para la reducción de los síntomas de intolerancia a la lactosa y para mejorar la salud gastrointestinal general (GI). Los síntomas de la intolerancia a la lactosa incluyen gases, hinchazón, diarrea, dolor abdominal, cólicos, y vómitos. Los problemas digestivos menores relacionados con la GI también incluyen hinchazón, diarrea, constipación, gas, ardor estomacal, o malestar estomacal. Los procedimientos y composiciones descritas en la presente pueden ser útiles para reducir o eliminar uno o más de estos síntomas, por ejemplo a través de la adaptación del colon. Se espera que estas composiciones modifiquen la microbiota colónica, que puede producir un aumento de tolerancia a la lactosa y otros carbohidratos fermentables. Además, estas composiciones pueden permitir que la microbiota colónica, que comprende microorganismos conocidos por aumentar la capacidad de un individuo para tolerar los carbohidratos fermentables, sea repuesta regularmente a través del consumo de las composiciones. La adaptación de la microbiota intestinal y colónica mejora la composición de la microbiota intestinal, y se puede aumentar la capacidad de consumo de alimentos que comprenden la lactosa. Por ejemplo, la tolerancia de un individuo a los lácteos en general se puede mejorar a través del consumo regular de una composición prebiótica. Este cambio en la microbiota colónica es útil para la reducción de la hinchazón, diarrea, distensión gástrica y dolor, y /o flatulencia proveniente del consumo de productos lácteos u otros alimentos que comprenden lactosa. En un ejemplo, se describe un procedimiento de tratamiento de al menos un síntoma de intolerancia a la lactosa.

40 Existen al menos tres tipos de intolerancia a la lactosa. La intolerancia a la lactosa primaria proviene de una disminución de la producción de lactasa a medida que envejece el sujeto. La intolerancia a la lactosa secundaria se puede producir cuando el intestino delgado de un sujeto disminuye la producción de lactasa después de una enfermedad, cirugía o lesión en el intestino delgado. La intolerancia a la lactosa secundaria se puede producir como resultado de la enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, o gastroenteritis. Este tipo de intolerancia a la lactosa puede ser temporal o permanente. Un tercer tipo de intolerancia a la lactosa es intolerancia a la lactosa congénita, en la que un sujeto nace con intolerancia a la lactosa. Los factores de riesgo que pueden hacer que una persona sea más propensa a la intolerancia a la lactosa incluyen, por ejemplo, la edad (la intolerancia a la lactosa usualmente tiene un inicio de después de los 5 años), el origen étnico (intolerancia a la lactosa es más común en las poblaciones negras, asiáticos, hispana e indígenas americanos) y nacimientos prematuros (bebés nacidos de 28 a 32 semanas de gestación).

B. Prueba de intolerancia a la lactosa

50 La intolerancia a la lactosa se puede analizar, directa o indirectamente. Los procedimientos de prueba indirectos incluyen, pero sin limitación: una prueba de hidrógeno en el aliento, una prueba de acidez de heces, una prueba de glucosa en sangre, o prueba de exposición a la leche. En la prueba de hidrógeno en el aliento, se mide el aliento para determinar la cantidad de hidrógeno que se produce después de consumir una cantidad medida de la lactosa, por lo general 15 g. La lactosa se administra mediante la bebida de una mezcla de lactosa, y el sujeto exhala en un tubo de recolección sellado al vacío en tres intervalos de tiempo de una hora. Un alto nivel de hidrógeno en el aliento indica una digestión de lactosa inapropiada. En una prueba de heces, las heces se analizan para determinar la cantidad de ácido. En una prueba de glucosa en la sangre, la sangre se analiza para determinar la cantidad de

contenido de glucosa (azúcar) después de la administración de una cantidad predeterminada de producto que contiene lactosa al sujeto. El método directo mide la actividad lactasa en una muestra de biopsia de la mucosa.

5 El análisis de acidez de heces normalmente se usa para probar la intolerancia a la lactosa en lactantes y niños pequeños. La prueba de hidrógeno en aliento normalmente no se recomienda para niños pequeños ya que puede ocurrir deshidratación debido a la diarrea después de la ingestión de la bebida que contiene lactosa.

10 La efectividad del tratamiento se puede medir de numerosas maneras. Las mediciones convencionales, tales como los descritos, se pueden utilizar antes y después del tratamiento. Alternativamente, o además, la cantidad de producto que contiene lactosa que se puede administrar antes de la aparición de uno o más síntomas se puede medir o evaluado antes y después del tratamiento. Así, por ejemplo, el tratamiento se puede considerar totalmente o parcialmente efectivo si, después del tratamiento, se produce menos hidrógeno en promedio en un sujeto después de la exposición a un alimento que comprende lactosa (tal como un producto lácteo).

15 Más comúnmente, en un sujeto no se puede probar con precisión la cantidad de hidrógeno o utilizar una prueba de glucosa en sangre para medir la eficacia. En cambio, un sujeto puede determinar subjetivamente la cantidad de productos que contienen lactosa que pueden consumir, y los tipos y grado de los síntomas experimentados después de dicho consumo. La eliminación "parcial" de los síntomas de intolerancia a la lactosa incluye un aumento subjetivo o medible en la cantidad de lactosa que puede ser consumido antes de la aparición de los síntomas. La eliminación "sustancial" de los síntomas de intolerancia a la lactosa, tal como se usa en la presente, abarca un efecto en el que al menos aproximadamente se puede consumir el doble de la cantidad de lactosa o un alimento que contiene lactosa después del tratamiento antes de la aparición de síntomas que si hubiera o consumido antes del tratamiento. La eliminación de los síntomas de intolerancia a la lactosa "completa" o "sustancialmente completa", como se usa en la presente, indica que se puede consumir una cantidad normal de lactosa después del tratamiento (es decir, la cantidad de lactosa en una dieta típica de la zona o la cultura en la que el sujeto vive normalmente) sin síntomas, o solo con la rara aparición de los síntomas.

25 En un ejemplo un sujeto que lo necesita puede consumir una media taza (4 oz; aproximadamente 120 ml) de leche sin o mínimos síntomas de intolerancia a la lactosa. Sin embargo, el consumo de 1 o más tazas (aproximadamente 240 ml) de leche producen síntomas de la intolerancia a la lactosa, como gases o diarrea. Después del tratamiento con una composición y /o régimen de dosis descrito en la presente, un sujeto puede encontrar que se puede consumir 1 taza y media (aproximadamente 360 ml) de leche en una sola administración, sin causar síntomas de intolerancia a la lactosa. El sujeto puede experimentar la eliminación sustancial de los síntomas de intolerancia a la lactosa. En otro ejemplo, un sujeto puede encontrar que después del tratamiento con una composición y /o régimen de dosificación descrito, puede consumir una dieta normal para su región geográfica o cultural sin, o raros síntomas de intolerancia a la lactosa.

35 En otra realización, la efectividad se puede medir por una disminución porcentual en uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa. En esta medición, la gravedad de un síntoma predeterminado, o conjunto de síntomas se mide antes y después del tratamiento, por ejemplo, usando la escala de pre y post Likert. Los ejemplos de síntomas incluyen gases, hinchazón, diarrea, cólicos, dolor abdominal, y vómitos. Se puede medir uno cualquiera o más de uno de los síntomas. Por ejemplo, a un sujeto se le puede pedir que califique uno o más síntomas en una escala de gravedad creciente de 1 a 5. En un ejemplo, se califica un conjunto de síntomas, y se añaden las calificaciones; por ejemplo, se pueden calificar gases, hinchazón, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, vómitos, náuseas o cólicos. En otro ejemplo, se puede calcular un porcentaje de cambio en uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa sobre la base de las calificaciones de un sujeto antes y después del tratamiento con una composición o procedimiento descrito en la presente. En una realización, la composición es una composición prebiótica. En una realización, la composición prebiótica comprende GOS. En una realización, los síntomas de intolerancia a la lactosa se pueden considerar reducidos por la disminución informada de un sujeto en una o más síntomas específicos después de la exposición a un alimento que comprende lactosa (por ejemplo, si hay una disminución del 50% en los síntomas, entonces los síntomas de la intolerancia a la lactosa se reducen en un 50%).

50 En otro ejemplo, una prueba de provocación con leche se utiliza para determinar si un sujeto tiene intolerancia a la lactosa. En la prueba de provocación con leche, un sujeto ayuna durante la noche, y luego la persona bebe un vaso de leche en la mañana. Después de beber la leche, no come o bebe más nada durante tres a cinco horas. Si un sujeto experimenta uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa dentro de varias horas después de consumir la leche entonces el sujeto es intolerante a la lactosa. En otro ejemplo, un sujeto se analiza directamente para determinar la intolerancia a la lactosa mediante una biopsia del revestimiento intestinal y la medición de los niveles de lactato en el revestimiento.

C. Tipos de intolerancia a la lactosa y tratamientos

55 Las personas pueden tener diferentes grados de intolerancia a la lactosa. La intolerancia a la lactosa también puede ser inducida psicológicamente. También hay muchas variaciones diferentes de intolerancia a la lactosa, de acuerdo con el sujeto. Por ejemplo, algunos sujetos no pueden consumir queso, queso fundido, leche sola, o productos lácteos calientes como café con leche sin experimentar uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa. En otro ejemplo, un sujeto no puede consumir ningún producto lácteo sin experimentar uno o más síntomas de intolerancia a

la lactosa. En algún ejemplo un sujeto intolerante a la lactosa se limita a consumir alimentos especiales "sin lactosa" que han sido fabricados para ser libre de lactosa. Algunos ejemplos de estos alimentos "sin lactosa" son: helados MOCHA MIX® y helados y sándwiches de helado TOFUTTI®, leche marca LACTAID®, queso FORMAGG™, "Mejor que queso crema" TOFUTTI®, y margarina.

5 En un ejemplo, un sujeto consume un comprimido de lactasa para ayudar a digerir la lactosa de la leche o un producto lácteo. Cada comprimido de lactasa típicamente hidroliza hasta un 99% de la lactosa ingerida dentro de 24 horas y está diseñado para ser ingerido con los alimentos que contienen lactosa. Otras técnicas posibles para tratar la mala digestión de la lactosa son para usar microgránulos que contienen compuestos bioactivos o microorganismos (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º. 5.952.021). El uso de una composición de lactasa activa para el tratamiento de la deficiencia de lactasa se describe en la Patente de EE.UU. N1. 3.718.739. La terapia de intolerancia a la lactosa Digestive Advantage™, que incluye los probióticos y enzimas digestivas, también se puede utilizar para el manejo dietario de la mala digestión de lactosa.

D. Administración de las composiciones prebióticas

15 En un ejemplo, una composición prebiótica se usa en un procedimiento mediante la administración de dosis crecientes de la composición a un sujeto que está sufriendo de intolerancia a la lactosa, experimentando síntomas de intolerancia a la lactosa, o necesita mejorar la salud gastrointestinal general (GI). En un ejemplo el sujeto experimenta una reducción o eliminación de uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa o una mejora de la salud gastrointestinal general después de la administración de la composición prebiótica. En una realización la composición prebiótica comprende GOS. En una realización una composición de GOS opcionalmente puede comprender sacáridos digeribles. En un ejemplo, una composición de GOS se administra in aproximadamente dosis iguales durante un período de tiempo a un sujeto con intolerancia a la lactosa o síntomas de intolerancia a la lactosa, o a un sujeto que necesita mejor salud gastrointestinal. En un ejemplo, una composición de GOS se administra en dosis crecientes, durante un período de tiempo, a un sujeto con intolerancia a la lactosa o síntomas de intolerancia a la lactosa, o a un sujeto que necesita mejor salud gastrointestinal. En una realización una composición de GOS, una composición de GOS se proporciona en cualquier forma adecuada para el consumo oral, tales como por una forma de líquido, comprimido, cápsula, o en polvo. En un ejemplo, un sujeto se trata con una composición de GOS sola, sin suplementación con un probiótico.

25 En otro ejemplo, se otras sustancias se pueden administrar en combinación con una composición de GOS. En un ejemplo, la lactosa se administra simultáneamente con una composición de GOS. En un ejemplo, la lactosa se administra antes de una composición de GOS (por ejemplo, antes de comenzar un régimen de dosis crecientes de una composición de GOS, o antes de una dosis de una composición de GOS durante tal régimen). En otro ejemplo, un sacárido digerible se administra después de una dosis de la composición de GOS (por ejemplo, después de comenzar un régimen de dosis crecientes de las composiciones de GOS, o después de una dosis de las composiciones de GOS durante tal régimen). En otro ejemplo, un sacárido digerible se puede administrar simultáneamente con, antes o después de la administración de la composición de GOS o cualquier combinación de estos.

30 En otro ejemplo, una composición de GOS se suplementa con uno o más otros sacáridos no digeribles, tales como inulina, FOS, lactulosa, rafinosa, estaquirosa, o una combinación de estos. En otro ejemplo, la composición de GOS se suplementa con una o más cepas de bacterias probióticas. En otro ejemplo, la composición de GOS se suplementa con uno o más sacáridos digeribles, sales, o tampones, por ejemplo, fosfatos. En otro ejemplo, una composición de GOS se administra en combinación con lactasa, o con un producto que contiene lactosa pre-digerida. En otro ejemplo, una composición de GOS se administra en una dosis creciente, en combinación con lactasa o con un producto que contiene lactosa pre-digerida. En otro ejemplo, una composición de GOS se administra en una dosis aproximadamente igual con el tiempo, en combinación con lactasa o con un producto que contiene lactosa pre-digerida.

35 En otra realización, uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa en un sujeto que exhibe síntomas de intolerancia a la lactosa disminuyen o se eliminan mediante la administración al sujeto de una composición de GOS durante un período de tiempo. En una realización la administración comprende aumentar las cantidades de una composición de GOS administrada a un sujeto con el tiempo. En otro ejemplo la administración comprende administrar aproximadamente cantidades iguales de una composición de GOS a un sujeto con el tiempo. En un ejemplo, un síntoma de la intolerancia a lactosa permanece parcial, sustancial, o se elimina completamente o disminuye la gravedad en un sujeto durante al menos aproximadamente 1 día, 1 semana, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 9 meses, un año, 18 meses, dos años, tres años, cuatro años, o cinco años después de la terminación del tratamiento. En otro ejemplo, un síntoma de intolerancia a la lactosa permanece parcial, sustancial o completamente eliminado o disminuido en gravedad en un sujeto durante más de 5 años. En otra realización un síntoma de intolerancia a la lactosa se elimina permanentemente o reduce en la gravedad en un sujeto después de la terminación del tratamiento. En otra realización, los procedimientos de la presente disminuyen los síntomas de intolerancia a la lactosa en un sujeto que presenta síntomas de intolerancia a la lactosa mediante la administración al sujeto de cantidades crecientes de una composición de GOS durante un período de tiempo, en el que los síntomas de la intolerancia a la lactosa se eliminan sustancialmente durante al menos aproximadamente una

mes después de terminar el tratamiento.

En otro ejemplo, el síntoma de intolerancia a la lactosa en un sujeto que exhibe síntomas de intolerancia a la lactosa disminuye o se elimina mediante la administración al sujeto cantidades crecientes de una composición prebiótica durante un período de tiempo, en que los síntomas de intolerancia a la lactosa, medidos como se describe en la presente, disminuyen en un promedio de aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o aproximadamente 100% cuando se comparan con los síntomas antes de la administración de una composición prebiótica. Una disminución "promedio" es una disminución tal como se mide en un grupo de sujetos que exhiben síntomas de intolerancia a la lactosa, tal como más de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 10, 20, o 30 sujetos. En un ejemplo, la disminución o eliminación de un síntoma de intolerancia a la lactosa persiste durante al menos aproximadamente 1 día, 1 semana, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 9 meses, un año, 18 meses, dos años, tres años, cuatro años, o cinco años. En otro ejemplo, un síntoma de intolerancia a la lactosa permanece parcial, sustancial o completamente eliminado o disminuido en gravedad en un sujeto durante más de 5 años después de la terminación del tratamiento. En un ejemplo, la disminución o eliminación de un síntoma es permanente. En otro ejemplo, la descripción proporciona un procedimiento para disminuir los síntomas de intolerancia a la lactosa en un sujeto que exhibe síntomas de intolerancia a la lactosa mediante la administración al sujeto de cantidades crecientes de una composición prebiótica durante un período de tiempo, en que uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa, medidos como se describe en la presente, disminuyen en un promedio de al menos aproximadamente 20% y permanecen disminuidos en al menos aproximadamente 20% durante al menos aproximadamente un mes después de terminar el tratamiento.

En otro ejemplo, los procedimientos en la presente disminuyen los síntomas de intolerancia a la lactosa en un sujeto que exhibe síntomas de intolerancia a la lactosa mediante la administración al sujeto cantidades crecientes de una composición prebiótica durante un período de tiempo, en que uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa, medidos como se describe en la presente, disminuyen en un promedio de aproximadamente en al menos aproximadamente 50% y permanecen disminuidos en al menos aproximadamente 50% durante al menos aproximadamente un mes después de terminar el tratamiento.

En otro ejemplo, los procedimientos en la presente disminuyen los síntomas de intolerancia a la lactosa en un sujeto que exhibe síntomas de intolerancia a la lactosa mediante la administración al sujeto cantidades crecientes de una composición prebiótica durante un período de tiempo, en que uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa, medidos como se describe en la presente, disminuyen en un promedio de aproximadamente al menos aproximadamente 75% y permanecen disminuidos en al menos aproximadamente 75% durante al menos aproximadamente un mes después de terminar el tratamiento.

En un ejemplo la duración total del tratamiento de intolerancia a la lactosa puede ser de aproximadamente una semana a aproximadamente 12 semanas, o aproximadamente cuatro semanas a aproximadamente diez semanas, o aproximadamente cuatro semanas a aproximadamente ocho semanas, o aproximadamente seis semanas. Durante este período de tiempo, el sujeto se inicia en un programa de tomar cantidades crecientes de una composición prebiótica descrita en la presente (tales como una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), opcionalmente junto con la ingestión de productos alimenticios que contienen lactosa. En un ejemplo, una composición prebiótica también se pueden administrar en combinación con otra sustancia (tal como un probiótico), como se describe en la presente. En un ejemplo, la duración total del tratamiento es aproximadamente 5 días a aproximadamente 35 días. En una realización, la duración total del tratamiento es 7 aproximadamente 60 días. En otro ejemplo, la duración total del tratamiento es aproximadamente 30 días. En otro ejemplo, la duración total del tratamiento es aproximadamente 34 días. En otro ejemplo, la duración total del tratamiento es aproximadamente 36 días. En otro ejemplo la duración total del tratamiento es aproximadamente 38 días. En otro ejemplo, la duración total del tratamiento es aproximadamente 42 días. En otro ejemplo, la duración total del tratamiento es aproximadamente 60 días. En otro ejemplo, la duración total del tratamiento es aproximadamente 90 días.

En otro ejemplo, la duración total del tratamiento se basa en la respuesta de un sujeto al tratamiento. Por ejemplo, un individuo puede experimentar una reducción de los síntomas de intolerancia a la lactosa después de 14 días de tratamiento con una composición prebiótica. En otro ejemplo un individuo puede experimentar una reducción de los síntomas de intolerancia a la lactosa después de 30 días de tratamiento con una composición prebiótica. En consecuencia, la duración del tratamiento se determina mediante la respuesta del sujeto individual a una composición prebiótica y el inicio del alivio de uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa.

En un ejemplo, el tratamiento es continuo. En un ejemplo, la duración del tratamiento se basa en los síntomas de intolerancia a la lactosa de un sujeto. Por lo tanto, un sujeto puede experimentar los síntomas a una dosis dada de una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), y puede requerir que el sujeto permanezca en esa dosis o una dosis más baja, hasta que desaparezcan los síntomas. Por lo tanto, en un ejemplo, la duración del tratamiento no se determina al principio, sino que continúa hasta se alcanza la dosis máxima de una composición prebiótica (tal como una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), por día, o hasta que se obtiene el nivel deseado de tolerancia a la lactosa. En un ejemplo, la cantidad máxima de la composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), administrada por día es de entre 0,4 g y 20 g, tal como aproximadamente 0,4, 0,5,

0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, o 20 g por día. En otro ejemplo, una dosis puede ser aproximadamente 0,4 g a 6 g.

5 En un ejemplo, a un sujeto se le puede administrar una dosis durante un período de tiempo durante un régimen de tratamiento y una segunda dosis durante un segundo período de tiempo durante el régimen de tratamiento. Por ejemplo, un sujeto se le puede administrar una dosis de composición prebiótica durante un período de una o dos semanas y una segunda dosis para un período de una o dos semanas posterior. En un ejemplo la composición prebiótica comprende GOS.

10 En un ejemplo, una dosis creciente de una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), se puede obtener mediante el aumento del número de dosis por día de la composición administrada, aumentar la cantidad de una composición prebiótica administrada por dosis o ambos. En un ejemplo, se usan ambas estrategias. En consecuencia, en un ejemplo, una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), se administra inicialmente una vez por día, a dosis crecientes, durante un número predeterminado de días. Esto puede seguir por un período de tiempo cuando una composición prebiótica se administra dos veces por día como una primera y segunda dosis. La primera dosis de una composición prebiótica se puede administrar una dosis constante mientras que la segunda dosis se puede administrar en dosis crecientes, durante un número predeterminado de días. En un ejemplo la composición prebiótica comprende GOS. En un ejemplo, la dosis se puede administrar a un sujeto en una frecuencia de una vez por día, dos veces por día, o tres veces por día. El número de días de administración puede durar un período de aproximadamente 1 a 90 días, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 días.

25 En otro ejemplo, una composición prebiótica se puede administrar dos veces por día. La primera dosis de la composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), puede permanecer constante mientras la segunda dosis aumenta con el tiempo. En otro ejemplo, la composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), se puede administrar un promedio de aproximadamente una vez por día, dos veces por día, tres, cuatro, cinco, seis, o más de seis veces por día, o cualquiera de sus combinaciones. La composición prebiótica se puede administrar durante un período de aproximadamente 1 a 90 días, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 días.

35 En otro ejemplo la composición prebiótica se administra al mismo nivel de dosis en cada administración. En consecuencia, en un ejemplo, una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), se administra inicialmente una vez a seis veces por día en el mismo nivel de dosis. La composición prebiótica se puede administrar durante un período de aproximadamente 1 a 90 días, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 días.

40 En un ejemplo, un sujeto que ha completado un régimen de tratamiento consume productos lácteos al menos una vez cada 4-5 días a fin de mantener la reducción de los síntomas de intolerancia a la lactosa.

45 En otro ejemplo, un sujeto auto-administra una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS). En un ejemplo, la composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), la composición es suministrada o recomendada por un profesional de la salud, por ejemplo, un dietista, nutricionista, enfermera, médico u otro profesional sanitario calificado. En otro ejemplo, la composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), es administrada por un profesional de la salud o los resultados del programa son supervisados por un profesional de la salud. En un ejemplo, una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), se etiqueta como un alimento médico.

55 En un ejemplo un sujeto que lo necesita puede repetir cursos de tratamiento con una composición prebiótica. El curso de tratamiento se puede repetir cuando los síntomas de intolerancia a la lactosa reaparecen o aumentan a un nivel no deseado. Alternativamente, el curso del tratamiento se puede repetir en intervalos regulares o predeterminados. Por lo tanto, el tratamiento se puede repetir después de aproximadamente un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, seis meses, ocho meses, diez meses, un año, 18 meses, dos años, tres años, cuatro años, cinco años, o más de cinco años, o cualquier combinación de los mismos (por ejemplo, el tratamiento se puede repetir después de un año, después cada dos a cinco años a partir de este momento). El tratamiento se puede repetir en la misma forma (por ejemplo, duración, dosis, tiempo de dosificación, sustancias adicionales, etc.)

tal como se utiliza en el primer tratamiento, o se puede modificar. Por ejemplo, la duración del tratamiento se puede acortar o alargar, la dosis se puede aumentar más rápidamente o lentamente o una dosis inicial más alta o más baja de una composición prebiótica, se pueden utilizar una composición prebiótica diferente (tal como una composición que comprende inulina, FOS, lactulosa, rafinosa, estaquiosa o sus combinaciones) (por ejemplo, que contiene más o menos de otras sustancias, o menos o más sustancias, además GOS o sacáridos digeribles), y similares.

En un ejemplo, una dosis inicial de una composición prebiótica se administra a un sujeto que lo necesita como parte de un régimen de dosis con aumentos incrementales en la dosificación de la composición prebiótica con tiempo. Los aumentos incrementales en la dosificación de la composición prebiótica puede ser cualquier tamaño de dosis adecuada. E un ejemplo, la dosis inicial de una composición prebiótica es aproximadamente 0,05 g a 4,0 g, o aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 3 g, o aproximadamente 0,2 g a aproximadamente 3,0 g, o aproximadamente 0,2 g a aproximadamente 2 g, o aproximadamente 0,4 g a aproximadamente 1,6 g, o aproximadamente 0,4 g a aproximadamente 1,4 g, o aproximadamente 0,6 g a aproximadamente 1,2 g, o aproximadamente 0,6 g a aproximadamente 1,0 g, o aproximadamente 0,7 g a aproximadamente 0,9 g, o aproximadamente 0,8 g. En otro ejemplo, la dosis inicial de una composición prebiótica es aproximadamente 0,2 g a aproximadamente 4,7 g, aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 8,0 g, o aproximadamente 0,4 g a aproximadamente 6,8 g. En un ejemplo, el aumento incremental en la dosificación de la composición prebiótica o de GOS puede variar o cada aumento puede ser el mismo, o cualquiera de sus combinaciones. En otro ejemplo, una cantidad de una composición prebiótica administrada a un sujeto que lo necesita se puede aumentar en forma incremental en aproximadamente 0,05 g a 4,0 g, o aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 3 g, o aproximadamente 0,2 g a aproximadamente 3,0 g, o aproximadamente 0,2 g a aproximadamente 2 g, o aproximadamente 0,4 g a aproximadamente 1,6 g, o aproximadamente 0,4 g a aproximadamente 1,4 g, o aproximadamente 0,6 g a aproximadamente 1,2 g, o aproximadamente 0,6 g a aproximadamente 1,0 g, o aproximadamente 0,7 g a aproximadamente 0,9 g, o aproximadamente 0,8 g. En otro ejemplo, una cantidad de una composición prebiótica administrada a un sujeto que lo necesita se puede aumentar en forma incremental en aproximadamente 0,5 g, aproximadamente 0,29 g, aproximadamente 0,30 g, o aproximadamente 0,42 g, aproximadamente 0,43 g. En otro ejemplo, una cantidad de una composición prebiótica administrada a un sujeto que lo necesita se puede aumentar en forma incremental en 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o 1 g por dosis. La dosis máxima alcanzada en el tratamiento puede ser cualquier tamaño de dosis adecuado, de acuerdo con el sujeto que se trata y el resultado deseado. En un ejemplo, la dosis máxima de una composición prebiótica administrada en una dosis única puede ser aproximadamente 1 g a aproximadamente 2 g, aproximadamente 3 g a aproximadamente 4 g, aproximadamente 5 g a aproximadamente 6 g, aproximadamente 6 g a aproximadamente 60 g, o aproximadamente 12 g a aproximadamente 48 g, o aproximadamente 14 g a aproximadamente 36 g, o aproximadamente 16 g a aproximadamente 36 g, o aproximadamente 18 g a aproximadamente 34 g, o aproximadamente 20 g a aproximadamente 32 g, o aproximadamente 22 g a aproximadamente 30 g, o aproximadamente 23 g a aproximadamente 29 g, o aproximadamente 24 g a aproximadamente 28 g, o aproximadamente 25 a aproximadamente 27 g, o aproximadamente 25,5 g a aproximadamente 26,5 g, o aproximadamente 25,5 g, 25,6 g, o 25,7 g por dosis. En un ejemplo la dosis máxima de la composición prebiótica administrada es aproximadamente 12 g por dosis.

En un ejemplo de la descripción, una dosis inicial de composición prebiótica es aproximadamente 0,4 g, y la dosis aumenta en 0,4 g con el tiempo, por ejemplo, por día, hasta que se alcanza una dosis máxima de 20 g a 25 g de una composición prebiótica. En otro ejemplo, la dosis inicial de una composición prebiótica es aproximadamente 0,5 g, y la dosis aumenta en 0,5 g con el tiempo, por ejemplo, por día, hasta que se alcanza una dosis máxima de 8,0 g a 15 g de composición prebiótica por día.

Una composición prebiótica se puede administrar en cualquier forma adecuada, tal como un polvo, cápsulas, comprimidos, un polvo que se puede disolver en un líquido antes de su consumo, o en forma líquida, (por ejemplo, GOS pre-disuelto en un líquido). Se puede usar cualquier grado o forma de prebióticos que es adecuado para el consumo por el sujeto para tratar, por ejemplo, por un ser humano.

Las sustancias adicionales se pueden administrar en conjunto con una composición prebiótica o composición GOS. Estas sustancias pueden potenciar la acción de las dosis crecientes de prebiótico, por ejemplo, mediante la estimulación del crecimiento de bacterias en el intestino que alivian los síntomas de intolerancia a la lactosa, aumentar la adhesión de las bacterias comensales de probióticos o beneficiosos, o permitir que las dosis de bacterias probióticas pasen más fácilmente a través del estómago sin ser destruido. Estas sustancias se pueden administrar antes del tratamiento con prebiótico, durante el tratamiento con prebiótico, después del tratamiento con prebiótico, o cualquier combinación de los mismos. Si se administra durante el tratamiento prebiótico, se pueden administrar con la dosis de prebiótico que administra, o antes o después de la dosis de prebiótico, o cualquiera de sus combinaciones.

En un ejemplo, las sustancias de uso en la descripción en conjunción con una composición prebiótica incluye un microbio probiótico, lactasa u otras enzimas digestivas lactosa, o tampones (tales como fosfatos). Una o más de estas sustancias se pueden utilizar en combinación con la composición prebiótica en cualquier momento adecuado antes, durante, después del tratamiento, o alguna combinación de los mismos. En un ejemplo, durante parte o la totalidad del tratamiento, una composición prebiótica se administra en conjunción con bacterias vivas. En otro

ejemplo, durante parte o la totalidad del tratamiento, una composición prebiótica se administra en conjunción con la lactasa u otras enzimas digestivas de lactosa. En otro ejemplo, durante una parte o todo el tratamiento, una composición prebiótica se administra en conjunto con un tampón (por ejemplo, fosfatos). En otro ejemplo, durante parte o la totalidad del tratamiento, una composición prebiótica (por ejemplo, GOS) comprende cantidades traza de sacáridos digeribles, tales como lactosa, glucosa o galactosa. En un ejemplo, las cantidades traza de sacáridos digeribles componen 5% en peso (tales como 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1%) o menos de la composición prebiótica. En otro ejemplo, las cantidades traza de sacáridos digeribles componen aproximadamente 20% en peso (tales como aproximadamente 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1%) o menos de la composición prebiótica.

10 E. Regímenes de tratamiento

En un ejemplo, el tratamiento con una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), opcionalmente en conjunto con una composición probiótica, uno o más sacáridos digeribles, un tampón, o una combinación de estos, se usa en combinación con otros tratamientos para reducir los síntomas de intolerancia a la lactosa. Se puede usar cualquier tratamiento adecuado para la reducción de los síntomas de intolerancia a la lactosa, por ejemplo, el uso de lactasa. En otro ejemplo lactase se puede administrar antes, durante o después del tratamiento con una composición prebiótica, o cualquiera de sus combinaciones. En un ejemplo, cuando los síntomas de intolerancia a la lactosa no se eliminan completamente o en forma sustancialmente completa por el tratamiento con una composición prebiótica, se puede administrar lactasa después de termina el tratamiento prebiótico. La lactasa se puede usar según sea necesario. Un sujeto para tratar pueden incluir, por ejemplo, un ser humano, por ejemplo, un recién nacido prematuro, un recién nacido a término, un lactante de hasta un año de edad, niños pequeños (por ejemplo, 1 año a 12 años), adolescentes, (por ejemplo, 13-19 años), adultos (por ejemplo, 20-64 años), mujeres embarazadas y adultos mayores (65 años y mayores).

Los regímenes de tratamiento pueden durar, por ejemplo, aproximadamente 1-20 días, aproximadamente 1-25 días, aproximadamente 1-30 días, aproximadamente 1-35 días, aproximadamente 1-40 días, aproximadamente 1-45 días, aproximadamente 1-50 días, aproximadamente 5-30 días, aproximadamente 5-35 días, aproximadamente 5-40 días, aproximadamente 5-45 días, aproximadamente 5-50 días, aproximadamente 5-55 días, aproximadamente 5-60 días, o aproximadamente 5-90 días. Los regímenes de tratamiento pueden durar exactamente o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, o 90 días. La cantidad de cada dosis en un régimen de tratamiento puede ser constante. Por ejemplo, una dosis constante de prebióticos se puede administrar cada día a un sujeto durante los regímenes de tratamiento descrito anteriormente. El régimen de dosis, por ejemplo, puede ser constante 0,1-20 g de prebiótico por día, o el régimen de dosis puede ser un régimen de escalada, por ejemplo, 2 g de prebiótico en el día 1 y 20 g de prebiótico en el día 20. La dosis pueden escalar en, por ejemplo, aproximadamente 0,1 g, 0,2 g, 0,3 g, 0,4 g, 0,5 g, 0,6 g, 0,7 g, 0,8 g, 0,9 g, 1,0 g, 1,1 g, 1,2 g, 1,3 g, 1,4 g, 1,5 g, 1,6 g, 1,7 g, 1,8 g, 1,9 g, 2,0 g, 2,1 g, 2,2 g, 2,3 g, 2,4 g, 2,5 g, 2,6 g, 2,7 g, 2,8 g, 2,9 g, 3,0 g, 3,1 g, 3,2 g, 3,3 g, 3,4 g, 3,5 g, 3,6 g, 3,7 g, 3,8 g, 3,9 g, 4,0 g, 4,1 g, 4,2 g, 4,3 g, 4,4 g, 4,5 g, 4,6 g, 4,7 g, 4,8 g, 4,9 g, o 5,0 g por día. El régimen de dosis puede incluir entre 0,1 y 20 g de prebiótico por día. El régimen también puede incluir la escalada del número de dosis por día, por ejemplo, 1 dosis por día, 2 dosis por día, 3 dosis por día, 4 dosis por día, 5 dosis por día, 6 dosis por día, 7 dosis por día, 8 dosis por día, 9 dosis por día, o 10 dosis por día. Por ejemplo, 1 dosis por día se puede administrar en el día 1, 2 dosis por día en el día 10, y 3 dosis por día en el día 20 de un régimen de tratamiento.

En un ejemplo, el tratamiento se produce en fases. Una fase utiliza una administración única de una composición prebiótica por día, por lo general aunque no necesariamente con los alimentos, por ejemplo, la cena. La dosis de una composición prebióticos aumenta con el tiempo. Por ejemplo, la dosis de una composición prebiótica puede aumentar cada día. Otra fase, generalmente después de la primera fase, utiliza dos administraciones de una composición prebiótica por día, de nuevo, por lo general con los alimentos, por ejemplo, con el desayuno y la cena. De nuevo, durante esta fase la dosis de una composición que comprende un prebiótico aumenta con el tiempo, por ejemplo, aumentando cada día. En un ejemplo, el tratamiento incluye una fase en la que se administra una composición que comprende una composición prebiótica una vez por día en conjunto con un probiótico (por ejemplo, bacterias vivas). Esta fase, si se usa, es generalmente la primera fase del método.

Opcionalmente se puede administrar un microbio probiótico durante parte o el total del período de tratamiento. Por ejemplo, en un ejemplo, se puede incluir un prebiótico en un producto que contiene prebiótico que se administra a un sujeto. Normalmente, en las etapas anteriores no se consumen productos lácteos. Una fase final del protocolo puede implicar la reintroducción gradual de los productos lácteos en la dieta, ya sea con o sin el uso continuado de la composición prebiótica usada en las primeras fases del tratamiento. Finalmente, el tratamiento concluye y no se requiere ingestión adicional de una composición prebiótica.

En otro ejemplo, el régimen de dosis comprende cinco fases. La primera fase comprende la administración de una composición prebiótica durante dos días, opcionalmente con un probiótico. En la segunda fase, se toma una composición prebiótica con alimento una vez al día (por ejemplo, desayuno, almuerzo, o cena) durante un período

de aproximadamente 10 a 30 días, o aproximadamente 14 a 24 días, o aproximadamente 16 a 20 días, o aproximadamente 18 días. En la tercera fase, una composición prebiótica se toma dos veces al día con alimento (por ejemplo, desayuno y cena) durante otro período de aproximadamente 6 a 18 días, o aproximadamente 8 a 16 días, o aproximadamente 10 a 14 días, o aproximadamente 12 días. Para la cuarta fase que dura otros 2, 3, 4, 5, o 6 días (por ejemplo, aproximadamente 4 días) a partir de este momento, una composición prebiótica se administra con 5
cena y desayuno, junto con la adición de un producto que contiene lactosa (por ejemplo, a producto lácteo). Antes de este tiempo, los productos lácteos no se administran durante las primeras fases, por ejemplo, los primeros aproximadamente 30-34 días del régimen. Este período total, por ejemplo, de aproximadamente 38 días, puede 10
constituir el período completo en que se administra una composición prebiótica, pero lo más importante se administra esencialmente en estos períodos de tiempo. En un ejemplo, después de la administración real de una composición prebiótica, el régimen opcionalmente incluye una quinta fase: la ingestión real de los productos lácteos cada pocos días para mantener y aumentar la tolerancia a la lactosa, pero sin la administración de una composición prebiótica (para analizar el establecimiento de tolerancia a la lactosa). Si no se establece tolerancia a la lactosa, el régimen se puede repetir. En el primer período de tiempo, hasta los primeros, aproximadamente 18 días, la cantidad 15
de una composición prebiótica administrada en la cena aumenta regularmente cada día. A partir de este momento y en el tercer período, una composición prebiótica se administra regularmente cada día en combinación con una comida de desayuno. Más aún, y durante los días finales por ejemplo, los cuatro días finales, un artículo alimenticio que contiene lactosa, tal como leche, también aumenta regularmente durante estos 4 días.

Si un régimen de tratamiento inicial es exitoso en la generación de tolerancia a la lactosa en una persona intolerante 20
a la lactosa, y la intolerancia a la lactosa ocurre, se puede repetir uno o más regímenes de tratamiento.

En un ejemplo, una primera dosis de una composición prebiótica se administra en cantidades crecientes durante un período de 6 semanas. En el primer y segundo días de este período, las bacterias probióticas que comprenden una 25
o más cepas de bacterias (por ejemplo, en un producto que contiene alimento que también tiene una bacteria de cultivo vivo) se administra con la composición prebiótica. Un artículo alimenticio que contiene bacterias cultivadas vivas es yogurt. Además, durante la tercera fase durante este período de 6 semanas, se administra una segunda dosis de una composición prebiótica (tal como una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), normalmente a la hora del desayuno.

En un ejemplo, una composición prebiótica y una composición probiótica se administran a un sujeto que lo necesita, 30
En un ejemplo, en el primer día del régimen, un sujeto ingiere 8 onzas (aproximadamente 226,4 g) o menos de una composición probiótica junto con 1 cucharada (aproximadamente 14,8 ml) de una composición prebiótica, en la comida de la cena. En un ejemplo un sujeto que lo necesita ingerirá 8 onzas (aproximadamente 226,4 g) o menos de una composición probiótica en el primer día, junto con 1 cucharada (aproximadamente 14,8 ml) de una composición prebiótica con cena. En el segundo día, la cantidad de yogurt ingerido se reduce a la mitad en 4 onzas (aproximadamente 113,2 g) o menos de una composición probiótica, aunque la administración de la composición 35
prebiótica permanece igual. En el tercer día, la administración de la composición probiótica se detiene, pero la administración de una composición prebiótica permanece en 1 cucharada (aproximadamente 14,8 ml). Durante el día 4 hasta el día 18, la cantidad de una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS) ingerida con la cena aumenta en 1 cucharada (aproximadamente 14,8 ml) cada día hasta que se alcanzan 16 cucharadas (aproximadamente 237 ml) en el día 18.

En la tercera fase del régimen, 1 cucharada (aproximadamente 14,8 ml) de una composición prebiótica (tal como 40
una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS) se ingiere en la mañana, con el desayuno, y 16 cucharadas (aproximadamente 237 ml) de una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS) se ingieren con la cena. Desde el día 16 hasta el día 34, se mantiene la misma relación de una composición prebiótica (por ejemplo, una composición que comprende o que 45
consiste esencialmente en GOS) con la cena, pero la dosis matinal aumenta por día a una tasa de una cucharada (aproximadamente 14,8 ml) por día. De esta manera, en el día 34, el sujeto que lo necesita está ingiriendo 32 cucharadas (aproximadamente 474 ml) de una composición prebiótica (tales como una composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS).

En el día 35, se discontinúa la ingestión de una composición prebiótica (tal como una composición que comprende o 50
que consiste esencialmente en GOS) y en lugar de este, se ingiere un producto lácteo tal como leche (sin composición prebiótica), con 9 onzas (aproximadamente 255 g) de leche en la mañana y 9 onzas adicionales (aproximadamente 255 g) en la tarde. Las cantidades de leche aumentan en forma incremental a razón de una onza (aproximadamente 28,3 g) por día, de modo que, en el día 38, el sujeto está ingiriendo 12 onzas (aproximadamente 340 g) de leche con desayuno y 12 onzas adicionales (aproximadamente 340 g) de leche en la cena. 55
Opcionalmente, en los días 39 a 42, el queso se sustituye con leche.

En otro ejemplo, el número de días en que se administra una composición prebiótica o probiótica puede variar, y la 60
cantidad de las dosis se puede modificar de manera similar de acuerdo a las necesidades de un sujeto particular y de los síntomas del sujeto. A pesar de que puede haber variaciones tanto en el período de tiempo como en las tasas de dosificación, se mantiene el concepto de aumentar las dosis de una composición prebiótica durante períodos de tiempo específicos y está comprendido por los procedimientos en la presente.

En otro ejemplo, un sujeto en necesidad del mismo puede ingerir más de 5 cucharadas (aproximadamente 74 ml) de una composición prebiótica en día 7. Como resultado, la cantidad de una composición prebiótica se ingiere en el día 7 se puede aumentar a 6 cucharadas (aproximadamente 89 ml) en el día 8. La determinación de si el sujeto es capaz o no de aumentar la dosis o el período de tiempo depende de si el sujeto encuentra o no efectos adversos.

5 Las mismas alteraciones se pueden realizar en los intervalos de tiempo entre la administración de una composición prebiótica y un artículo alimenticio que contiene lactosa. En consecuencia, si se desea, el sujeto que lo necesita puede alterar potencialmente la cantidad de una composición prebiótica cada 12 horas. De manera similar, este período de tiempo puede variar a 36 o incluso 48 horas. Como se indicó previamente, una composición prebiótica de la invención se puede administrar en una formulación en polvo de una composición prebiótica (por ejemplo, una
10 composición que comprende o que consiste esencialmente en GOS), está última que se puede mezclar con agua y administrar de la misma manera que una gaseosa. Una composición prebiótica también se puede incorporar en una o más cápsulas, cápsulas, o geles, como se indica. Además, una composición prebiótica se puede suministrar en una formulación líquida para la administración oral.

15 En un ejemplo, un sujeto que lo necesita se trata con un régimen que usa una composición prebiótica en polvo usando un esquema de dosis expuesto en las Figuras 5, 6, o 7. En las Figuras 5 y 6, 70% de GOS se refiere a una composición de GOS que comprende 70% en peso de GOS, aproximadamente 20% en peso lactosa, y 10% en peso de sacáridos digeribles. En la Figura 5, una composición prebiótica contiene una composición de GOS (a partir de 0,5 g y aumenta a 8,00 g durante 34 días) con 0% en peso de lactosa adicional. Por ejemplo, la cantidad de 70% de composición de GOS administrada puede ser aproximadamente 0,5 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g,
20 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, o 8,0 g. En la Figura 6, una composición prebiótica contiene una composición de GOS 70% (a partir de 0,29 g y aumento a 4,69 g durante 34 días) con lactosa adicional (a partir de 0,33 g y aumenta a 5,3 g durante 34 días). Por ejemplo, la cantidad de 70% composición de GOS administrada puede ser aproximadamente 0,29 g, 0,59 g, 0,88 g, 1,17 g, 1,46 g, 1,76 g, 2,05 g, 2,34 g, 2,64 g, 2,93 g, 3,22 g, 3,52 g, 3,81 g, 4,10 g, 4,39 g, o 4,69 g. En la Figura 7, el GOS 90% es una composición de GOS que comprende 90% en peso de GOS y 10% en peso de sacáridos digeribles. En esta Figura, una composición prebiótica contiene una composición de GOS (a partir de 0,42 g y aumenta a 6,74 g durante 34 días) con 0% en peso de lactosa adicional. Por ejemplo, la cantidad de composición de GOS 90% administrada puede ser aproximadamente 0,42 g, 0,84 g, 1,26 g, 1,68 g, 2,11 g, 2,53 g, 2,95 g, 3,37 g, 3,79 g, 4,21 g, 4,63 g, 5,05 g, 5,47 g, 5,89 g, 6,32 g, o 6,74 g. En la Figura 8, la composición de GOS 93% es una composición de GOS que comprende 90% en peso de GOS (a partir de 0,42 g y aumenta a 6,74 g durante 34 días). Por ejemplo, la cantidad de composición de GOS 93% administrada puede ser aproximadamente 0,42 g, 0,84 g, 1,26 g, 1,68 g, 2,11 g, 2,53 g, 2,95 g, 3,37 g, 3,79 g, 4,21 g, 4,63 g, 5,05 g, 5,47 g,
30 5,89 g, 6,32 g, o 6,74 g. En la Figura 9, la composición de GOS 95% es una composición de GOS que comprende 95% en peso de GOS. Por ejemplo, la cantidad de composición de GOS 95% administrada puede ser aproximadamente 0,42 g, 0,84 g, 1,26 g, 1,68 g, 2,11 g, 2,53 g, 2,95 g, 3,37 g, 3,79 g, 4,21 g, 4,63 g, 5,05 g, 5,47 g, 5,89 g, 6,32 g, o 6,74 g. En otro ejemplo, una composición prebiótica contiene una composición de GOS (a partir de una cierta cantidad y aumentando a una cantidad máxima durante 34 días) con lactosa adicional (a partir de una cierta cantidad y aumentando a una cantidad máxima durante 34 días). En un ejemplo, una cápsula que contiene composición de GOS en polvo, se administra a un sujeto que lo necesita. En el día 34, el sujeto que lo necesita ha completado el protocolo y ahora puede disfrutar de los productos lácteos sin dolor. En un ejemplo, no se necesita futuro protocolo, suplementos o medicamentos para estos sujetos que lo necesitan para consumir productos lácteos.
40 En otro ejemplo, el protocolo se puede volver a administrarse según sea necesario.

En una realización, una composición prebiótica se puede administrar en un programa de 16 días. Los ejemplos de los programas de 16 días se muestran en las Tablas 2, 3, y 4. La leche se puede proporcionar al sujeto después de la finalización del programa de 16 días.

45 Tabla 2. Dos ejemplos de los programas de tratamiento de 16 días.

	Baja		Alta		
	Dosis PM (g de GOS)	Dosis AM (g de GOS)		PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)
Día 1	1,50	1,50	Día 1	1,50	1,50
Día 2	1,50	1,50	Día 2	1,50	1,50
Día 3	1,50	1,50	Día 3	1,50	1,50

ES 2 600 960 T3

	Baja		Alta		
	Dosis PM (g de GOS)	Dosis AM (g de GOS)		PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)
Día 4	1,50	1,50	Día 4	1,50	1,50
Día 5	1,50	1,50	Día 5	3,00	3,00
Día 6	1,50	1,50	Día 6	3,00	3,00
Día 7	1,50	1,50	Día 7	3,00	3,00
Día 8	1,50	1,50	Día 8	3,00	3,00
Día 9	3,00	3,00	Día 9	4,50	4,50
Día 10	3,00	3,00	Día 10	4,50	4,50
Día 11	3,00	3,00	Día 11	4,50	4,50
Día 12	3,00	3,00	Día 12	4,50	4,50
Día 13	3,00	3,00	Día 13	6,00	6,00
Día 14	3,00	3,00	Día 14	6,00	6,00
Día 15	3,00	3,00	Día 15	6,00	6,00
Día 16	3,00	3,00	Día 16	6,00	6,00
	8 oz Leche	8 oz Leche		8 oz Leche	8 oz Leche
	10 oz Leche	10 oz Leche		10 oz Leche	10 oz Leche
	12 oz Leche	12 oz Leche		12 oz Leche	12 oz Leche

Tabla 3. Dos muestras de los programas de tratamiento de 16 días.

	PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)		PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)
Día 1	0,40	0,40	Día 1	1,20	1,20
Día 2	0,80	0,80	Día 2	1,20	1,20
Día 3	1,20	1,20	Día 3	1,20	1,20
Día 4	1,60	1,60	Día 4	3,00	3,00
Día 5	2,00	2,00	Día 5	3,00	3,00
Día 6	2,40	2,40	Día 6	3,00	3,00
Día 7	2,80	2,80	Día 7	3,00	3,00
Día 8	3,20	3,20	Día 8	4,60	4,60
Día 9	3,60	3,60	Día 9	4,60	4,60
Día 10	4,00	4,00	Día 10	4,60	4,60

ES 2 600 960 T3

	PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)		PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)
Día 11	4,40	4,40	Día 11	4,60	4,60
Día 12	4,80	4,80	Día 12	6,10	6,10
Día 13	5,20	5,20	Día 13	6,10	6,10
Día 14	5,60	5,60	Día 14	6,10	6,10
Día 15	6,00	6,00	Día 15	6,10	6,10
Día 16	6,40	6,40	Día 16	6,10	6,10
	8 oz Leche	8 oz Leche		8 oz Leche	8 oz Leche
	10 oz Leche	10 oz Leche		10 oz Leche	10 oz Leche
	12 oz Leche	12 oz Leche		12 oz Leche	12 oz Leche

Tabla 4. Ejemplo de un programa de tratamiento de 16 días

	PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)
Día 1	3,00	
Día 2	3,00	
Día 3	3,00	
Día 4	3,00	3,00
Día 5	3,00	3,00
Día 6	3,00	3,00
Día 7	3,00	3,00
Día 8	4,60	4,60
Día 9	4,60	4,60
Día 10	4,60	4,60
Día 11	4,60	4,60
Día 12	6,10	6,10
Día 13	6,10	6,10
Día 14	6,10	6,10
Día 15	6,10	6,10
Día 16	6,10	6,10
	8 oz Leche	8 oz Leche
	10 oz Leche	10 oz Leche
	12 oz Leche	12 oz Leche

ES 2 600 960 T3

En otra realización, una composición prebiótica se puede administrar durante un programa de tratamiento de 30 o 34 días. Los ejemplos de los programas de tratamiento de 30 o 34 días se muestran en las Tablas 5, 6, y 7. La leche se puede proporcionar después del programa de tratamiento.

Tabla 5. Dos ejemplos de programas de tratamiento de 30 días.

	Baja		Alta		
	Dosis PM (g de GOS)	Dosis AM (g de GOS)		PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)
Día 1	1,50	1,50	Día 1	3,00	
Día 2	1,50	1,50	Día 2	3,00	
Día 3	1,50	1,50	Día 3	3,00	
Día 4	1,50	1,50	Día 4	3,00	3,00
Día 5	1,50	1,50	Día 5	3,00	3,00
Día 6	1,50	1,50	Día 6	3,00	3,00
Día 7	1,50	1,50	Día 7	3,00	3,00
Día 8	1,50	1,50	Día 8	3,00	3,00
Día 9	1,50	1,50	Día 9	3,00	3,00
Día 10	1,50	1,50	Día 10	3,00	3,00
Día 11	1,50	1,50	Día 11	4,60	4,60
Día 12	1,50	1,50	Día 12	4,60	4,60
Día 13	1,50	1,50	Día 13	4,60	4,60
Día 14	1,50	1,50	Día 14	4,60	4,60
Día 15	1,50	1,50	Día 15	4,60	4,60
Día 16	3,00	3,00	Día 16	4,60	4,60
Día 17	3,00	3,00	Día 17	4,60	4,60
Día 18	3,00	3,00	Día 18	4,60	4,60
Día 19	3,00	3,00	Día 19	4,60	4,60
Día 20	3,00	3,00	Día 20	4,60	4,60
Día 21	3,00	3,00	Día 21	6,10	6,10
Día 22	3,00	3,00	Día 22	6,10	6,10
Día 23	3,00	3,00	Día 23	6,10	6,10
Día 24	3,00	3,00	Día 24	6,10	6,10
Día 25	3,00	3,00	Día 25	6,10	6,10
Día 26	3,00	3,00	Día 26	6,10	6,10

ES 2 600 960 T3

	Baja		Alta		
	Dosis PM (g de GOS)	Dosis AM (g de GOS)		PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)
Día 27	3,00	3,00	Día 27	6,10	6,10
Día 28	3,00	3,00	Día 28	6,10	6,10
Día 29	3,00	3,00	Día 29	6,10	6,10
Día 30	3,00	3,00	Día 30	6,10	6,10
	8 oz Leche	8 oz Leche		8 oz Leche	8 oz Leche
	10 oz Leche	10 oz Leche		10 oz Leche	10 oz Leche
	12 oz Leche	12 oz Leche		12 oz Leche	12 oz Leche

Tabla 6. Ejemplos de los programas de tratamiento de 30 y 34 días.

	Dosis PM (g de GOS)	Dosis AM (g de GOS)		Dosis PM (g de GOS)	Dosis AM (g de GOS)
Día 1	1,20		Día 1	0,40	
Día 2	1,20		Día 2	0,40	
Día 3	1,20		Día 3	0,40	
Día 4	1,20		Día 4	0,80	
Día 5	3,00		Día 5	1,20	
Día 6	3,00		Día 6	1,60	
Día 7	3,00		Día 7	2,00	
Día 8	3,00		Día 8	2,40	
Día 9	4,60		Día 9	2,80	
Día 10	4,60		Día 10	3,20	
Día 11	4,60		Día 11	3,60	
Día 12	4,60		Día 12	4,00	
Día 13	6,10		Día 13	4,40	
Día 14	6,10	1,20	Día 14	4,80	
Día 15	6,10	1,20	Día 15	5,20	
Día 16	6,10	1,20	Día 16	5,60	
Día 17	6,10	1,20	Día 17	6,00	
Día 18	6,10	3,00	Día 18	6,40	

ES 2 600 960 T3

	Dosis PM (g de GOS)	Dosis AM (g de GOS)		Dosis PM (g de GOS)	Dosis AM (g de GOS)
Día 19	6,10	3,00	Día 19	6,40	0,40
Día 20	6,10	3,00	Día 20	6,40	0,80
Día 21	6,10	3,00	Día 21	6,40	1,20
Día 22	6,10	4,60	Día 22	6,40	1,60
Día 23	6,10	4,60	Día 23	6,40	2,00
Día 24	6,10	4,60	Día 24	6,40	2,40
Día 25	6,10	4,60	Día 25	6,40	2,80
Día 26	6,10	6,10	Día 26	6,40	3,20
Día 27	6,10	6,10	Día 27	6,40	3,60
Día 28	6,10	6,10	Día 28	6,40	4,00
Día 29	6,10	6,10	Día 29	6,40	4,40
Día 30	6,10	6,10	Día 30	6,40	4,80
	8 oz Leche	8 oz Leche	Día 31	6,40	5,20
	10 oz Leche	10 oz Leche	Día 32	6,40	5,60
	12 oz Leche	12 oz Leche	Día 33	6,40	6,00
			Día 34	6,40	6,40
			Día 35	8 oz Leche	8 oz Leche
			Día 36	10 oz Leche	10 oz Leche
			Día 37	12 oz Leche	12 oz Leche

Tabla 7. Ejemplos de los programas de tratamiento de 30 días.

	PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)		PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)
Día 1	1,20	1,20	Día 1	3,00	
Día 2	1,20	1,20	Día 2	3,00	
Día 3	1,20	1,20	Día 3	3,00	
Día 4	1,20	1,20	Día 4	3,00	3,00
Día 5	1,20	1,20	Día 5	3,00	3,00
Día 6	1,20	1,20	Día 6	3,00	3,00
Día 7	1,20	1,20	Día 7	3,00	3,00
Día 8	3,00	3,00	Día 8	3,00	3,00
Día 9	3,00	3,00	Día 9	3,00	3,00
Día 10	3,00	3,00	Día 10	3,00	3,00

ES 2 600 960 T3

	PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)		PM dosis (g de GOS)	AM dosis (g de GOS)
Día 11	3,00	3,00	Día 11	4,60	4,60
Día 12	3,00	3,00	Día 12	4,60	4,60
Día 13	3,00	3,00	Día 13	4,60	4,60
Día 14	3,00	3,00	Día 14	4,60	4,60
Día 15	4,60	4,60	Día 15	4,60	4,60
Día 16	4,60	4,60	Día 16	4,60	4,60
Día 17	4,60	4,60	Día 17	4,60	4,60
Día 18	4,60	4,60	Día 18	4,60	4,60
Día 19	4,60	4,60	Día 19	4,60	4,60
Día 20	4,60	4,60	Día 20	4,60	4,60
Día 21	4,60	4,60	Día 21	6,10	6,10
Día 22	6,10	6,10	Día 22	6,10	6,10
Día 23	6,10	6,10	Día 23	6,10	6,10
Día 24	6,10	6,10	Día 24	6,10	6,10
Día 25	6,10	6,10	Día 25	6,10	6,10
Día 26	6,10	6,10	Día 26	6,10	6,10
Día 27	6,10	6,10	Día 27	6,10	6,10
Día 28	6,10	6,10	Día 28	6,10	6,10
Día 29	6,10	6,10	Día 29	6,10	6,10
Día 30	6,10	6,10	Día 30	6,10	6,10
	8 oz Leche	8 oz Leche		8 oz Leche	8 oz Leche
	10 oz Leche	10 oz Leche		10 oz Leche	10 oz Leche
	12 oz Leche	12 oz Leche		12 oz Leche	12 oz Leche

5 Las dosis de prebióticos se pueden administrar a un sujeto en cápsulas de gelatina "00", que puede contener entre 0,546 a 1,092 g (por ejemplo, de polvo); cápsulas de gelatina "0", que puede contener 0,408 a 0,816 g (por ejemplo, de polvo), y las cápsulas de gelatina "# 1", que puede contener entre 0.300 y 0.600 g (por ejemplo de polvo). Por ejemplo, aproximadamente 3 g de la composición prebiótica se puede administrar a un sujeto en el en tres pastillas de cápsulas de gelatina 00. Aproximadamente 1,5 g de composición prebiótica se puede administrar en dos cápsulas de gelatina "00" o dos cápsulas de gelatina "0." Una composición prebiótica se puede medir usando una cuchara.

10 Las variaciones en las dosis y el momento en que se administran las composiciones prebióticas puede dar como resultado un tratamiento efectivo para aumentar la tolerancia al producto que contiene la lactosa. Por ejemplo, las dosis presentadas se analizarán en sujetos que lo necesitan. En consecuencia, cuando se aplica el protocolo de la presente descripción a los sujetos más jóvenes en necesidad del mismo, el peso del sujeto puede ser una consideración. Por ejemplo, a un sujeto que pesa 50 libras (aproximadamente 22,5 kg) se le pueden administrar dosis más bajas de una composición prebiótica que a un adulto. En otro ejemplo, el momento de la administración de una composición prebiótica a un sujeto pediátrico puede ser diferente (por ejemplo, una vez al día durante 4 semanas) o la duración de la administración puede ser más corta o más larga que la duración de la administración a un adulto. En un ejemplo, la duración de la administración de una composición prebiótica a un sujeto pediátrico es más corta que la duración de la administración a un adulto. En un ejemplo, la duración de la administración de una

composición prebiótica a un sujeto pediátrico es más larga que la duración de la administración a un adulto.

En un ejemplo la cantidad de una composición prebiótica administrada a un sujeto se puede ajustar proporcionalmente en función del peso del sujeto. Si bien se describen las dosis como administradas con el desayuno y la cena, alternativamente, se puede cambiar el orden de las dosis, o se puede administrar en otros momentos del día con comidas tales como almuerzo o aperitivos (o concebible sin comidas). El programa también se puede reducir en un programa acortado o alargado. En un ejemplo, un programa de administración de una composición prebiótica a un sujeto que lo necesita puede ser un programa de 1 semana abreviado o se puede alargar hasta un programa de 10 semanas. Aunque los procedimientos y composiciones de la presente se han descrito para usar en seres humanos, también se pueden administrar a otros mamíferos.

10 VI. Kits

En otro aspecto, la descripción proporciona kits para el tratamiento de los síntomas de intolerancia a la lactosa. Los kits incluyen una composición prebiótica en envase adecuado para ser usado por un sujeto que lo necesita en el tratamiento de uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa. Cualquiera de las composiciones descritas en la presente se puede envasar en la forma de un kit. Un kit puede contener una cantidad de una composición prebiótica y, opcionalmente, otros ingredientes como se describe en la presente, suficiente para un curso completo del tratamiento, o para una parte de un curso de tratamiento. Por lo tanto, en un ejemplo, un kit puede incluir suficiente composición prebiótica para la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, y sexta semanas de tratamiento, o semanas adicionales de tratamiento si se utiliza, o cualquiera combinación de estos. Las dosis de una composición prebiótica se puede envasar de forma individual, o la composición prebiótica se puede proporcionar a granel, o combinaciones de los mismos. En una realización, la composición prebiótica envasada individualmente se proporciona como un comprimido, comprimido oblongo, cápsula o recipiente de polvo. En otro ejemplo, la composición prebiótica se proporciona en una formulación de liberación controlada. En otro ejemplo, la composición prebiótica se proporciona como una formulación con una cubierta entérica. Por lo tanto, en un ejemplo, un kit proporciona, en un envasado adecuado, las dosis individuales de una composición prebiótica que se corresponde con los puntos de dosificación en un régimen de tratamiento, en el que las dosis se envasan en uno o más envases destinados a su uso en el tratamiento de los síntomas de intolerancia a lactosa. Por ejemplo, un kit puede contener dosis de una composición prebiótica, tal como se describe en la presente, para un programa de tratamiento, en que la composición prebiótica se toma en dosis cada vez mayores, de modo que los envases individuales de una composición prebiótica están aumentando en la cantidad de una composición prebiótica contenida en el envase, a partir de dosis menores destinadas a usar en el inicio del programa a dosis más altas a medida que el programa avanza. Como las dosis se proporcionan para los puntos posteriores en el programa, se pueden proporcionar dos o más dosis por día, cada una en su envase individual. Cada envase se puede marcar para indicar el día y la hora del día en que se pretende que se tomen, o el paquete que contiene los envases puede estar así etiquetado, o ambos. Un "envase" como se usa en este contexto, es cualquier recipiente individual que contiene una composición prebiótica, sea que la composición prebiótica esté en forma sólida o líquida, y puede incluir un envase que contiene polvo, comprimidos, o pastillas, o un envase que contiene un líquido.

En un ejemplo, la composición prebiótica se puede proporcionar a granel en un recipiente único, o en dos, tres, cuatro, cinco, o más de cinco recipientes (por ejemplo, cada recipiente contiene suficiente cantidad de una composición prebiótica para una semana particular de una programa de tratamiento). Si se proporciona más de un recipiente a granel, los recipientes a granel se pueden envasar convenientemente juntos para proporcionar suficiente composición prebiótica para la totalidad o una parte de un protocolo de tratamiento. El recipiente o recipientes se pueden etiquetar con una etiqueta que indica información útil para sujeto que necesite realizar el protocolo de tratamiento, tales como los programas de dosificación.

La composición prebiótica se puede envasar con otras sustancias adecuadas, como las bacterias probióticas, FOS, o tampón, como se describe en la presente. La otra sustancia o sustancias se pueden envasar por separado de la composición prebiótica, o mezclar con la composición prebiótica, o sus combinaciones. En consecuencia, en un ejemplo los kits de la descripción incluyen un polvo o líquido que contienen todos los ingredientes destinados al uso en un curso de tratamiento o una parte de un curso de tratamiento, por ejemplo, una composición prebiótica y, opcionalmente, un probiótico, FOS, o un tampón. En un ejemplo, una composición prebiótica se envasa en un envase o un conjunto de envase, y componentes adicionales, tales como bacterias, FOS, o tampón, se envasa por separado de la composición prebiótica.

Los kits pueden incluir además materiales escritos, tales como instrucciones, los resultados esperados, testimonios, explicaciones, avisos, datos clínicos, información para los profesionales de la salud, y similares. En un ejemplo, los kits contienen una etiqueta u otra información que indica que el kit es solo para usar bajo la dirección de un profesional de la salud, tales como dietista, nutricionista, enfermera, médico u otro profesional de la salud apropiado. En otro ejemplo, los kits contienen o incluyen información, tal como una etiqueta, que designa el material que está dentro como un alimento médico.

En un ejemplo, la descripción proporciona un kit que incluye un recipiente de polvo, donde el polvo incluye una composición prebiótica, y opcionalmente, FOS, bacterias, o tampón, y una etiqueta en el recipiente que indica la

dosis adecuada y el esquema de uso para el polvo. El recipiente puede incluir además cucharas u otros dispositivos para medir o servir. En un ejemplo, la descripción proporciona un kit que incluye un recipiente de líquido, donde el líquido incluye una composición prebiótica y, además, FOS, bacterias, o tampón, y una etiqueta en el recipiente que indica la dosis adecuada y el esquema de uso para el líquido. El recipiente puede incluir además dispositivos para medir o servir.

VII. Procedimientos comerciales

La descripción también proporciona procedimientos comerciales para comercializar las composiciones y procedimientos para el tratamiento de los síntomas de intolerancia a la lactosa o para la mejora general de la salud gastrointestinal. En un ejemplo, la descripción también proporciona un procedimiento de hacer negocios que incluye la comercialización de una composición para el tratamiento de los síntomas de intolerancia a la lactosa en el que el tratamiento es mediante la administración de dosis crecientes de una composición prebiótica de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente, opcionalmente en combinación con otras sustancias tales como FOS, lactosa. En un ejemplo la composición es parte de un kit, como se describe en la presente. Los procedimientos también incluyen producir tales composiciones o kits. La comercialización puede ser directamente al consumidor, o para profesionales de la salud adecuados, o combinaciones de los mismos. Los procedimientos de comercialización utilizados en estos ejemplos incluyen, pero sin limitación, los impresos, avisos comerciales de televisión o radio, infomerciales, publicidad en Internet, testimonios, el boca a boca, el telemarketing, y similares.

También se proporciona en la presente procedimiento para hacer negocios tales como proporcionar una composición prebiótica como se describe en la presente a otra entidad que fabrica una marca o producto ya existente (por ejemplo, una bebida o producto lácteo) ya disponible para el público. Los procedimientos abarcan un procedimiento para hacer negocios que comprende la comercialización de una composición prebiótica para su uso con una marca o producto existente (bebida o producto lácteo), donde la composición prebiótica, cuando se combina con la marca o producto ya existente, hace que la marca o producto existente adquiera efectos beneficiosos adicionales de tratamiento de la intolerancia a la lactosa o la mejora general de la salud de GI.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Sinopsis del ensayo clínico

Se realizará un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de Fase 2b de RP-G28- (una composición de GOS 96% en peso) versus placebo en pacientes con síntomas moderados a graves en una prueba de hidrógeno en aliento, provocación con leche y análisis bacteriano de heces que están asociados con intolerancia a la lactosa.

Habrán dos objetivos principales del estudio del ensayo clínico:

1. El primer objetivo principal será evaluar la capacidad de un tratamiento de 30 días con RP-G28 para mejorar la digestión y tolerancia de la lactosa en 60 sujetos en comparación con placebo (n = 30), y determinar si los síntomas causados por una provocación con lactosa durante su prueba de hidrógeno en aliento (HBT) se reducen a los 90 días después del final del tratamiento, y demostrar que cualquier efecto observado al final de los 30 días persiste durante al menos 90 días después de finalizar el tratamiento.

2. El segundo objetivo principal será evaluar la seguridad de RP-G28 en esta población mediante la evaluación de los eventos adversos durante todo el período con RP-G28 o placebo y la capacidad de tolerar el fármaco. Esto se evaluará mediante los datos recogidos en las llamadas telefónicas semanales durante los 30 días de tratamiento, y llamadas cada dos semanas llama durante los próximos tres meses después de finalizado el tratamiento.

Habrán cinco objetivos principales secundarios del estudio:

1. El cumplimiento del paciente se medirá por las respuestas sujetos a llamadas telefónicas semanales y mediante la evaluación de la cantidad de RP-G28 o placebo que lo sujetos devuelven al final del tratamiento cuando visitan la clínica por su HBT.

2. Los grupos RP-G28 y placebo se compararán en términos de sus puntuaciones de síntomas en presencia de la ingesta de lácteos (días 35 a 90) versus sus puntuaciones iniciales originales (históricas).

3. La duración de cualquier mejoría en los síntomas informados durante la HBT observado al final del tratamiento (día 30) se evaluará mediante la comparación de las puntuaciones de síntomas al final del tratamiento con los obtenidos en la HBT tres meses más tarde para los grupos de tratamiento activo y placebo.

4. El efecto observado al final del tratamiento (día 30) versus el estado inicial se evaluará comparando las puntuaciones disminuidos de los sujetos en tratamiento versus los tratados con placebo, con las puntuaciones obtenidas en una provocación con lactosa en los dos HBT.

5. El ensayo comparará la cantidad de productos lácteos ingeridos durante los días 35 a 90 versus el valor inicial en

los dos grupos, que se mide a partir de una hoja de dieta completada por los sujetos.

Diseño del estudio: Este será un ensayo de grupos paralelos de un curso de 30 días con RP-G28 (n total = 60 sujetos) o placebo (n = 30 sujetos) siguiendo un esquema de dosis que debe proporcionarse a cada sujeto. Se enrolarán los sujetos que superan un nivel especificado previamente de los síntomas en una prueba de provocación con lactosa durante la HBT al inicio del estudio. Esta prueba se repetirá al final del tratamiento y aproximadamente tres meses después. Cada uno de los tres síntomas de la intolerancia a la lactosa (véase el párrafo siguiente) se evaluará por hora como 0 (sin síntomas); 1 (síntomas leves); 2 (síntomas moderados); 3 (síntomas fuertes); y 4 (síntomas graves). Los eventos adversos se recogerán en las llamadas telefónicas semanales durante seis semanas, y llamadas cada dos semanas durante los próximos tres meses, así como durante cada visita a la clínica, donde se lleva a cabo HBT. Se instruirá a los pacientes para que coman una cantidad fija de porciones de lácteos durante los días 35 a 90 (de 3 a 7 raciones de productos lácteos por semana, la definición de una porción se define en una hoja de instrucciones que debe darse a cada sujeto).

Fundamento para las dosis a utilizar: El objetivo de este estudio será desarrollar la tolerancia en sujetos que son intolerantes a la lactosa, y un principio fundamental de desarrollo de la tolerancia es aumentar gradualmente la dosis del fármaco. Las dosis de RP-G28 (administradas una vez al día en sobres) se aumentará gradualmente durante los días 1 a 19 para alcanzar el nivel de equivalente de lactosa a la de un vaso de 8 onzas (aproximadamente 226 g) de leche (una porción de producto lácteo). Durante la segunda mitad del ajuste de dosis, los sobres contendrán la equivalencia de 8 onzas ((aproximadamente 226 g)) de leche en PM, mientras que un segundo conjunto de las mismas dosis incrementales utilizadas durante los días 3-19 se repetirá en AM. Una vez que los sujetos reciben la equivalencia de 8 onzas ((aproximadamente 226 g) de leche dos veces al día, las dosis se incrementará aún más para llegar a la equivalencia de 12 onzas ((aproximadamente 340 g) de leche, tanto en la mañana como en la tarde. Este nivel de 12 onzas (aproximadamente 340 g) de leche se elige para desarrollar la tolerancia con un total de tres porciones de lácteos por día, el nivel recomendado en las directrices dietéticas de los EEUU para cumplir con las necesidades de calcio y otros nutrientes. Este enfoque se ha utilizado anteriormente con éxito en muchos miles de pacientes. En este ensayo clínico cada dosis del día se etiquetará individualmente en una bolsita y se imprimirá con instrucciones sobre cómo tomarla con agua.

Criterios de valoración clínicos primarios: La gravedad de los tres síntomas de la intolerancia a la lactosa: gases, diarrea, y "dolor de estómago" (cualquier hinchazón, cólicos o dolor de estómago) en la ingestión de 20 gramos de lactosa en la solución se evaluarán durante HBT.

Los sujetos enrolados pueden experimentar uno de los tres siguientes puntuaciones durante las pruebas en estado inicial:

- a. al menos una puntuación fuerte o grave (es decir, 3 o 4) en un síntoma único en al menos dos puntos de tiempo durante HBT de 6 horas;
- b. al menos dos puntuaciones moderadas (es decir, 2 para cada uno) en un síntoma único en al menos dos puntos de tiempo durante la HBT 6 hora; o
- c. al menos una puntuación moderada o mayor (es decir, un 2 o más) en cada uno de los dos síntomas en al menos dos puntos de tiempo durante la HBT de seis horas.

Sin embargo, la eficacia de la RP-G28 se evaluará mediante el cálculo de la puntuación promedio para los sujetos en RP-G28 versus a los tratados con placebo. Las puntuaciones se basará en el siguiente sistema de calificación: 0 (sin síntomas); 1 (síntomas leves); 2 (síntomas moderados); 3 (síntomas fuertes) y 4 (síntomas graves). Por tanto, la puntuación máxima es de 3 (síntomas) veces cada 6 horas informa 4 veces puntos máximo o 72. Esta puntuación se evaluará en cada una de las tres evaluaciones HBT, al inicio del estudio, una semana después de completar el programa de 30 días y tres meses más tarde. No se distinguirá entre la importancia de los tres síntomas, y no habrá ponderación de las puntuaciones sobre la base de los síntomas específicos. La evaluación de la eficacia primaria se determinará mediante la comparación de la disminución de la puntuación media (puntuación inicial menos la puntuación de 90 días después del final del tratamiento) para los que recibieron RP-G28 versus los que recibieron placebo. (Véase la sección de estadística para detalles adicionales). La puntuación inicial menos la puntuación al final del tratamiento será una medición de eficacia secundaria.

Criterios de valoración clínicos secundarios:

1. Puntuación de los síntomas de la intolerancia a la lactosa recogidos en los cuestionarios presentados a los sujetos al inicio del estudio y leídos por teléfono cada dos semanas durante los días 38 a 90. (Cabe mencionar que no se obtendrán estas puntuaciones durante la HBT).

2. Puntuación de la cantidad de hidrógeno en la HBT en partes por millón en el final de la prueba y tres meses más tarde, en comparación con la cantidad en el inicio del estudio. El hidrógeno se medirá cada hora durante la prueba de seis horas y la suma de la producción de 6 horas será comparará con la prueba inicial.

3. puntuaciones de los síntomas después de la provocación con lactosa durante la HBT al final del tratamiento de 30 días en comparación con la puntuación inicial.

4. Puntuaciones de los síntomas después de la provocación con lactosa durante la HBT a los tres meses después de completar el tratamiento en comparación con las puntuaciones de los síntomas al final del tratamiento de 30 días.

5. Número de sujetos: Se enrolarán un total de 90 sujetos, 60 sujetos en el grupo de tratamiento activo y 30 en el grupo placebo. Se prevé que se utilizarán tres centros de ensayos clínicos. El número desequilibrado de pacientes por grupo se usará para estimular el reclutamiento y animar a los sujetos a enrolarse en el ensayo. La potencia de este ensayo se discute en la sección de estadística. Los sujetos que no completen la HBT pos-tratamiento inicial se reemplazarán para obtener 60 y 30 que completen los dos grupos.

10. Diagnóstico de intolerancia a la lactosa: Los pacientes pueden tener síntomas de la intolerancia a la lactosa, con una puntuación total de al menos 8 por cualquiera de los tres síntomas o una puntuación total de 16 para los tres síntomas evaluados, al ser estimulados con 14 g de solución de lactosa durante la HBT, sean positivos o no los datos de HBT para el hidrógeno. La HBT se llevará a cabo en la clínica del investigador u otro centro y consistirá en 14 g de lactosa en solución, una puntuación positiva se define como 10 partes por millón de hidrógeno por encima del valor inicial del sujeto en cualquier momento durante el tratamiento de seis horas. Los pacientes con un HBT positivo se definirán como con mala digestión de lactosa.

15. Debido al número relativamente grande de los falsos positivos y falsos negativos informados en la literatura para la HBT (aunque es una herramienta de diagnóstico disponible para la intolerancia a la lactosa) no es científicamente apropiado inscribir solo a los pacientes con un HBT positivo, como también los síntomas de la lactosa intolerancia. Por lo tanto, el HBT se utiliza principalmente para evaluar los síntomas de intolerancia a la lactosa y no la cantidad de hidrógeno producido, aunque este último se utilizará como un criterio de valoración secundario.

Criterios de inclusión principales:

1. Los sujetos de ambos sexos de 12 años y más.

2. Historial de intolerancia a la leche y otros productos lácteos de al menos tres meses de duración.

25. 3. Durante la provocación con lactosa (durante el HBT), los sujetos pueden tener una de las siguientes clasificaciones de sus síntomas:

a. Al menos una puntuación de fuerte o grave cualquiera de los síntomas.

b. Al menos dos puntuaciones de moderado de un síntoma.

c. Al menos una puntuación de moderado en cada uno de dos síntomas.

30. 4. Un HBT también se administrará para evaluar la cantidad de hidrógeno producido. Tenga en cuenta que no hay puntuación específica sobre la cantidad de hidrógeno producido en la HBT necesaria para la entrada, pero 10 partes por millón de hidrógeno por encima del valor inicial es una cantidad que se puede utilizar para clasificar al paciente como con mala digestión de lactosa.

35. 5. Los sujetos pueden ponerse de acuerdo para abstenerse todos los otros tratamientos y productos utilizados para la intolerancia a la lactosa durante el ensayo.

Duración del tratamiento: 30 días de tratamiento en investigación, seguido de una HBT y un período de tres meses para evaluar la duración de cualquier beneficio.

Abandonos: Los sujetos que abandonan o interrumpen no serán reemplazados.

40. Estudio de la dosis y modo de administración del fármaco: RP-G28 será auto-administrado por los sujetos en forma de pacientes externos utilizando un esquema de dosis proporcionado. RP-G28 se envasará en envases de sobre individual para la dilución en agua. Cada envase se etiquetará con el día y la hora de estudio (es decir, am o pm).

Tratamiento de comparación: Placebo (dextrosa) se dará en cantidades iguales y usando el mismo esquema de dosis y envasado como RP-G28.

45. Se preguntará a los sujetos acerca de los síntomas y también acerca de la cantidad de la ingesta de lácteos en sus llamadas telefónicas semanales o bisemanales.

Criterios para la evaluación:

Mediciones de eficacia:

Una escala de cinco puntos de Likert (grave (4), fuerte (3), moderado (2), leve (1) o ninguno (0)) se utilizará para

calificar cada uno de los tres signos cardinales de la intolerancia a la lactosa (es decir, gases, diarrea y cólicos). La escala se utilizará después de HBT y durante las llamadas telefónicas bisemanales durante los siguientes tres meses después de terminar el tratamiento (días 35 a 90). Se indica que el formulario para los cólicos indicará a los sujetos que incluye el dolor e hinchazón abdominal, que mantiene los tres signos cardinales. Los expertos en este campo afirman que muchos, si no la mayoría, de los pacientes pueden no separar estos tres síntomas superpuestos (es decir, cólicos, hinchazón, y dolor abdominal) y tiene más sentido referirse a los tres signos cardinales (es decir, gases, diarrea y cólicos).

Evaluaciones de seguridad:

La incidencia y gravedad de los eventos adversos, presión arterial y frecuencia cardíaca se evaluarán durante las tres HBT, y los eventos adversos se solicitarán durante llamadas telefónicas semanales (días 1-30) y bisemanales (días 35-90) a los sujetos usando un texto estándar que les será leído.

Plan Estadístico:

La producción de hidrógeno durante las comparaciones de HBT y síntomas se evaluará de acuerdo con el método de Hertzler y Savaiano (1996).

Mediciones de eficacia:

La evaluación de la eficacia primaria se realizará mediante la comparación de los cambios en los síntomas informados por cada grupo durante la HBT después de la provocación con lactosa. La eficacia secundaria será evaluada por las respuestas a los cuestionarios de síntomas administrados por teléfono en intervalos bisemanales durante el período de seguimiento de tres meses. Por último, la cantidad informada de porciones lácteas ingeridas por los sujetos en cada grupo se comparará en los Días 35-90.

La medición de eficacia primaria para este estudio será la puntuación de síntomas total durante la provocación con lactosa HBT (puntuación máxima = 72) al inicio del estudio, después del tratamiento, y 90 días después del tratamiento. La eficacia primaria se analizará a través del análisis de la varianza (ANOVA) de un grupo 2 (tratamiento y control) X 2 puntos de tiempo (estado inicial y 90 días después de los 30 días de tratamiento) para alfa a 0,05. Utilizando los resultados de Landon, et al. (2006), la potencia de este estudio (con 60 sujetos de tratamiento versus 30 sujetos de control) es del 95%. Se indica que la evaluación de la eficacia primaria es de 90 días después del final del tratamiento de 30 días, lo que demostrará que el efecto persiste durante al menos tres meses después de la hora del tratamiento.

La medición de eficacia secundaria es comparar las puntuaciones de los síntomas de intolerancia a la lactosa obtenidas durante la provocación HBT llevada a cabo tres meses después del tratamiento con las puntuaciones obtenidas al inicio y al final del tratamiento. Se llevará a cabo este análisis que emplea un grupo de 2 puntos X 3 puntos de tiempo ANOVA.

Otra medición de eficacia secundaria de los informes bisemanales del sujeto se calcularán y graficarán en los listados de pacientes, pero no se someterá a análisis ya que se basan en la auto-informe de síntomas en condiciones no estándares.

Finalmente, las concentraciones de hidrógeno en el aliento se sumarán para las horas 1 a 6 después de la provocación con lactosa durante la HBT en cada una de las tres evaluaciones de HBT. Estas puntuaciones también se compararán usando un grupo 2 X 3 puntos de tiempo ANOVA de las diferencias significativas en las concentraciones medias de hidrógeno en el aliento.

Mediciones de seguridad:

El resumen estadístico se calculará para la disposición, demografía y características iniciales del sujeto, cumplimiento del paciente, presión arterial y frecuencia cardíaca. Todos los eventos adversos se registrarán e informarán para los sujetos de ambos grupos de tratamiento y control. Estos se presentarán como listas, cifras apropiados y en las tablas de resumen. Todos los eventos adversos serios se informarán a las agencias reguladoras de acuerdo con las regulaciones y directrices.

Los sujetos visitarán la clínica una vez al inicio del estudio para la selección y evaluaciones del estado inicial. Los que firmen un consentimiento informado y pasan la provocación con lactosa dada durante la HBT, y también las otras evaluaciones de la selección se aleatorizarán y se les proporcionará los sobres con RP-G28 o placebo para tomar de acuerdo a una hoja adjunta que indica cada día y la hora del tratamiento. También se proporcionará una página de instrucciones. Los sujetos volverán a la clínica (con su medicación no utilizada) para un HBT de seguimiento una semana después de completar el período de tratamiento de 30 días. Una visita de seguimiento se llevará a cabo de aproximadamente tres meses después de la segunda HBT, para una provocación con lactosa y HBT final.

Cuadro de tiempo y eventos:

Los sujetos se evaluarán para determinar eventos adversos, presión arterial y frecuencia cardiaca en cada visita a la clínica. La seguridad de la ingesta de RP-G28 o el placebo se evaluará semanalmente durante el período de tratamiento 30 días y los eventos adversos se evaluarán durante las llamadas telefónicas quincenales desde el día 35 hasta el 90.

5 Esquema de dosis:

RP-G28 es un polvo que se ingerirá por vía oral durante 30 días utilizando el régimen que sigue el esquema proporcionado en estado inicial después de los sujetos se enrolan. Los sujetos no usarán productos lácteos de los Días 1 a 30, aparte de lo que se indica en sus instrucciones. Desde los días 35 al día 90 sujetos se instruirá a los sujetos para tomar de 3 a 7 raciones de productos lácteos por semana. Todos los detalles específicos se presentarán s en el protocolo completo.

10

Ejemplo 2: Estudio del tratamiento de los sujetos GOS

Los sujetos tomarán un compuesto GOS de nivel de pureza 90% de acuerdo con el Esquema de la Tabla 8. Se instruirá a los sujetos para medir diariamente la cantidad de dosis exacta en la Tabla 8 con las cucharas proporcionadas y mezclar el polvo en 6 a 8 onzas (aproximadamente 170 a 226 g) de agua a temperatura ambiente. Las mezclas se agitarán durante 2 minutos antes de beberla. Como alternativa, los sujetos tomarán cápsulas de gel que contienen GOS. Se instruirá a los sujetos que no salteen ninguna dosis; si se olvida la dosificación para un día, se instruirá a los sujetos para realizar copias de seguridad de un día en la rutina y no duplicar la dosis. Los sujetos llevarán a cabo el autoinforme de la puntuación de síntomas, después, y 30 días después del programa. Se utilizará un sistema de puntuación de la escala de Likert: calificación de los síntomas 1-5 [(1) sin síntomas, (2) síntomas menores, (3) síntomas moderados, (4) síntomas fuertes, (5) síntomas graves)] gases, cólicos, hinchazón y /o diarrea autoinformados por los sujetos debido al consumo de productos lácteos.

15

20

Tabla 8. Esquema de dosis para el estudio pequeño de tratamiento con GOS de los sujetos.

	PM - Dosis	AM- Dosis
Día 1	0,40	
Día 2	0,40	
Día 3	0,40	
Día 4	0,80	
Día 5	1,20	
Día 6	1,60	
Día 7	2,00	
Día 8	2,40	
Día 9	2,80	
Día 10	3,20	
Día 11	3,60	
Día 12	4,00	
Día 13	4,40	
Día 14	4,80	
Día 15	5,20	
Día 16	5,60	
Día 17	6,00	
Día 18	6,40	

	PM - Dosis	AM- Dosis
Día 19	6,40	0,40
Día 20	6,40	0,80
Día 21	6,40	1,20
Día 22	6,40	1,60
Día 23	6,40	2,00
Día 24	6,40	2,40
Día 25	6,40	2,80
Día 26	6,40	3,20
Día 27	6,40	3,60
Día 28	6,40	4,00
Día 29	6,40	4,40
Día 30	6,40	4,80
Día 31	6,40	5,20
Día 32	6,40	5,60
Día 33	6,40	6,00
Día 34	6,40	6,40

Las dosis son en gramos; PM- tomar con la comida de la noche; AM- tomar con la comida de la mañana

Ejemplo 3: Crecimiento de cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en una solución de GOS

5 El crecimiento de las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se evaluó en scratch MRS (Tabla 9) suplementado con 2% de glucosa o 2% de GOS y controlado automáticamente mediante la determinación del cambio en la absorbancia (A600) como una función del tiempo usando un lector de la placa de microtitulación FLUOstar OPTIMAR. Las cepas se incubaron a 37°C aeróbicamente. Los resultados se muestran en la Figura 12. Algunas cepas se cultivaron en condiciones anaerobias a 37 °C y se leyeron las OD de forma manual con el tiempo, cuando esté indicado.

10 Tabla 9: Fórmula de Scratch MRS

Reactivos	Cantidad (g) por litro
Proteosa peptona N3	10,0
Extracto de carne	10,0
Extracto de levaduras	5,0
Polisorbato 80	1,0
Citrato de amonio	2,0
Acetato de sodio	5,0
Sulfato de magnesio	0,1
Sulfato de manganeso	0,05

Reactivos	Cantidad (g) por litro
Fosfato dipotásico	2,0
Glucosa o GOS	20

Ejemplo 4: Purificación de una composición de GOS

Las Figuras 13A y B ilustran los cromatogramas de HPLC de las composiciones de GOS de la presente descripción antes (13A) y después (13B) de un procedimiento de purificación.

5 Ejemplo 5: Crecimiento comparativo de especies de *Bifidobacterium* en galactooligosacáridos.

El objetivo del estudio fue determinar la capacidad de diversas especies y cepas de *Bifidobacterium* para crecer en galactooligosacáridos.

10 El crecimiento de las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se evaluó en MRS scratch (Tabla 10) suplementado con 2% de una solución carbohidratos. Los carbohidratos utilizados en los experimentos fueron: Glucosa - Fisher; Lactosa - Fisher; GOS1 - GOS 95% pureza de Inalco SPA - proporcionado por Ritter Pharmaceuticals; GOS2 - GOS 90% pureza de GTC - proporcionado por Ritter Pharmaceuticals.

Las soluciones patrón de carbohidratos se esterilizaron por filtración y luego se añadieron a una formulación MRS scratch (tabla 1), o un medio semisintético Tabla 11.

Tabla 10: Composición de MRS scratch

Reactivos	Cantidad (g) por litro
Proteosa peptona N3	10,0
Extracto de carne	10,0
Extracto de levaduras	5,0
Polisorbato 80	1,0
Citrato de amonio	2,0
Acetato de sodio	5,0
Sulfato de magnesio	0,1
Sulfato de manganeso	0,05
Fosfato dipotásico	2,0
Carbohidratos	20

15

Tabla 11: Medio semisintético para *Escherichia coli* (Barrangou, R., E. Altermann, R. Hutkins, R. Cano, and T. Klaenhammer 2003. Functional and comparative genomic analyses of an operon involved in fructooligosacárido utilization by *Lactobacillus acidophilus*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 100:8957-8962).

1% bactopectona (p/v) (Difco),
0,5% extracto de levaduras (p/v) (Difco),
0,2% fosfato dipotásico (p/v) (Fisher),
0,5% acetato de sodio (p/v) (Fisher),
0,2% citrato de amonio (p/v) (Sigma),
0,02% sulfato de magnesio (p/v) (Fisher),
0,005% sulfato de manganeso (p/v) (Fisher),

0,1% Tween 80 (v/v) (Sigma).
Se añadieron carbohidratos a 2%.

Culture Procedimientos:

Los cultivos de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se propagaron en caldo MRS durante la noche, y después se transfirieron una vez a través del medio de ensayo. Para los experimentos de crecimiento, los cultivos se inocularon en el medio MRS scratch que contiene uno de los 4 carbohidratos para examinar. El crecimiento se controló: **automáticamente, usando un lector de placa de microtitulación FLUOstar OPTIMA para controlar el cambio en la absorbancia (A600) como una función del tiempo. Las cepas se incubaron a 37 °C aeróbicamente durante estos experimentos; o **manualmente, utilizando un espectrofotómetro estándar para controlar el cambio en la DO600nm con el tiempo, en tubos de cultivo líquidos de 5 ml. Estos cultivos se incubaron anaeróbicamente a 37 ° C en una cámara anaeróbica COY, lavada con gas anaeróbico.

Identificación de especies:

Todos los cultivos de bifidobacterias utilizados en estos experimentos fueron confirmados por la identificación taxonómica usando la secuenciación del ARNr 16S a través de métodos estándar (Kullen, MJ, RB Sanozky Dawes, DC Crowell y TR Klaenhammer (2000). El uso de la secuencia de ADN de las regiones variables del gen ARNr 16S para la rápida y la identificación exacta de las bacterias en el complejo de *Lactobacillus* J. Appl. Microbiol. 89:511-518.

Resultados:

Las figuras 14-19 ilustran el crecimiento de *Lactobacillus acidophilus* NCFM y varias cepas de *Bifidobacterium* y *Escherichia coli* en el tiempo. Las conclusiones clave a partir de estos datos se detallan a continuación.

En primer lugar, *Lactobacillus acidophilus* NCFM crece igualmente bien en GOS1 (95%) como en la glucosa, lo que indica que el microbio metaboliza eficientemente GOS1 (95%) (Figura 14).

En segundo lugar, se examinaron seis especies diferentes de *Bifidobacterium* por su capacidad para crecer en GOS1 (95%) (Figuras 15 y 16). Los resultados mostraron que la mayoría de las cepas crecieron en GOS1 (95%), pero a tasas que eran más lentas que cuando crecen en glucosa. Las excepciones fueron *B. pseudolongum* que crecieron igualmente bien en GOS1 (95%) y glucosa (Figura 15), y *B. adolescentis*, que crecieron mejor en GOS1 (95%) que en glucosa. Las especies de *B. adolescentis* y *B. longum* predominan en las heces de seres humanos adultos. (Hoover, DG. 2000. *Bifidobacterium* Pp. 210-217. En The Encyclopedia of Food Microbiology. Carl Bat y P. D. Patel (Eds). Academic Press, San Diego.

En tercer lugar, también se examinaron cinco especies diferentes de *Bifidobacterium* para su crecimiento comparativo en cuatro fuentes de carbohidratos diferentes; glucosa, lactosa, GOS1 (95%) y GOS2 (90%) (Figuras 17 y 18). Fue notable en estos resultados que las cuatro especies crecieron razonablemente bien en GOS, pero en cada caso ligeramente mejor en GOS2 (90%), que en GOS 1 (95%). Esta diferencia se atribuyó al mayor porcentaje de carbohidratos simples presentes en la muestra GOS2. Se puede esperar que estos carbohidratos contaminantes sean galactosa, lactosa y glucosa, todos los cuales pueden estimular un poco más el crecimiento en el sustrato GOS2. La cepa *B. bifidum* usada en los experimentos creció pobremente en todos carbohidratos. Sorprendentemente, ninguna de las cepas de *Bifidobacterium* usadas en estos experimentos crecieron en lactosa, a excepción de *B. pseudolongum*. Se especula que la glucosa contaminante arrastrada de los cultivos de propagación iniciales en caldo MRS estándar puede haber sido suficiente para inducir la represión catabólica de las vías metabólicas de lactosa durante estos experimentos.

En cuarto lugar, tres cepas diferentes de *Escherichia coli* se examinaron por su capacidad para crecer en GOS1 (95%) y GOS2 (90%) (Figura 19). Los resultados muestran que las cepas de *E. coli* no podían crecer en GOS1 (95%), o en ausencia de carbohidratos añadidos (control). Por el contrario, las tres cepas crecieron bien en GOS2 (90%) a tasas que eran comparables con el crecimiento en glucosa. Los resultados indican que 10% de los carbohidratos contaminantes (por ejemplo, glucosa, galactosa, lactosa) en la muestra GOS2 (90%) eran suficientes para estimular el crecimiento de las cepas de *E. coli* a niveles iguales a la glucosa libre. Estos resultados sostienen la importancia de la pureza del compuesto GOS con el fin de promover el crecimiento de los microbios beneficiosos específicos en el tracto GI (por ejemplo lactobacilos y bifidobacterias), en lugar de estimular la *E. coli* y potencialmente otras bacterias coliformes en el tracto GI.

Aunque los ejemplos preferidos de la presente descripción se han mostrado y descrito en la presente, será obvio para los expertos en la técnica que tales realizaciones se proporcionan solamente a modo de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios, y sustituciones se les ocurrirán a los expertos en la técnica sin apartarse de la descripción. Se debe entender que se pueden emplear varias alternativas a los ejemplos descritos en el presente en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definen el alcance de los procedimientos de la invención y estructuras dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición prebiótica que comprende galactooligosacáridos (GOS) para usar en el tratamiento de la intolerancia a la lactosa en un sujeto, donde la composición comprende menos de 5% de sacáridos digeribles.
- 5 2. La composición prebiótica para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 96%, o 100% del peso total de la composición es la GOS.
3. La composición prebiótica para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, que comprende entre 80-99,9% de GOS y entre 0,1% y menos de 5% de sacáridos digeribles.
4. La composición prebiótica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que los sacáridos digeribles comprenden lactosa, glucosa, galactosa, o una combinación de estas
- 10 5. La composición prebiótica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que la GOS se caracteriza por tener una medición sacarimétrica entre aproximadamente 50 y 100 grados Brix.
6. La composición prebiótica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición está en la forma de un polvo, comprimido, cápsula, cápsula de gel, una forma de dosis efervescente, una formulación de dosis oral masticable, o pastilla.
- 15 7. La composición prebiótica para usar de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la composición está en la forma de un polvo que se proporciona en una bolsita.
8. La composición prebiótica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición es para la administración una a tres veces por día.
9. La composición prebiótica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición es para la administración en conjunto con una comida.
- 20 10. La composición prebiótica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en que el sujeto ha experimentado uno o más síntomas de intolerancia a la lactosa seleccionados de flatulencia, ardor de estómago, malestar estomacal, náuseas, hinchazón, diarrea, dolor abdominal, calambres, o vómitos.
11. La composición prebiótica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición es para administrar cada día durante un número predeterminado de días, opcionalmente en que el número predeterminado de días está entre 7 días y 60 días.
- 25 12. La composición prebiótica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el sujeto ha sido diagnosticado como intolerante a la lactosa sobre la base de una prueba de hidrógeno en el aliento, una prueba de acidez de heces, una prueba de glucosa en la sangre, una exposición a la leche, o una combinación de estos.
- 30 13. La composición prebiótica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el sujeto experimenta una reducción de al menos un síntoma de intolerancia a la lactosa.
14. La composición prebiótica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el sujeto experimenta una reducción en al menos uno de los síntomas de intolerancia a la lactosa después del consumo de una cantidad de lactosa que previamente causó el síntoma de intolerancia a la lactosa.
- 35 15. La composición prebiótica para usar de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en la que la reducción de al menos un síntoma de la intolerancia a la lactosa persiste después de que ha concluido el tratamiento.

Figura 1

Lactulosa

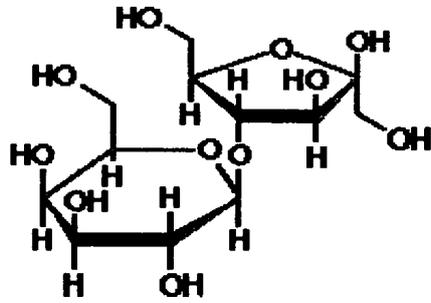


Figura 2

Rafinosa

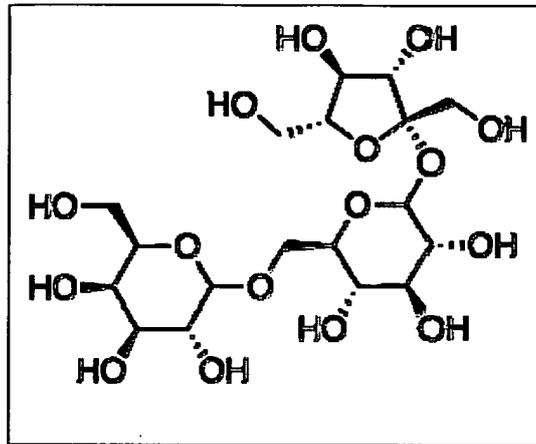


Figura 3

Estaquiosa

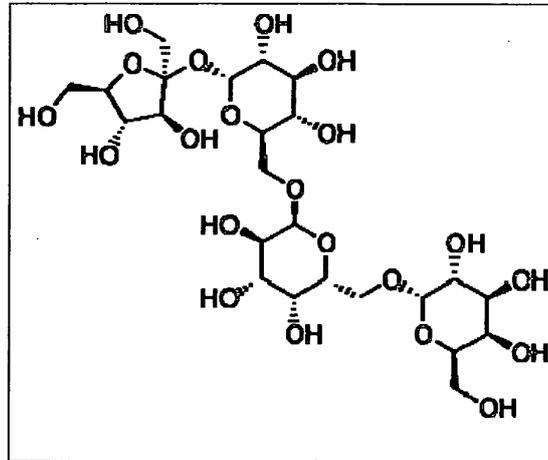


Figura 4

Inulina

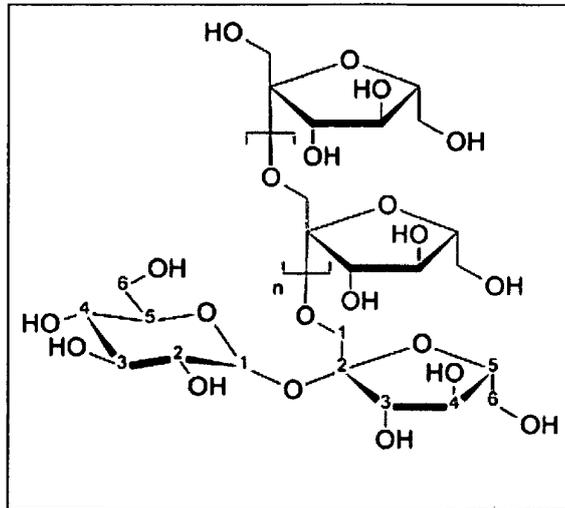


Figura 5

Dia	70% GOS (g)	Peso total (g)	Peso GOS (g)
1	0.50	0.50	0.35
2	0.50	0.50	0.35
3	0.50	0.50	0.35
4	1.00	1.00	0.7
5	1.50	1.50	1.05
6	2.00	2.00	1.4
7	2.50	2.50	1.75
8	3.00	3.00	2.1
9	3.50	3.50	2.45
10	4.00	4.00	2.8
11	4.50	4.50	3.15
12	5.00	5.00	3.5
13	5.50	5.50	3.85
14	6.00	6.00	4.2
15	6.50	6.50	4.55
16	7.00	7.00	4.9
17	7.50	7.50	5.25
18	8.00	8.00	5.6
19	8.00	8.00	5.6
20	8.00	8.00	5.6
21	8.00	8.00	5.6
22	8.00	8.00	5.6
23	8.00	8.00	5.6
24	8.00	8.00	5.6
25	8.00	8.00	5.6
26	8.00	8.00	5.6
27	8.00	8.00	5.6
28	8.00	8.00	5.6
29	8.00	8.00	5.6
30	8.00	8.00	5.6
31	8.00	8.00	5.6
32	8.00	8.00	5.6
33	8.00	8.00	5.6
34	8.00	8.00	5.6

Figura 6

Día	70% GOS (g)	Peso total (g)	Peso GOS (g)
1	0.29	0.62	0.21
2	0.29	0.62	0.21
3	0.29	0.62	0.21
4	0.59	1.25	0.41
5	0.88	1.87	0.62
6	1.17	2.50	0.82
7	1.46	3.12	1.03
8	1.76	3.75	1.23
9	2.05	4.37	1.44
10	2.34	4.99	1.64
11	2.64	5.62	1.85
12	2.93	6.24	2.05
13	3.22	6.87	2.26
14	3.52	7.49	2.46
15	3.81	8.11	2.67
16	4.10	8.74	2.87
17	4.39	9.36	3.08
18	4.69	9.99	3.28
19	4.69	9.99	3.28
20	4.69	9.99	3.28
21	4.69	9.99	3.28
22	4.69	9.99	3.28
23	4.69	9.99	3.28
24	4.69	9.99	3.28
25	4.69	9.99	3.28
26	4.69	9.99	3.28
27	4.69	9.99	3.28
28	4.69	9.99	3.28
29	4.69	9.99	3.28
30	4.69	9.99	3.28
31	4.69	9.99	3.28
32	4.69	9.99	3.28
33	4.69	9.99	3.28
34	4.69	9.99	3.28

Figura 7

Día	90% GOS (g)	Peso total (g)	Peso GOS (g)
1	0.42	0.42	0.38
2	0.42	0.42	0.38
3	0.42	0.42	0.38
4	0.84	0.84	0.76
5	1.26	1.26	1.14
6	1.68	1.68	1.52
7	2.11	2.11	1.89
8	2.53	2.53	2.27
9	2.95	2.95	2.65
10	3.37	3.37	3.03
11	3.79	3.79	3.41
12	4.21	4.21	3.79
13	4.63	4.63	4.17
14	5.05	5.05	4.55
15	5.47	5.47	4.93
16	5.89	5.89	5.31
17	6.32	6.32	5.68
18	6.74	6.74	6.06
19	6.74	6.74	6.06
20	6.74	6.74	6.06
21	6.74	6.74	6.06
22	6.74	6.74	6.06
23	6.74	6.74	6.06
24	6.74	6.74	6.06
25	6.74	6.74	6.06
26	6.74	6.74	6.06
27	6.74	6.74	6.06
28	6.74	6.74	6.06
29	6.74	6.74	6.06
30	6.74	6.74	6.06
31	6.74	6.74	6.06
32	6.74	6.74	6.06
33	6.74	6.74	6.06
34	6.74	6.74	6.06

Figura 8

Día	93% GOS (g)	Peso total (g)	Peso GOS (g)
1	0.42	0.42	0.38
2	0.42	0.42	0.38
3	0.42	0.42	0.38
4	0.84	0.84	0.76
5	1.26	1.26	1.14
6	1.68	1.68	1.52
7	2.11	2.11	1.89
8	2.53	2.53	2.27
9	2.95	2.95	2.65
10	3.37	3.37	3.03
11	3.79	3.79	3.41
12	4.21	4.21	3.79
13	4.63	4.63	4.17
14	5.05	5.05	4.55
15	5.47	5.47	4.93
16	5.89	5.89	5.31
17	6.32	6.32	5.68
18	6.74	6.74	6.06
19	6.74	6.74	6.06
20	6.74	6.74	6.06
21	6.74	6.74	6.06
22	6.74	6.74	6.06
23	6.74	6.74	6.06
24	6.74	6.74	6.06
25	6.74	6.74	6.06
26	6.74	6.74	6.06
27	6.74	6.74	6.06
28	6.74	6.74	6.06
29	6.74	6.74	6.06
30	6.74	6.74	6.06
31	6.74	6.74	6.06
32	6.74	6.74	6.06
33	6.74	6.74	6.06
34	6.74	6.74	6.06

Figura 9

Día	95% GOS (g)	Peso total (g)	Peso GOS (g)
1	0.42	0.42	0.38
2	0.42	0.42	0.38
3	0.42	0.42	0.38
4	0.84	0.84	0.76
5	1.26	1.26	1.14
6	1.68	1.68	1.52
7	2.11	2.11	1.89
8	2.53	2.53	2.27
9	2.95	2.95	2.65
10	3.37	3.37	3.03
11	3.79	3.79	3.41
12	4.21	4.21	3.79
13	4.63	4.63	4.17
14	5.05	5.05	4.55
15	5.47	5.47	4.93
16	5.89	5.89	5.31
17	6.32	6.32	5.68
18	6.74	6.74	6.06
19	6.74	6.74	6.06
20	6.74	6.74	6.06
21	6.74	6.74	6.06
22	6.74	6.74	6.06
23	6.74	6.74	6.06
24	6.74	6.74	6.06
25	6.74	6.74	6.06
26	6.74	6.74	6.06
27	6.74	6.74	6.06
28	6.74	6.74	6.06
29	6.74	6.74	6.06
30	6.74	6.74	6.06
31	6.74	6.74	6.06
32	6.74	6.74	6.06
33	6.74	6.74	6.06
34	6.74	6.74	6.06

Figura 10

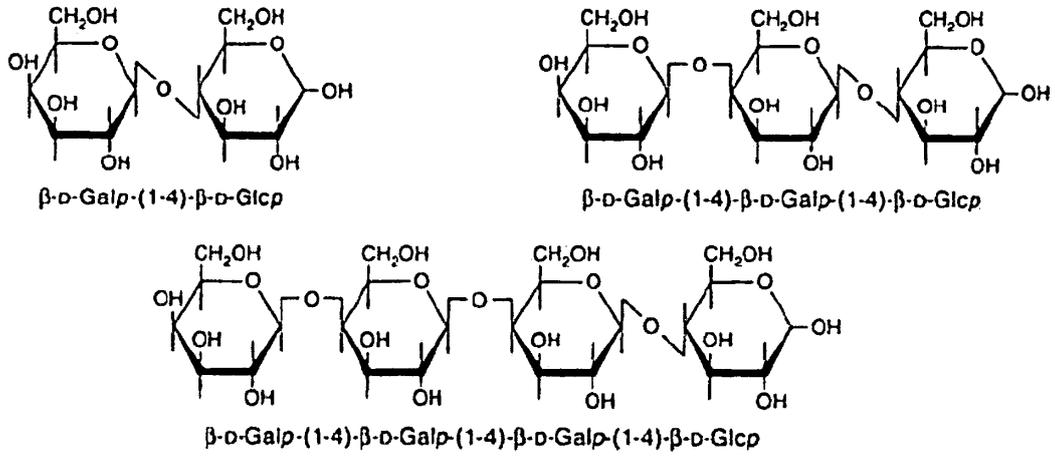
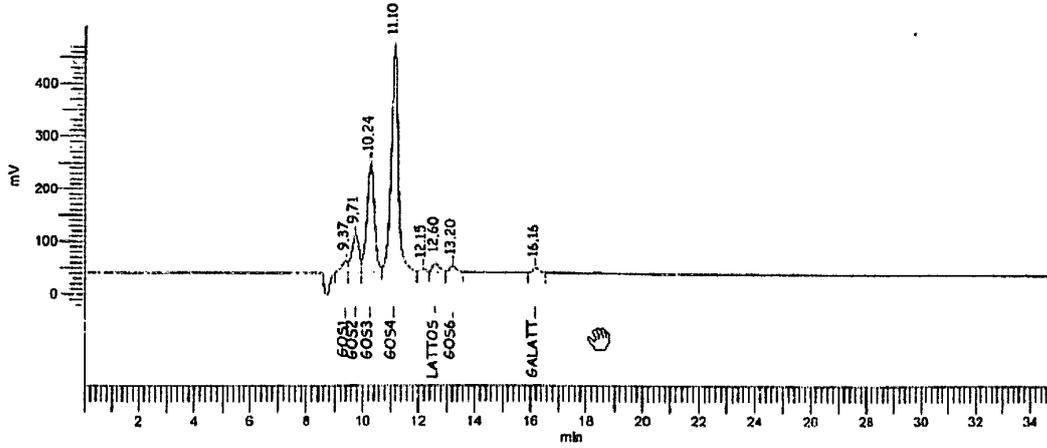


Figura 11



GOS da idrolisi lattosio

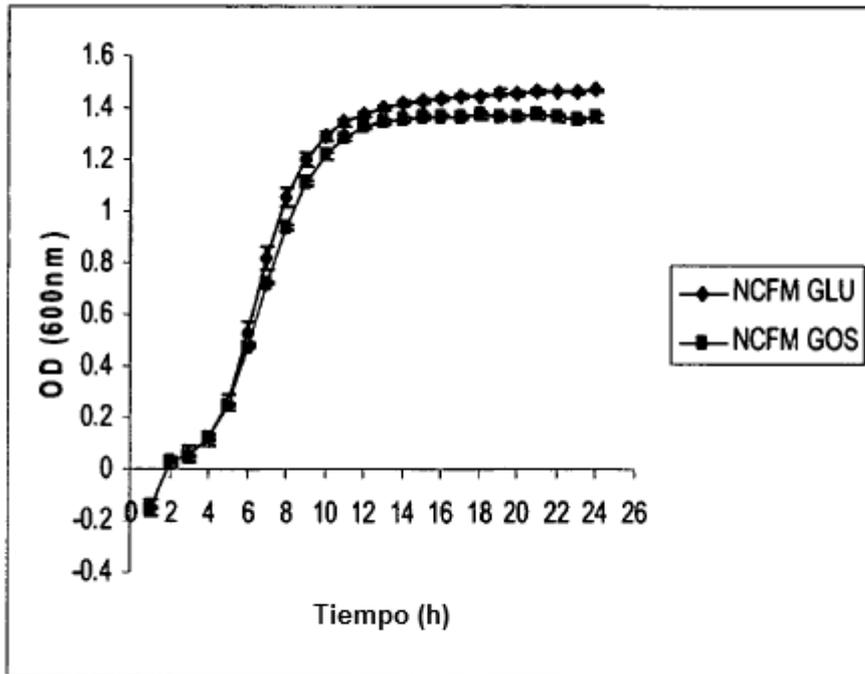
N° di analisi: ____/09

Note: carboidrati

Strumento : LC 1
 Area onna : Transgenomic ICE SEP ION 300
 Eluente : H2SO4 0,015N
 Flusso : 0,4ml/min
 Tcolonna : 40°C
 Detector : RI SERIE 200

Pico #	Tiempo [min]	Nombre del componente	Conc. %	Area [A·s]	Factor de respuesta	Cantidad norm. %	Área Norm. [%]
1	9.375	6OS1	1,601037	314941	9,0834e-06	5,3	2,2
2	9.708	6OS2	6,693966	1316773	9,0834e-06	22,3	9,4
3	10.245	6OS3	19,613919	3898262	9,0834e-06	65,3	27,4
4	11.095	6OS4	0,000229	7886229	1,5932e-12	0,0	56,1
5	12.150		4,136e-94	89574	1,000e+100	1e-93	0,6
6	12.599	Lattosio	1,431672	281625	9,0834e-06	4,8	2,0
7	13.200	6OS6	0,000229	191882	3,8764e-10	0,0	1,4
8	16.161	Galattosio	0,699751	129716	8,6091e-06	2,3	0,9
			30,036802	14069002		100,0	100,0

Figura 12



LACTOBACILLUS acidophilus NCFM en GOS1 (95%) o Glucosa

Figura 13 A
Pre-purificación

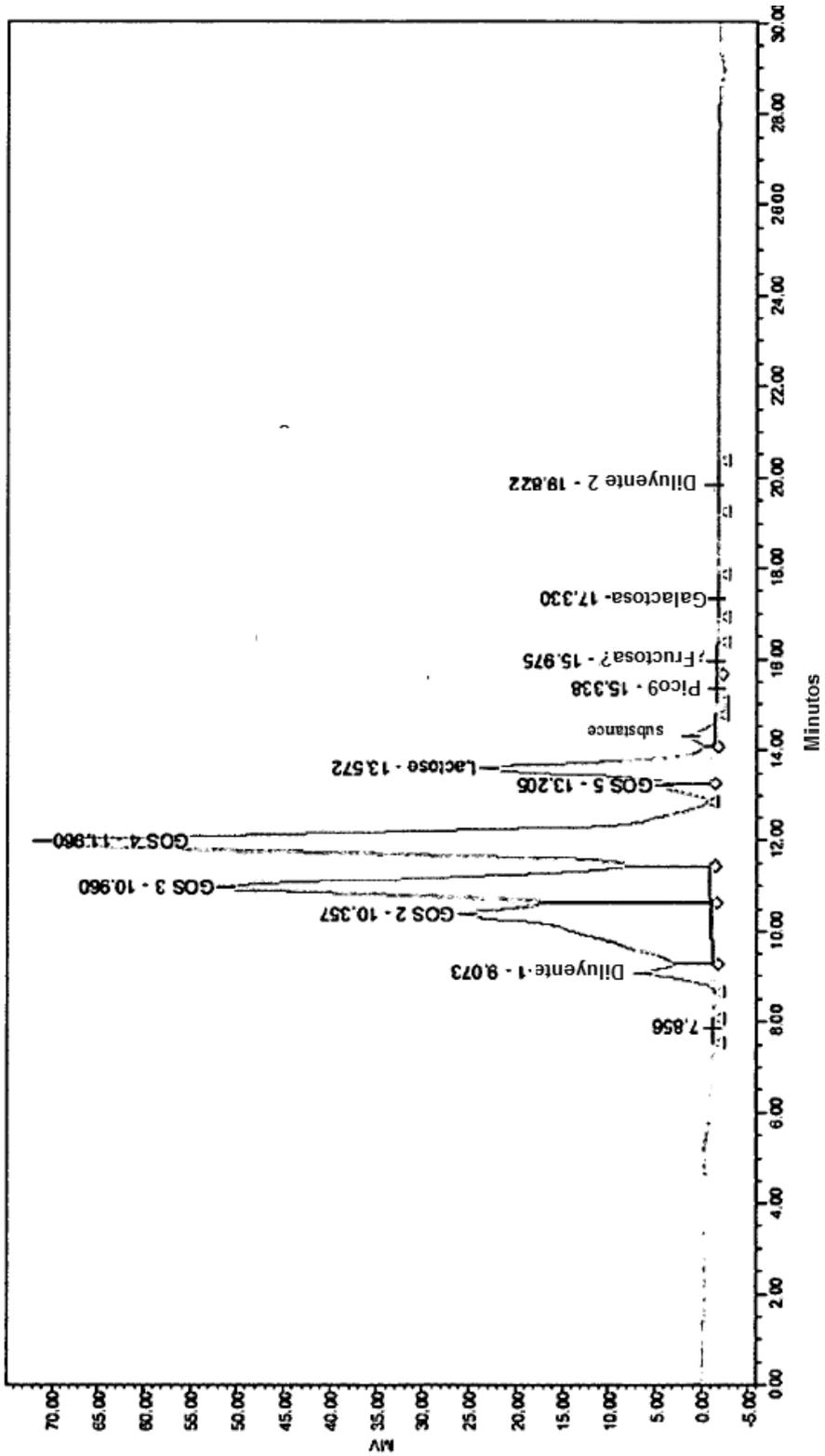


Figura 13 B
Pos-purificación

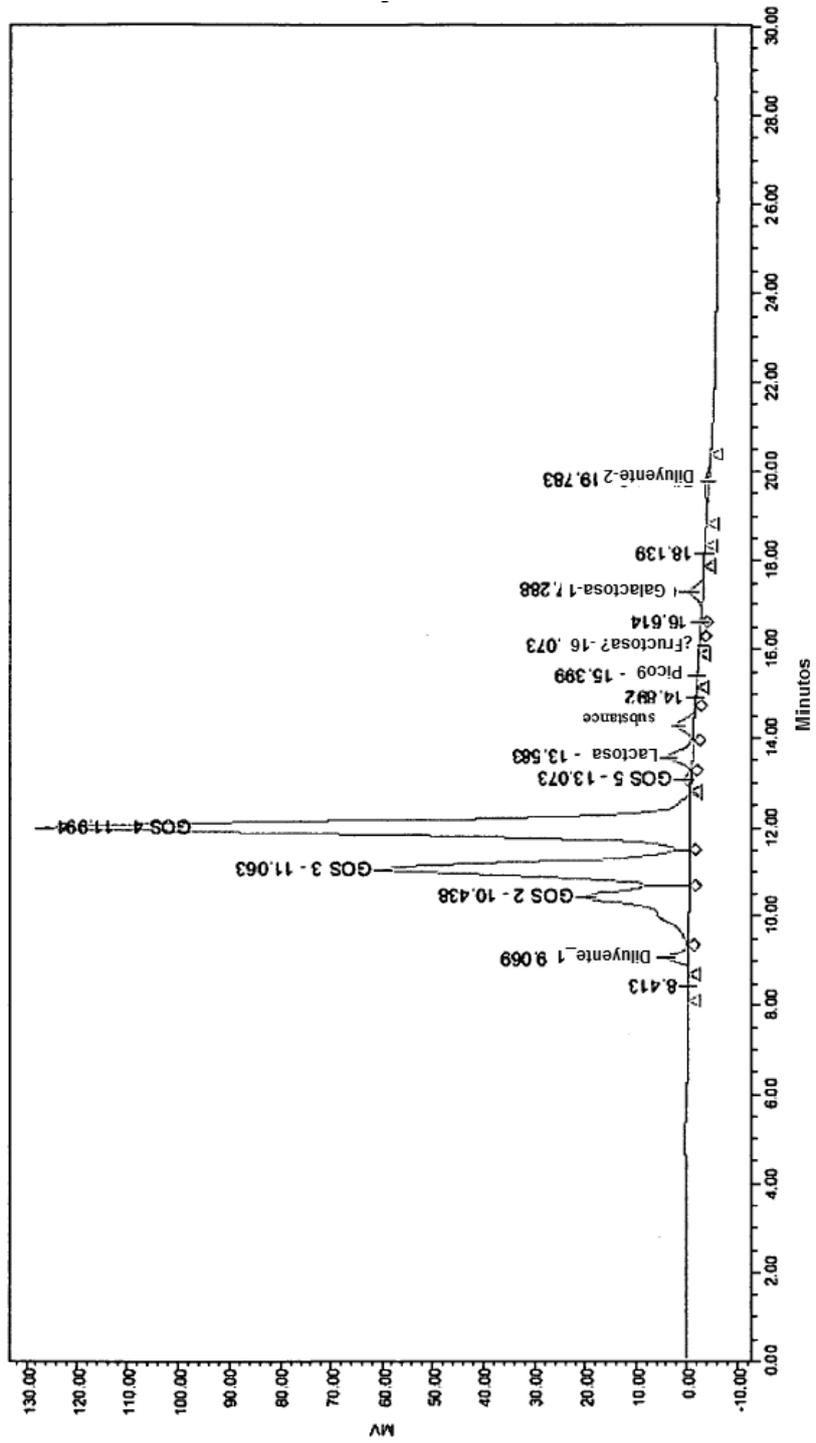


Figura 14

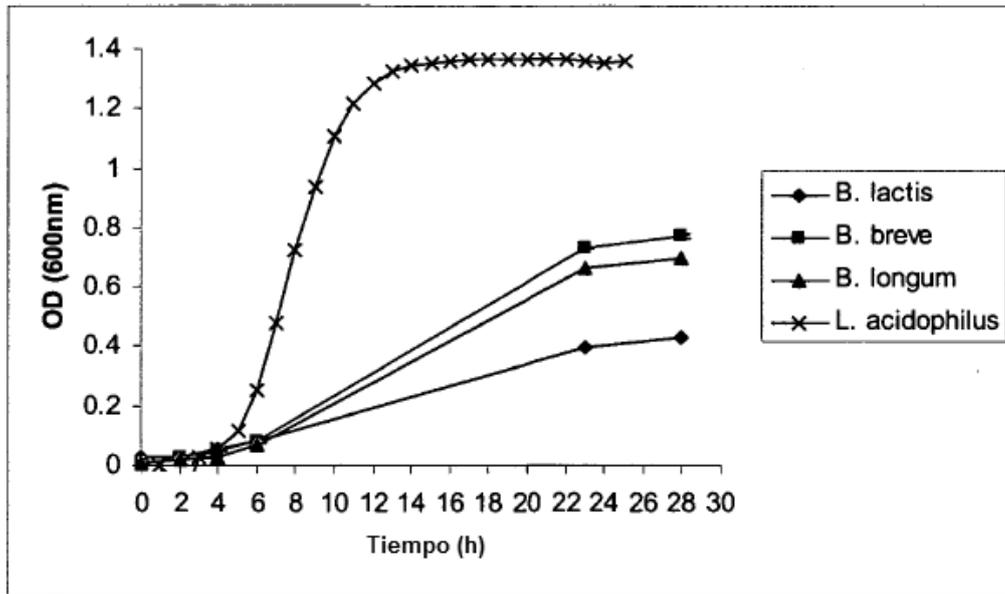


Figura 16

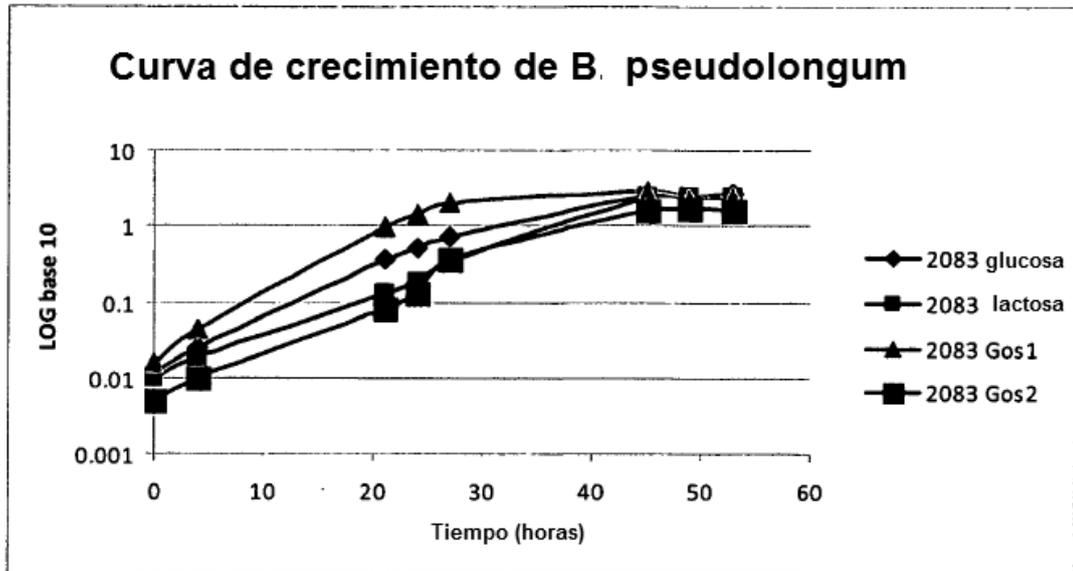


Figura 17

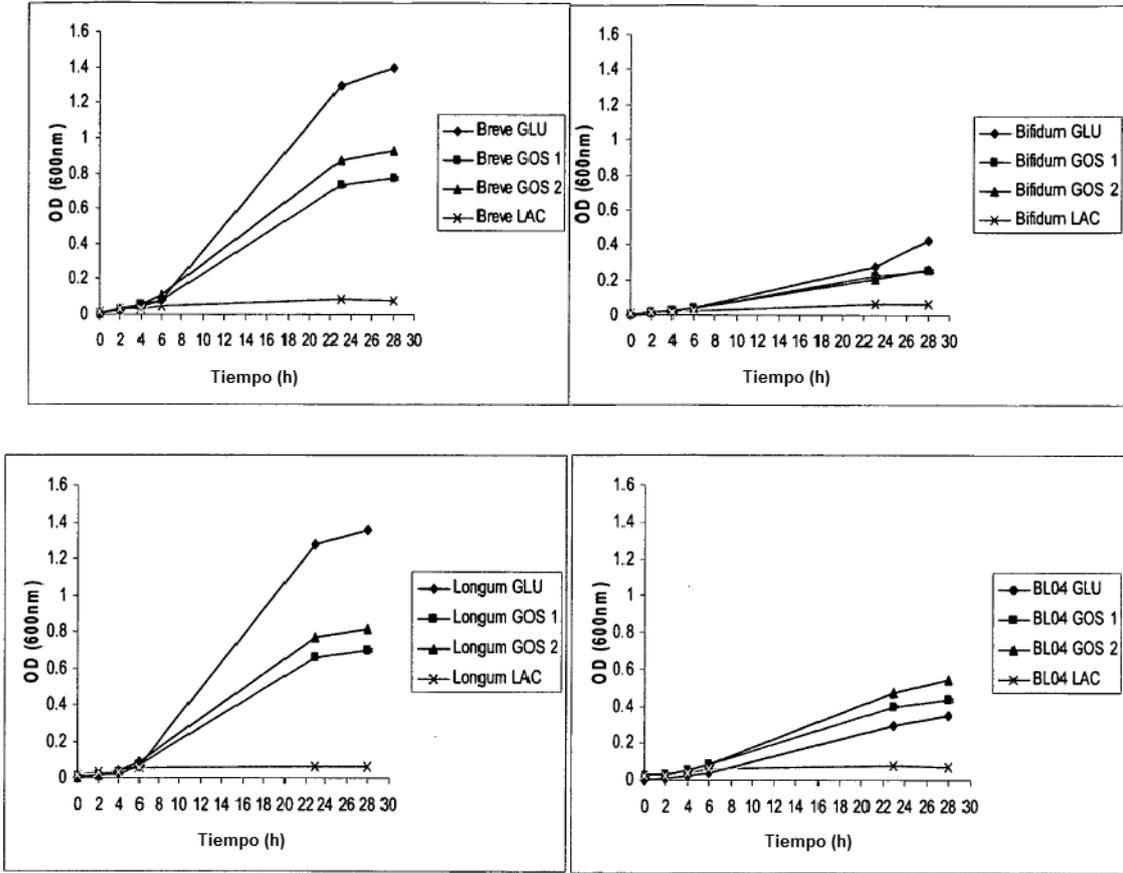


Figura 18

