

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 177**

51 Int. Cl.:

<b>A23L 33/18</b>	(2006.01)
<b>A23L 33/175</b>	(2006.01)
<b>A23L 33/21</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/202</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/702</b>	(2006.01)
<b>A61P 37/08</b>	(2006.01)
<b>A23L 33/12</b>	(2006.01)
<b>A23L 33/10</b>	(2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2007 PCT/NL2007/050393**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2008 WO08016306**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2007 E 07808526 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2061346**

54 Título: **Composición alimentaria para disminuir la sensibilidad a un alérgeno**

30 Prioridad:

**04.08.2006 US 821461 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.03.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAGEMAN, ROBERT, JOHAN, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 605 177 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composición alimentaria para disminuir la sensibilidad a un alérgeno

5 La presente invención se refiere a un producto alimenticio que es fácilmente digerible, a un producto alimenticio no alergénico, un método para preparar dicho producto, a un método para tratar a una persona alérgica, un método para diagnosticar una alergia alimentaria en una persona alérgica y a una composición apropiada como ingrediente para un producto alimenticio de acuerdo con la invención.

10 La alergia a los alimentos es un problema común y creciente. Puede manifestarse temprano en la vida, Infantes, en particular, aquellos que tienen una constitución llamada atópica, pueden desarrollar una reacción alérgica a diversas proteínas, como las que provienen de la leche de vaca, la soja, el huevo, el cacahuete o el trigo (gluten). Por lo general, estas alergias desaparecen después de varios meses a años. Más tarde en la vida pueden desarrollarse nuevas alergias, como las de los ácaros del polvo, el polen u otras proteínas de las flores o constituyentes de la fruta.

15 Las personas que sufren de una alergia pueden tener dificultades para digerir o metabolizar algunos componentes de los alimentos, lo que puede conducir efectos secundarios no deseados e intolerancia a tal componente. La intolerancia a la lactosa es un ejemplo comúnmente conocido de la misma, que por esa razón se excluye a menudo de fórmulas nutricionales hipoalérgicas.

Las personas alérgicas pueden desarrollar problemas gastrointestinales si tal componente está presente en su dieta, lo que puede agravar aún más la condición de la persona.

20 En personas alérgicas una reacción sistémica fuerte por lo general se desarrolla después de la exposición al alérgeno. PAG 1 LIN 26 Se cree que estas reacciones están mediadas por la interacción de alérgenos con células de tipo Langerhans o células dendríticas, células T reguladoras y con receptores de tipo Toll (TLR), por ejemplo, el TLR-4 en células del tejido linfático asociado con el intestino (GALT). A través de la activación de una variedad de linfocitos, células eosinofílicas, mastocitos y células basófilas, una liberación específica de inmunoglobulinas (Ig), proteasas, histamina y citoquinas, prostaglandinas (PG), leucotrienos, ácidos hidroxi eicosatetraenóicos, interleucinas (IL) y

25 otros compuestos de señalización se genera una respuesta al alérgeno. Se contempla que en particular la liberación de IgE por las células B desempeña un papel importante. La constitución de una persona para desarrollar una reacción alérgica parece estar relacionada con el número de células T auxiliares de tipo 1 y 2 y la cantidad de células T reguladoras. En particular, una relación baja del número de Th1 con respecto a las células Th2 y un valor anormal en la GALT de la relación entre el número de Th2 y el de las células reguladoras se piensa que refleja un mayor riesgo de desarrollar una reacción alérgica. Por lo general, en infantes sanos no alérgicos, dicha relación es relativamente baja brevemente después del nacimiento, y aumenta rápidamente en las primeras semanas después.

30 Los síntomas que se pueden observar como resultado de una reacción alérgica incluyen una reacción de la piel (irritación, inflamación local), una reacción del tejido que genera moco, como el de la nariz, la boca, el epitelio intestinal, el pulmón y la garganta (rinitis alérgica, irritación, estornudos, hinchazón), de los ojos (lágrimas), del sistema respiratorio (asma, obstrucción ventilatoria), del tracto gastrointestinal (diarrea, respuesta inflamatoria local o sobre distancias más largas del intestino), una reacción sistémica (como por ejemplo se manifiesta en niveles plasmáticos aumentados de histamina y niveles inferiores del interferón gamma) y problemas de comportamiento (irritabilidad, períodos de llanto en bebés).

35 Una reacción atópica de la piel de los infantes pequeños también con frecuencia conduce a una respuesta inflamatoria en la parte baja del niño (erupción del pañal). La inflamación también puede desarrollarse en adultos alérgicos, por ejemplo, si rascan las áreas de picazón demasiadas veces.

Las reacciones alérgicas pueden causar dolor, sensación de picazón y una disminución en el rendimiento y la condición corporal. En las personas que sufren de asma alérgica o bronquitis alérgica se produce una falta de aire. Además, puede obstaculizar el patrón de sueño o prevenir un funcionamiento normal en la vida. Puede incluso causar problemas que tienen un impacto clínico severo tal como causar un choque, en particular un choque anafiláctico.

40 También puede ocurrir un choque anafiláctico u otra forma de reacción anafiláctica cuando se aplican fármacos insuficientemente puros en el tratamiento de una persona que tiene una constitución atópica o alérgica y, en particular, cuando el fármaco se administra por vía parenteral. Ejemplos de tales fármacos que se sabe están en riesgo de contaminación con trazas de alérgenos son antibióticos, anestésicos locales, codeína, fármacos preparados a partir de animales o usando proteínas exógenas como enzimas tales como insulina, hormona adrenocorticotrópica, enzimas como tales, agentes de diagnóstico como medios de contraste para MRI o rayos X, vacunas, antitoxinas, gammaglobulina, interferones, etc. Tal choque anafiláctico puede ocurrir además cuando una persona, que está en riesgo de desarrollar tal reacción alérgica, se expone a un veneno de plantas o animales, por ejemplo, el de insectos, tales como abejas, avispas o avispones.

5 El diagnóstico de la alergia alimentaria es una tarea engorrosa, especialmente en infantes pequeños. Debido a que las pruebas clásicas de la piel alérgica se consideran bastante agresivas para los bebés, otros métodos se aplican con frecuencia, tales como ensayo y error de experimentación, utilizando ingredientes convencionales de la dieta, o el uso de alimentos sintéticos menos alérgicos (alimentos hipoalérgicos). La posible ocurrencia de reacciones retardadas dificulta la interpretación de los resultados. Además, los alimentos hipoalérgicos pueden causar una reacción alérgica. La legislación alimentaria define los criterios a los que debe cumplir una fórmula hipoalérgica. En este caso, un alimento se considera hipoalérgico si su alergenidad es al menos 1000 veces menor en un ensayo de estimulación en cobayas que el material original del que se han preparado los ingredientes.

10 Un ejemplo de dicho producto alimenticio hipoalérgico es Neocate. Comprende aminoácidos (*inter alia* triptófano, treonina, arginina y metionina). El producto no comprende fibras, ni ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (abreviado como LCP).

15 El uso de fórmulas de leche de vaca extensamente hidrolizada y de fórmulas basadas en aminoácidos, tales como Neocate, en infantes con alergia severa o intolerancia a la leche de vaca es reportado en Niggemann et al., *Pediatr. Allergy Immunol.* 2001; 12: 78-82. La estimulación de la integridad de la barrera intestinal en mamíferos mediante la administración de composiciones que comprenden ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido araquidónico (ARA) y al menos dos oligosacáridos distintos se describen en WO 2005/122790.

20 Existe una necesidad de un producto alimenticio que no sea alergénico, en particular un alimento para infantes, en particular un alimento para infantes que tengan una constitución atópica.

25 Sería deseable proporcionar un producto alimenticio no alergénico que proporcione alimentación satisfactoria al sujeto, satisfaciendo todas las demandas nutricionales de dicho sujeto, y qué producto es apetecible, y/o conveniente de usar.

Además, sería deseable proporcionar un alimento que sea apropiado para su uso en un método de diagnóstico para determinar una alergia.

30 También sería deseable proporcionar un producto alimenticio que sea capaz de mejorar una respuesta alérgica de un sujeto que esté expuesto a (pequeñas cantidades de alérgenos), por ejemplo, cuando se alimenta con un producto alimenticio que comprende pequeñas cantidades de alérgenos o cuando se expone a fármacos que pueden incluir trazas de alérgenos.

35 En el tracto gastrointestinal de grupos específicos de infantes prevalecen varias condiciones que aumentan la sensibilidad a los alérgenos y favorecen la intolerancia a los componentes de los alimentos. Por ejemplo, los infantes de edad gestacional joven sufren frecuentemente de una capacidad subdesarrollada para digerir los componentes de los alimentos y liberan cantidades anormales de hormonas gastrointestinales y enzimas. Esto afecta la función inmune, y en particular la reacción a alérgenos potenciales. Los pacientes celíacos padecen una incapacidad para digerir completamente las proteínas y péptidos del gluten. Las personas que sufren de síndrome de intestino corto y diarrea experimentan un aumento de los tiempos de tránsito, que no permiten una buena digestión y absorción de los componentes digestivos. Las personas que sufren de inflamación de las células epiteliales en el tracto gastrointestinal, tales como las que sufren de enfermedad de Crohn y otras enfermedades inflamatorias intestinales, y las personas que experimentan el uso a largo plazo de drogas como los antiinflamatorios no esteroideos, experimentan una disminución de la capacidad de digestión y absorción de los componentes alimentarios.

40 También los pacientes, en particular infantes, que están expuestos al tratamiento de grupos específicos de medicamentos, tales como antibióticos o quimioterapéuticos, desarrollan una sensibilidad aumentada para generar una reacción alérgica a la exposición a un alérgeno potencial. Los pacientes que sufren de fibrosis quística también muestran niveles aumentados de péptidos más grandes a lo largo de una larga distancia en el intestino, un patrón de desviación de la liberación de hormonas y enzimas que se generan por el tracto gastrointestinal y un mayor riesgo de desarrollar alergia.

45 A pesar de los grandes esfuerzos para alimentar adecuadamente a estos grupos específicos de sujetos, especialmente a los niños, muchos de ellos se vuelven desnutridos. El estado enfermo de estos grupos específicos también obliga a tomar todas las precauciones posibles para evitar el desarrollo de una reacción alérgica al producto alimenticio que se administra.

50 Por lo tanto, existe la necesidad de un producto alimenticio que alimente adecuadamente grupos específicos de personas desnutridas o enfermas y que al mismo tiempo impida el desarrollo en estos pacientes de una reacción alérgica después de la exposición a alérgenos potenciales.

Es un objeto de la invención proporcionar un nuevo producto alimenticio, en particular un producto alimenticio no alérgico que satisface una o más de las necesidades, deseos y/o efectos identificados en la presente memoria descriptiva y/o en las reivindicaciones.

Ahora ha sido posible satisfacer tal objetivo proporcionando un producto alimenticio que tiene una fracción de aminoácidos específica, una fracción lipídica específica y opcionalmente una fracción específica de carbohidrato.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un producto alimenticio para uso en la disminución de la sensibilidad de un sujeto a un alérgeno, comprendiendo el uso la administración enteral del producto alimenticio al sujeto, comprendiendo el producto alimenticio

- una fracción de aminoácidos que comprende al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en aminoácidos libres, incluyendo sales de los mismos, y péptidos que tienen un grado de polimerización de 7 o menos;

- una fracción lipídica que comprende al menos un lípido seleccionado del grupo que consiste en ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexaenoico (DHA); y opcionalmente

- una fracción de carbohidrato no digerible que comprende al menos 80 % en peso, basado en el peso de la fracción de carbohidratos, de oligosacáridos que tienen un grado de polimerización en el intervalo de 3-20, teniendo la composición un contenido de material peptídico (aminoácidos y péptidos, incluidos proteínas) que tiene un peso molecular de 1000 Dalton o más o menos de 0.01% en peso, basado en el peso en seco, preferiblemente menos de 0.001% en peso, más preferiblemente menos de 0.0001% en peso y más preferiblemente menos de 0.00001% en peso, o incluso por debajo del nivel de detección, o totalmente ausente.

Dicho producto alimenticio es básicamente no alergénico.

El término "no alergénico" se define en este documento como teniendo un contenido de material peptídico que tiene un peso molecular de 1000 Dalton o más de menos de 0.01% en peso, en particular de menos de 0.001% en peso, más en particular menos de 0.0001%, e incluso más en particular menos de 0.00001% en peso, o incluso por debajo del nivel de detección, o totalmente ausente.

Un producto líquido "listo para usar" puede prepararse adecuadamente a partir de, por ejemplo, 25 g de producto sólido de la invención por cada 100 mL de un líquido apropiado, tal como agua, aunque en la práctica puede usarse una relación de sólido a líquido diferente. Cuando se hace referencia en este documento a una concentración de un componente de un producto en términos de peso por unidad de volumen o moles por unidad de volumen, generalmente se entiende la concentración en un producto líquido "listo para usar" de la invención. Por lo general, dicha concentración mencionada se basa en la concentración de un producto que tiene un peso en seco de 25 g/100 mL. Así, en general, las concentraciones basadas en el peso en seco son cuatro veces la concentración en peso mencionada por 100 mL, a menos que se especifique lo contrario.

Preferiblemente, el producto alimenticio no alergénico de la invención tiene un contenido de epítipo de células T de menos del 0.01% en peso, basado en el peso en seco, más preferiblemente de menos del 0.001% en peso.

El peso molecular del material peptídico se puede leer de la etiqueta de un ingrediente alimentario disponible comercialmente, si la legislación local obliga a la revelación explícita de la naturaleza detallada de los ingredientes o preferiblemente se determina por aislamiento del material peptídico y análisis subsiguientes de su tamaño molecular. El aislamiento puede hacerse por purificación y separación de los otros constituyentes que están presentes en el producto nutricional, basándose en métodos conocidos en la técnica tales como extracción, filtración y cromatografía. La cuantificación es posible por separación, por técnicas cromatográficas o electroforéticas y análisis posterior, por ejemplo, por métodos espectroscópicos.

El carácter no alergénico del producto alimenticio de la invención permite también el uso de los alimentos como alimento (completo) para los seres humanos alérgicos, en particular los infantes (de 7 años o menos) o incluso los bebés.

El producto alimenticio también es apropiado para su uso como alimento para un ser humano, incluyendo infantes, en particular bebés, durante un período en donde el sujeto es sometido a una prueba de alergia. Es ventajoso que el producto alimenticio de la invención pueda utilizarse sin riesgo sustancial de interferir con dicho ensayo, ya que puede usarse sin un riesgo sustancial para dar una reacción alérgica debido a un componente en el producto alimenticio.

Los inventores contemplan además que el producto alimenticio de la invención puede reducir realmente una reacción alérgica a alérgenos que no están presentes en el alimento. Sin estar limitado por la teoría, se plantea la hipótesis de que el producto alimenticio puede tener un efecto positivo sobre la relación Th1/Th2 y la cantidad de IgE que se libera después de la exposición a una cantidad de un alérgeno específico, debido a la presencia del lípido específico no alérgico (AA y/o DHA) y opcionalmente la fracción específica de carbohidrato no alérgico no digerible.

Por lo general, la fracción de aminoácidos, la fracción de lípidos y la fracción de carbohidratos están presentes en una cantidad tal que la fracción de aminoácidos proporciona aproximadamente 8 a aproximadamente 15.7% en energía, la fracción lipídica proporciona aproximadamente 38 a aproximadamente 52% en energía y el carbohidrato proporciona aproximadamente 38 a aproximadamente 47% de energía. Estas cantidades se basan en las siguientes contribuciones energéticas: 16.8 kJ/g para proteínas, péptidos, aminoácidos, ácidos orgánicos y carbohidratos digeribles y 37.8 kJ por

g de lípido. No se aplica energía a otros componentes tales como fibras (carbohidratos no digeribles), minerales, vitaminas y nucleótidos o equivalentes de los mismos.

5 La densidad energética de los productos alimenticios listos para usar de acuerdo con la invención está entre aproximadamente 2.52 a aproximadamente 3.24 y preferiblemente entre aproximadamente 2.6 y aproximadamente 3.1 kiloJulios por mililitro (o entre aproximadamente 10.04 y aproximadamente 12.96 kiloJulios por 100 g de peso seco respectivamente entre aproximadamente 10.4 y aproximadamente 12.4 kiloJulios por 100 g de peso en seco), en particular para hacer que sea especialmente apropiado para la administración a un lactante alérgico.

10 La fracción de aminoácidos es el total de aminoácidos en forma libre (incluyendo sales y ésteres de los mismos), y aminoácidos presentes en forma de péptidos (incluyendo proteínas, glicoproteínas y lipoproteínas). Proporciona una fuente de aminoácidos a partir de la cual el cuerpo puede sintetizar proteínas y otros péptidos. Normalmente, la cantidad de péptidos (incluidas las proteínas) que tienen un grado de polimerización (DP) de 8 o más es menor que 0.01% en peso, basado en el peso seco total del producto. En vista del carácter no alérgico del producto, se prefiere que la cantidad de péptidos que tengan un DP de 8 o más sea menor de 0.001% en peso.

15 Preferiblemente está presente la arginina. Los mejores resultados se obtienen usando una fracción de aminoácidos, que contiene aproximadamente 1.0 a aproximadamente 7.1 gramos de arginina por 100 gramos de aminoácidos. Sin embargo, preferiblemente el contenido de arginina es relativamente bajo, en particular en el intervalo de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 6.9 gramos o incluso mejor de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 6.0 gramos de arginina por 100 g de la fracción de aminoácidos, con el fin de mejorar una reacción alérgica.

20 Preferiblemente, la treonina está presente, porque la treonina puede aumentar la producción de mucina en el intestino, lo que disminuye la exposición a los alérgenos de las células epiteliales, permite una mejor digestión de alérgenos alimentarios y aumenta la eliminación de alérgenos. La treonina se considera en particular eficaz con respecto a una reacción relativamente lenta a los alérgenos alimentarios, que se han consumido. El contenido de treonina puede ser de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 13, pero está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 11 gramos de treonina por 100 g de la fracción de aminoácidos.

25 Preferiblemente, el triptófano está presente, ya que puede aumentar la relación Th1/Th2, o puede disminuir la relación Th2/células T reguladoras, lo que disminuye la reacción a un alérgeno potencial. Puede ser eficaz con respecto a la reacción inmediata o retardada después de la exposición o a ambos tipos de reacciones. El contenido de triptófano está en el intervalo de aproximadamente 2.0 a aproximadamente 7.0, pero preferiblemente de aproximadamente 2.2 a aproximadamente 6.0 gramos de triptófano por 100 g de la fracción de aminoácidos.

30 Preferiblemente se incluyen asparagina y/o ácido aspártico para soportar el sistema inmune, en una concentración de aproximadamente 6.4 a aproximadamente 15, preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 13, más preferiblemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 12 gramos de equivalentes de ácido aspártico (la suma de asparagina y ácido aspártico) por 100 gramos de aminoácidos.

La fracción de aminoácidos comprende preferiblemente todos los aminoácidos esenciales.

35 Un producto alimenticio destinado a pacientes con PKU está por lo general libre de fenilalanina.

40 La fracción lipídica es el total de lípidos en el producto. En particular, la fracción lipídica puede comprender al menos un lípido, en particular al menos dos lípidos, más en particular al menos tres lípidos, seleccionados del grupo constituido por triglicéridos, diacilglicéridos, monoacilglicéridos, fosfolípidos, lisofosfolípidos, ceramidas, esfingosinas, gangliósidos, globosidos, sulfatidos, ésteres de esteroides, ácidos grasos libres, sales de ácidos grasos libres y ésteres de ácidos grasos libres. Preferiblemente, al menos el 80% en peso de la fracción lipídica está formado por uno o, preferiblemente, por lo menos dos o por lo menos tres lípidos de este grupo.

45 Como se ha indicado anteriormente, la fracción lipídica comprende al menos un lípido seleccionado entre ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexanoico (DHA). AA y/o DHA pueden estar presentes como un ácido graso libre, como una sal del ácido graso libre, como un éster del ácido graso libre (por ejemplo, como un éster de glicérido), como una amida, o en otra forma aceptable para su uso en un producto alimenticio.

Los inventores se han dado cuenta de que un aspecto beneficioso de la presencia de AA es su papel en la producción de prostaglandinas en el cuerpo, en particular de PgE2. Los inventores contemplan que esta producción es beneficiosa para el sujeto alimentado con el producto, aunque las prostaglandinas se consideran comúnmente que aumentan la respuesta alérgica.

50 Los inventores han llegado a la conclusión de que el DHA puede contribuir a una reducción de una reacción inflamatoria como resultado de una respuesta alérgica, en particular una reacción inflamatoria local que es una complicación secundaria, por ejemplo, como resultado de rascarse demasiado o como una reacción resultado de la diarrea.

Se contempla además que el DHA dietético mejora la composición de la membrana de las células implicadas en la respuesta inmune. Esto conduce a patrones de reconocimiento más específicos de potenciales alérgenos y cambia las vías de señalización después de la activación de receptores, por ejemplo, de aquellas citoquinas que están implicadas en una reacción alérgica y por lo tanto cambia las reacciones a una exposición a un alérgeno potencial.

5 Se contempla además que la presencia de AA, DHA o ambos puede ser ventajosa en que éstos modifican la forma en que el sistema nervioso central y/o enteral reacciona a la presencia de material peptídico de origen externo. En particular, estos componentes pueden amortiguar la reacción del sistema nervioso enteral a la presencia de un potencial alérgeno alimentario en el tracto gastrointestinal y en particular la reacción a las células que presentan el antígeno. Se cree que esto puede ser el resultado de un efecto beneficioso sobre la estructura y el funcionamiento de las membranas del nervio y de las células dendríticas y otras que están implicadas con la reacción inmune.

10 Se contempla además que AA, DHA o ambos pueden contribuir a reducir o evitar sentimientos de depresión, los cuales pueden influir negativamente en una respuesta alérgica.

15 El contenido de AA es preferiblemente al menos 0.25 g/100 g de ácido graso (incluyendo ácido graso en una forma unida, tal como en un éster (incluyendo glicéridos), una amida o una sal). El contenido puede ser tan alto como aproximadamente 6 g/100 g de ácido graso, pero preferiblemente la concentración en la fracción lipídica está en el intervalo de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.8 g de ácido araquidónico por 100 g de ácidos grasos.

El contenido en DHA es preferiblemente al menos 0,15 g/100 g de ácido graso. El contenido puede ser tan alto como aproximadamente 1.5 g/100 g de ácido graso, pero preferiblemente la concentración está en el intervalo de aproximadamente 0.16 a aproximadamente 0.8 g de DHA por 100 g de ácidos grasos.

20 Preferiblemente, la relación de los pesos de AA a DHA es de aproximadamente 1-5: 1.

Preferiblemente se incluyen uno o más ácidos grasos n - 3. La presencia de la misma se considera ventajosa con el fin de prevenir o al menos reducir la acumulación de ácido docosatetraenoico en las membranas de las células, en particular las células nerviosas y/o las células de la retina. Además, los ejemplos preferidos de DHA de ácidos grasos n-3 incluyen ácido alfa-linolénico (ALA), ácido eicosopentaenoico (EPA) ácido docosapentaenoico (DPA3).

25 Para evitar la acumulación de ácido docosatetraenoico, la relación de ácido linoleico (LA) a la suma de DPA y DHA y EPA puede ser de aproximadamente 10-60: 1, pero es preferiblemente menor, en particular de aproximadamente 0-47: 1 o incluso mejor de 10- 40: 1.

30 La fracción lipídica preferentemente no comprende material peptídico tal como, por ejemplo, la parte proteínica de las lipoproteínas, que tiene un peso molecular de 1000 Dalton o más en una concentración de más del 0.01% en peso y preferiblemente comprende menos del 0.001% en peso de dicho material.

35 Los lípidos de acuerdo con la invención se pueden aislar a partir de material natural que comprende tal material peptidérgico, tal como tejido de origen animal, vegetal, fúngico o bacteriano. Ejemplos de lípidos de origen animal son leche, huevo o cerebro, o pescado. Los lípidos vegetales son en particular aquellos lípidos aislados de semillas o legumbres que comprenden más del 1% de DHA o AA. Un ejemplo de lípidos de origen fúngico son aquellos aceites que están aislados de especies de Mortierella o Pythium o de levaduras modificadas.

40 El material proteínico debe eliminarse mediante métodos específicos para la materia prima que se ha seleccionado. Se conocen en la técnica varios métodos generales de purificación de aceites crudos y lípidos, tales como tratamiento con ácido (que también elimina las resinas), blanqueo o tratamiento con absorbentes como silicatos, técnicas de filtración, cristalización o enfriamiento y métodos de desodorización. Estos pueden ser adecuados para la purificación de los lípidos de acuerdo con la invención.

45 Sin embargo, los lípidos de acuerdo con la invención pueden cumplir la especificación sólo modificando una o más de estas etapas de procedimiento o aplicando una o más etapas adicionales para eliminar o destruir material peptídico residual, que incluye las lipoproteínas y coadyuvantes de procesamiento como enzimas. Tal paso adicional puede ser por ejemplo la absorción a una columna cromatográfica o lecho de filtración adaptado a temperaturas elevadas (> 50°C).

Otro ejemplo de un método modificado es la aplicación de micro o ultrafiltración. Dicho método puede aplicarse con éxito una vez que se ha producido una prefiltración mediante filtración por métodos tradicionales (utilizando filtros de poros grandes o coadyuvantes de filtración) o por centrifugación. Los tamaños de poro adecuados para la microfiltración son inferiores a 5 micrómetros y preferiblemente el tamaño de poro del filtro final es 0.01-1 µm.

50 También se pueden añadir componentes a la fracción lipídica no pura antes de la filtración o absorción, que se unen al material peptídico para aumentar la absorción a las columnas. Este material también se puede añadir para aumentar las tasas de floculación de las proteínas durante la invernización o el enfriamiento o para aumentar la eficacia de filtración.

Tales componentes son preferiblemente materiales alimenticios tales como materiales anfóteros como colina, betaína, dimetilglicina, o uno o más minerales seleccionados del grupo de calcio y magnesio.

5 Las ceramidas, esfingosinas, sulfatidas, globosidos y otros lípidos glucosidados requieren métodos adaptados para aislar estos lípidos más polares del material peptídico. En particular, los métodos cromatográficos como los que aplican intercambio iónico, en particular el intercambio aniónico parecen ser útiles.

10 Materiales sintéticos como varios di o mono acilglicéridos y lisofosfolípidos se fabrican frecuentemente usando lipasas o fosfolipasas. La naturaleza de estas enzimas determina el paso modificado o adicional a aplicar. Por ejemplo, para la desnaturalización de las enzimas globulares se hace atractivo un tratamiento térmico antes de la precipitación y la filtración o centrifugación. La filtración puede ocurrir en una o más etapas. Preferiblemente, la filtración en bruto o centrifugación se combina con una etapa de microfiltración a temperatura elevada.

Las temperaturas de calentamiento adecuadas para desnaturalizar estas lipasas están por encima de 80°C y preferiblemente de aproximadamente 85°C a aproximadamente 110°C.

15 Se prefiere adaptar las fuentes de lípidos con el fin de cambiar la formación de micelas en el producto líquido y en el tracto digestivo, y así mejorar las características de la digestión. Esto se logra incluyendo cantidades relativamente bajas de triglicéridos en el producto. En las fórmulas infantiles convencionales, que se prescriben para infantes desnutridos o infantes que no pueden consumir volúmenes normales de fórmulas líquidas, los niveles de triglicéridos pueden llegar a niveles de hasta 7.0 g por 100 mL de fórmula lista para usar (o hasta 28.0% en peso seco). Se prefiere aplicar uno de los dos métodos siguientes para disminuir las cantidades de triglicéridos. El primer método implica una disminución a valores por debajo de 4.0 g/100 mL (o por debajo de 16.0% en peso de peso en seco), preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2.9 a aproximadamente 3.9 g/100 mL de fórmula lista para usar (o aproximadamente 11.6 a aproximadamente 15.6 % en peso seco). Lo más preferible, la cantidad de triglicéridos es de aproximadamente 3.0 a aproximadamente 3.7 gramos por 100 mL (o aproximadamente 12.0 a aproximadamente 14.8% en peso de peso en seco).

25 En el segundo método al menos una parte de los triglicéridos se sustituye por uno o más miembros del grupo de lípidos alternativos que consisten en mono- o diglicéridos, fosfolípidos, gangliósidos, lisofosfolípidos, ceramidas, esfingosinas, ceramidas modificadas (sulfatidas, etc.) y ésteres de colesterilo. Cuanto mayor es el contenido de lípidos en la fórmula, más triglicéridos deben ser reemplazados. Se encontró que cantidades de aproximadamente 3.4 gramos de triglicéridos pueden ser digeridos adecuadamente por la mayoría de los infantes, cuando la emulsión se hace apropiadamente y en particular da gotas que tienen un tamaño medio de partícula [dp (3.4)] de 5 micras o menos y preferiblemente de 0.1-3 micras para productos secos reconstituidos y 0.1-0.3 para productos líquidos listos para usar. Se prefiere reemplazar el resto de la fracción lipídica, siendo la diferencia entre la fracción lipídica total y 3.4 g de triglicéridos, con lípidos alternativos. En particular en productos nutricionales que tienen un contenido de triglicéridos de 2.9-3.9 g/100 mL de fórmula lista para usar, es especialmente ventajoso incluir aproximadamente 0.5 a aproximadamente 4% en peso, preferiblemente aproximadamente 0.7 a aproximadamente 3% en peso de la fracción lipídica como fosfolípidos e incluir aproximadamente 0.4 a 1.4% en peso de colesterol o equivalentes de los mismos, tales como ésteres de colesterilo. Los productos nutricionales que comprenden dichos lípidos alternativos forman emulsiones, que se digieren fácilmente. Se prevé que esto se deba en particular a una proteólisis mejorada por quimotripsina. Además, se concibe que los productos que resultan de la digestión difieren de los de las fórmulas convencionales, y el contenido del lumen de la parte superior del tracto gastrointestinal, en particular el yeyuno y el íleon, que sostienen tales productos, se presentan, por lo tanto, de manera diferente a las células dendríticas y las receptoras de tipo Toll en el tracto gastrointestinal y en particular Al TLR-4, que están presentes en el GALT.

45 Esta diferencia en la presentación también implicará bacterias, productos bacterianos y fragmentos de paredes celulares bacterianas. Cuando el lípido comprende más del 0.1% en peso de colesterol, o equivalentes de los mismos, resulta beneficioso incluir en la fórmula fragmentos de paredes celulares bacterianas, en particular de aquellas bacterias que son comensales en la parte superior del tracto digestivo, tales como Lactobacilli y Bifidobacteriae. Las cantidades ventajosas son 10 a la potencia de ocho a 10 a la potencia once bacterias, o aproximadamente 0.02-0.4 g de material rico en fragmentos por 100 mL de producto listo para usar (o basado en el peso en seco: 4 veces 10 a la potencia de 8 a 4 veces 10 a la potencia de once bacterias por 100 g de producto, o aproximadamente 0.08-1.6% en peso de material rico en fragmentos). Este último material puede contener nucleótidos.

50 La fracción de carbohidratos no digeribles es el total de carbohidratos no digeribles en el producto.

La no digestibilidad se puede determinar aplicando el método de Lee y col., J. Assoc Off Anal Chem, 75, 395-416, 1992. Si un carbohidrato es digerible durante un 50% o más, se considera que la masa total del carbohidrato es digerible.

55 Se conoce en la técnica que incluye carbohidratos no digeribles (fibra dietética) en producto alimenticio. En la técnica, generalmente se consideran deseables carbohidratos relativamente grandes (polisacáridos). Los inventores han llegado a la conclusión de que los carbohidratos no digeribles relativamente pequeños son sorprendentemente eficaces con respecto a la resolución de un problema subyacente a la invención, tal como la mejora de una reacción alérgica.

Se contempla que un oligosacárido no digerible que tenga un DP de hasta 20 en un producto de la invención tenga un efecto positivo sobre la relación Th1/Th2.

5 Además, los inventores se han dado cuenta de que la presencia de carbohidratos relativamente pequeños (DP hasta 20) es ventajosa con respecto a las propiedades texturales y / o de manipulación del alimento, en particular en el caso de que el alimento se consuma como un líquido. En solución, los oligosacáridos son usualmente esencialmente no viscosos o tienen sólo un efecto menor sobre la viscosidad. En particular, una solución de 2% en peso en agua da como resultado una viscosidad de 100 mPa. S o menos a una velocidad de cizalladura de 100 por segundo a una temperatura de 20°C. Por lo tanto, tales oligosacáridos pueden usarse en un producto para proporcionar un producto con una viscosidad de 100 mPa.s o menos, en particular de 50 mPa.s o menos, preferiblemente 20 mPa.s o menos. Se encuentra que es ventajoso con respecto a la facilidad de administración (por ejemplo, fácil de beber) y/o textura/sensación en la boca del producto.

10 Preferiblemente, el producto comprende al menos un oligosacárido seleccionado del grupo que consiste en galactooligosacáridos, fructo-oligosacáridos, xiloligosacáridos, mano-oligosacáridos, galacturónicos-oligosacáridos y arabino-oligosacáridos. Estos oligosacáridos se clasifican como pertenecientes a un grupo de monosacáridos (por ejemplo, galactosa-oligosacáridos), cuando más del 90% de los monosacáridos que resultan de la hidrólisis de ese oligosacárido pertenecen a ese tipo. En este documento se llaman unioligosacáridos. Los oligosacáridos de tipo mixto comprenden dos o más tipos de monosacáridos, en los que cada tipo contribuye con más del 10% del peso de dicho oligosacárido.

15 Más preferiblemente se incluyen dos o más unioligosacáridos que tienen diferentes patrones de fermentación en términos de generación de butirato, ácido propiónico, acetato y lactato, en términos de potencia de acidificación y en la formación de gases como hidrógeno o metano. Estos patrones de fermentación se determinan usando los microorganismos que son comensales en la primera parte del tracto gastrointestinal, es decir, en la boca, garganta, esófago, estómago, yeyuno y el primer 25% del íleon. Especialmente aquellos que ocurren en la boca y en el yeyuno/íleo parecen importantes para influir en la reacción a un alérgeno potencial.

20 En la práctica, parece que tres o más unioligosacáridos son más beneficiosos para generar cantidades suficientes de butirato y especialmente lactato en comparación con acetato y/o crecimiento de soporte de la variedad de estos comensales naturales. En particular, una mezcla de galactooligosacáridos, oligosacáridos de ácido urónico y xiloligosacáridos es beneficiosa, por ejemplo, una mezcla de galactooligosacáridos, hidrolizado de pectina y xiloligosacáridos en una proporción de 1: 0.2-5: 0.2-5.

25 Una desventaja de estas mezclas de uni-oligosacáridos es que cada uno de los ingredientes comprendería cantidades bajas de material peptidérgico, tales como enzimas y proteínas residuales que se originan a partir del material de partida tal como proteínas de leche.

30 Por lo tanto, con al menos resultados iguales, se pueden incluir oligosacáridos de tipo mixto alternativos, los cuales requieren sólo una etapa de purificación para eliminar el material peptidérgico potencialmente alérgico. En particular, los oligosacáridos de tipo mixto son adecuados cuando al menos dos monosacáridos están incluidos en una cantidad de más de 15, o incluso más preferiblemente más de 20% en peso.

35 Los oligosacáridos de tipo mixto pueden sintetizarse haciendo reaccionar monosacáridos seleccionados entre sí para obtener oligosacáridos con la longitud de cadena o estructura química como se desee, o pueden obtenerse por hidrólisis de polisacáridos de tipo mixto. Estos polisacáridos son preferentemente de origen natural. También se pueden obtener oligosacáridos de tipo mixto adecuados por hidrólisis de mezclas de polisacáridos en pequeños oligosacáridos, que se unen posteriormente entre sí. Ejemplos de polisacáridos adecuados son las mezclas de celulosa, hemicelulosa y pectina y similares, como las que se producen en la fibra de guisante o en diversos salvados (arroz, maíz, cebada) o fibra de remolacha. También pueden prepararse mezclas artificiales de polisacáridos mezclando cantidades seleccionadas de polisacáridos adecuados tales como hemicelulosa, celulosa, beta-glucanos, polisacáridos de algas, fructanos, gomas (como guar o algarroba o goma de acacia) y mucilagos. Después de hidrólisis y creación de los mono y oligosacáridos como se desee, la reacción se detiene y los productos de reacción se aíslan y usan, o se someten a una nueva etapa enzimática en la que los mono u oligosacáridos individuales se unen entre sí para producir nuevos oligosacáridos mixtos. Ejemplos de enzimas adecuadas para sintetizar tales oligosacáridos mixtos incluyen sintasas o ligasas u otras enzimas adecuadas conocidas en la técnica, por ejemplo, las de origen microbiano o de origen de levadura.

40 Tales oligosacáridos de tipo mixto también pueden aislarse de la división de oligosacáridos de la materia proteica.

Después de la preparación de los oligosacáridos de tipo mixto se someten preferiblemente a un método de purificación adicional para eliminar el material peptidérgico.

45 La suspensión acuosa se somete por tanto a cromatografía o técnicas de absorción, preferiblemente después de calentar a pH apropiado y filtración o centrifugación. Un ejemplo de un carbón activado de material de absorción apropiado.

- 5 Ejemplos de oligosacáridos mixtos adecuados incluyen arabinosilanos, glucomananos y galactomananos. Especialmente aquellos que comprenden más del 1,5% en peso de un monosacárido, que difiere de los dos monosacáridos principales, por ejemplo, un oligosacárido de arabinosilano, que comprende más del 5% en peso de glucurónidos, serían adecuados para los fines de la invención. En particular, es ventajoso incluir oligosacáridos, que comprenden como un tercer componente ácido siálico y/o glucosamina. En particular, se prefieren los oligosacáridos de tipo mixto que comprenden más del 3% en peso de ácido siálico.
- 10 Si está presente, se prefiere que la cantidad de carbohidratos no digeribles esté en el intervalo de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 3 g de carbohidrato no digerible por 100 kcal proporcionada por el producto. En un producto muy preferido, el contenido es de al menos 0.6 g/100 kcal. Se prefiere mucho que el contenido sea de 2.0 g/100 kcal o menos.
- Si está presente, se prefiere que al menos 60% en peso de los carbohidratos no digeribles estén formados por carbohidratos no digeribles que tengan un grado de polimerización en el intervalo de 2 - 10. Tales hidratos de carbono son particularmente ventajosos con respecto a su carácter no viscoso, cuando se disuelven en un líquido acuoso.
- 15 Si están presentes, los carbohidratos no digeribles comprenden preferiblemente al menos dos unidades de monosacárido diferentes seleccionadas del grupo que consiste en galactosa, fructosa, ácidos urónicos, xilosa, arabinosa.
- 20 Habitualmente, un producto alimenticio comprende una fracción de carbohidrato digerible. La fracción de carbohidratos digestibles puede comprender uno o más carbohidratos digeribles que son conocidos en la técnica como adecuados para uso en productos alimenticios, por ejemplo, seleccionados entre polisacáridos digeribles (por ejemplo, almidón), monosacáridos digeribles (por ejemplo, glucosa, fructosa) y disacáridos digeribles (por ejemplo, sacarosa). Aunque las fórmulas tradicionales excluyen la lactosa en fórmulas hipoalérgicas y de fácil digestión, y ya se puede obtener un efecto positivo significativo aplicando las medidas indicadas anteriormente, Se prefiere incluir una pequeña cantidad de lactosa para promover el crecimiento bacteriano en la parte superior del tracto gastrointestinal, en particular la de los comensales. En particular, la cantidad es de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 1.6 g, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 g por 100 mL de producto listo para usar (líquido) (o aproximadamente 0.2 a aproximadamente 6.4 g, preferiblemente de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 4 g por 100 g de peso en seco.)
- 25
- 30 Habitualmente, un producto alimenticio de la invención comprende una fracción mineral. Preferiblemente, está presente al menos uno de hierro y cobre. La presencia de un mineral puede tener un efecto positivo sobre la respuesta alérgica o contribuir a mejorar o evitar la aparición de un síntoma del mismo. Por ejemplo, se contempla que Cu puede estimular la actividad de una enzima capaz de neutralizar radicales que causa un aumento de una reacción inflamatoria.
- En una realización, el hierro y/o cobre están presentes en forma de una sal encapsulada. Una sal encapsulada puede añadirse adecuadamente a un producto en polvo (secado por pulverización) de la invención antes del envasado, o antes de disolver el producto en polvo, antes de su uso.
- 35 Uno o más minerales pueden estar presentes, en particular uno o más minerales seleccionados del grupo que consiste en sodio, potasio, cloruro, calcio, fósforo (como fosfato), magnesio, cinc, manganeso, yodo, molibdeno, selenio y cromo.
- 40 La capacidad reguladora del producto requiere consideración cuidadosa en tales productos alimenticios hipo y no alérgicos, especialmente para pacientes que sufren desnutrición y/o procesos de digestión subóptimos. En particular, es importante hacerlo lo más bajo posible. Esto se consigue seleccionando un contenido de fósforo de aproximadamente 20 a aproximadamente 36 mg por 100 mL de producto listo para usar (aproximadamente 80 a aproximadamente 104 mg/100 g de peso en seco) y preferiblemente de aproximadamente 22 a aproximadamente 33 mg por 100 mL de listo Para usar un producto (líquido) y/o para seleccionar un nivel de calcio de aproximadamente 30 a aproximadamente 54 mg de calcio por 100 mL de producto (líquido) (aproximadamente 120 a aproximadamente 216 mg por 100 g de peso seco) y preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mg de calcio por 100 mL de producto (líquido).
- 45 La capacidad reguladora se determina adicionalmente por la cantidad de ácidos orgánicos en el producto. En vista de ello, la cantidad de ácido cítrico inferior a 0,5 mg por 100 mL de producto líquido. (o menos de 2,0 mg/100 g de peso seco).
- A la vista de esto, la cantidad de ácido orótico usualmente es de 5 mg o menos por 100 mL de producto (líquido) o 20 mg/100 g de peso seco o menos. Estar en el intervalo de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 4 mg/100 mL.
- 50 Aunque es deseable que la capacidad reguladora sea baja, es ventajoso incluir carbonato, en particular añadido como bicarbonato en la fórmula, para soportar el proceso de digestión, en particular la función endocrina. La cantidad de carbonato, en particular añadida como bicarbonato, preferiblemente debe estar en el intervalo de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.2 g por 100 mL (o aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.8 g/100 g de peso en seco).

- Es además importante que la osmolaridad del producto líquido listo para usar sea suficientemente baja para permitir una fácil transferencia a través del estómago y la prevención de problemas de regurgitación, que son altamente indeseables en los infantes nacidos desnutridos que sufren de mal comportamiento alimenticio. Por lo tanto, la osmolaridad debe estar en el intervalo de aproximadamente 260 a aproximadamente 450, preferiblemente de aproximadamente 270 a aproximadamente 370, y lo más preferiblemente de aproximadamente 280 a aproximadamente 340 mOsmol por litro de producto.
- Por lo general, una o más vitaminas están presentes. Preferiblemente, están presentes al menos una vitamina seleccionada del grupo que consiste en vitamina A, vitamina D, vitamina C, vitamina E, vitamina K y el grupo vitamina B. En particular, está presente al menos un compuesto del grupo vitamina B seleccionado entre tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, vitamina B12, biotina, ácido fólico, ácido pantoténico. Las vitaminas pueden tener diversos efectos beneficiosos, tal como se describe en la técnica. Además, se cree que la presencia de una vitamina puede contribuir a mejorar la relación Th1/Th2.
- En un producto preferido de la invención está presente por lo menos un ácido orgánico que es capaz de unirse a un catión libre en solución acuosa, preferiblemente capaz de unirse a un catión libre seleccionado entre iones de cobre e iones de hierro. Dicho ácido orgánico puede tener por lo tanto un efecto estabilizador sobre un ácido graso poliinsaturado de cadena larga. En particular, se puede reducir o incluso prevenir la oxidación del ácido graso.
- Preferiblemente se encuentra presente por lo menos un ácido orgánico seleccionado entre el ácido cítrico y el ácido málico.
- Se contempla que un ácido orgánico tal como ácido cítrico o ácido málico ayuda a prevenir la sensibilización del sujeto a un alérgeno.
- Además, pueden estar presentes uno o más componentes alimenticios. En particular pueden estar presentes uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en colina e inositol. Se conocen concentraciones adecuadas en la técnica.
- La invención se refiere además a un método para preparar un producto alimenticio de acuerdo con la invención, que comprende
- proporcionar una fracción de aminoácidos, una fracción lipídica y opcionalmente una fracción de carbohidrato no digerible, comprendiendo cada una menos de 0.01% en peso, preferiblemente menos de 0.001%, basado en el peso seco, material peptídico que tiene un peso molecular de más de 1000 D; y
  - combinar dichas fracciones y opcionalmente uno o más de otros ingredientes, formando así el producto.
- Si se añaden uno o más ingredientes, el contenido de material peptídico que tiene un peso molecular de más de 1000 debe ser tal que da como resultado un producto que tiene menos de 0.01% en peso de material peptídico que tiene un peso molecular de más de 1000.
- Las materias primas convencionales para preparar un producto alimenticio (fuentes de lípidos, fuentes de carbohidratos, fuentes de aminoácidos) son de origen natural y por lo general contienen péptidos/proteínas que pueden actuar como un epítipo de células T (que tiene por lo general un peso molecular de más de 1000 D). Por ejemplo, el aceite de pescado (como fuente de AA y/o DPA) por lo general comprende material peptídico.
- De acuerdo con la invención se toma en consideración que - en particular para la fracción lipídica, la fracción de carbohidrato indigerible (si está presente) y la fracción de aminoácido - los materiales rugosos se usan en el producto final que comprende no o sólo cantidades bajas de tales péptidos y proteínas. En particular, en combinación, deberían dar lugar a menos del 0.01% en peso de material peptidérgico que tiene un peso molecular de más de 1000 D en el producto alimenticio.
- En principio, proporcionar una fracción que tiene menos de 0.01% en peso (o incluso menos de 0.001% en peso) de material péptido que tiene un peso molecular de más de 1000 puede lograrse de cualquier manera.
- Por ejemplo, se puede eliminar el material peptídico (incluyendo una o más enzimas que pueden usarse para obtener la fracción) que tiene un peso molecular de más de 1000 de una fracción con el fin de reducir el contenido a la concentración apropiada, por ejemplo, mediante cromatografía, precipitación y/o filtración, en particular micro y/o ultrafiltración, para obtener un producto que tenga menos de 0.01% en peso, preferiblemente <0.001, más preferiblemente <0.0001% en peso de este material peptídico.
- El experto en la materia será capaz de encontrar un método apropiado.
- Una o más de las fracciones pueden proporcionarse mediante un procedimiento que comprende lisis de bacterias y eliminación o hidrólisis de péptidos (incluyendo proteínas).

- Por ejemplo, los oligosacáridos no digeribles se pueden obtener por hidrólisis ácida de un polisacárido o hidrólisis enzimática de un polisacárido.
- 5 Como polisacárido, se puede utilizar, por ejemplo, un material de partida que comprende más de 90% de material de carbohidrato y menos de 1% en peso de material peptídico que tiene MW > 1000 daltons, por ejemplo, aplicando cristalización, desnaturalización, descomposición, separación, precipitación o Combinación de los mismos. Este polisacárido puede ser tratado con una enzima y/o un ácido.
- Si es necesario, la enzima y otras proteínas/péptidos grandes pueden ser posteriormente eliminadas para conseguir la pureza deseada.
- 10 Ventajosamente, el oligosacárido no digerible se obtiene por hidrólisis ácida. Por lo tanto, se evita el uso de una enzima potencialmente alergénica.
- También es posible sintetizar el carbohidrato no digerible por síntesis (enzimática) a partir de sacáridos más pequeños, en particular de monosacáridos, disacáridos y/o trisacáridos. Se debe tener cuidado de que la enzima no permanezca en el producto en una concentración demasiado alta.
- 15 Se puede obtener una fracción lipídica que comprende ácidos grasos libres, mono- y/o diglicéridos a partir de triglicéridos por hidrólisis ácida o hidrólisis enzimática. En este último caso, la (s) enzima (s) usada (s) puede ser eliminada de la fracción por cromatografía, por ejemplo, disolviendo la fracción en un disolvente apolar y eluyendo la fracción sobre una columna polar.
- Se puede obtener una fracción de aminoácidos adecuada mediante hidrólisis o sintéticamente. Preferiblemente, se hace sintéticamente una fracción de aminoácidos. En la técnica se conoce un modo apropiado para proporcionar una fracción sintética. Si se utiliza una enzima, se debe tener cuidado de que la enzima se elimine del producto.
- 20 La invención se refiere además a un método para disminuir la sensibilidad de un sujeto a un alérgeno, que comprende administrar enteramente un producto alimenticio de acuerdo con la invención al sujeto, en particular a un infante, más en particular a un infante que tiene una edad de hasta 10 años.
- 25 La invención se refiere además a un método para mejorar una reacción alérgica en un sujeto que comprende administrar enteramente un producto alimenticio de acuerdo con la invención al sujeto, en particular a un infante, más en particular a un infante que tiene una edad de hasta 10 años.
- La invención se puede utilizar además en el diagnóstico de una alergia. En particular, un producto alimenticio de la invención puede utilizarse en un método para diagnosticar una alergia, que comprende administrar enteramente un producto alimenticio de acuerdo con la invención a un sujeto, en particular a un infante, más en particular a un infante que tiene una edad de hasta 10 años.
- 30 En un método de este tipo, un sujeto que muestra una reacción alérgica a un alimento, se proporciona con un producto alimenticio de la invención como la única alimentación dentro de un intervalo de tiempo suficiente, por lo general de al menos 2 horas desde el momento de la administración.
- 35 Se cuida que el sujeto no esté expuesto a alérgenos no alimenticios. Durante este período, se controla la reacción alérgica. Si desaparece una reacción alérgica existente, se puede concluir que el alimento que el sujeto había tomado antes causó la reacción alérgica. Si la reacción alérgica sigue presente, lo más probable es que no sea el consumo del alimento tradicional (tomado antes de consumir el producto alimenticio de la invención) el que causó la reacción alérgica, sino un alérgeno de origen ambiental.
- 40 La presente descripción se refiere además a una composición lipídica, en particular una composición lipídica de origen natural, adecuada como ingrediente en la fabricación de una composición alimenticia no alergénica, que comprende al menos un 80% en peso basado en el peso total de uno o más lípidos seleccionados entre el grupo constituido por triglicéridos, diglicéridos, monoacilglicéridos, fosfolípidos, lisofosfolípidos, ceramidas, sfingosinas, gangliósidos, ácidos grasos libres, sales de ácidos grasos libres y ésteres de ácidos grasos libres, comprendiendo dicha composición lipídica al menos uno de ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico, teniendo la composición lipídica un contenido de epítipo de células T inferior al 0.01% en peso, basado en el peso en seco, preferiblemente inferior a 0.001% en peso,
- 45 En particular, dicha fracción se puede seleccionar entre fracciones de fosfolípido, fracciones de lisofosfolípido, fracciones de ceramida, fracciones de diglicéridos preparadas enzimáticamente y fracciones de monoglicéridos preparadas enzimáticamente. Preferiblemente, la composición lipídica cumple una o más características como las identificadas anteriormente para la fracción lipídica.
- 50 La presente descripción se refiere además a una composición de carbohidratos no digeribles, preferiblemente de origen natural, adecuada como ingrediente en la fabricación de una composición alimenticia no alergénica, que comprende al menos un 80% en peso, basado en el peso de la fracción de carbohidratos, de oligosacáridos que tienen Un grado de

polimerización en el intervalo de 3 - 20, teniendo la composición de carbohidratos un contenido de epítipo de células T inferior al 0.01% en peso, basado en el peso en seco, preferiblemente de menos del 0.001% en peso. Preferiblemente, dicha composición cumple una o más características como las identificadas anteriormente para la fracción de carbohidratos.

5 La invención se refiere además a un método para tratar la desnutrición en un paciente que sufre de enfermedad celíaca, fibrosis quística, síndrome del intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, epilépticos o personas que experimentan tratamiento con fármacos, en particular fármacos antiinflamatorios no esteroideos, quimioterapéuticos, antimetabólicos y antibióticos, método que comprende la administración de un producto alimenticio de acuerdo con la invención o una composición de carbohidrato indigerible de acuerdo con la invención en la que el  
10 producto tiene una densidad energética de 2.5-3.3 kiloJulios por mililitro o 10.0 a 13.2 kiloJulios por gramo seco peso.

La invención se refiere además a un método para reducir el riesgo de un choque anafiláctico debido a la administración de sustancias por vía parenteral, que comprende la administración del producto alimenticio de acuerdo con la invención al menos 1 hora antes del momento de administración de dicha sustancia.

15 La invención se refiere además a un método para influir en las cantidades endógenas de células T auxiliares y/o células reguladoras T, activando receptores de tipo Toll o niveles plasmáticos de histamina o interferón gamma que comprenden la administración del producto alimenticio de acuerdo con la invención o una composición de carbohidrato no digerible de acuerdo con la invención.

20 La invención se refiere además a un método para tratar o reducir el riesgo de producir erupción de pañal, reacción cutánea hipersensible, alteraciones del comportamiento normal del sueño, llanto excesivo en un infante alérgico o infante de constitución atópica, que comprende la administración de un producto alimenticio de acuerdo con la invención o una composición de carbohidrato indigerible de acuerdo con la invención.

Ejemplos:

Ejemplo 1: formulación de productos alérgicos no alérgicos

Producto no alérgico que comprende por 100 mL (o 15.4 g de polvo)

Equivalentes de proteínas	1.9 g
Carbohidratos	8.1 g
Lípidos	3,5 g
DHA	17 mg
AA	20 mg
LA	0,6 g
Alfa-LA	60 mg
Triglicéridos	3,4 g
Diacilglicéridos	0.094 g
Fosfolípidos	30 mg
Colesterol	30 mg
Fibra	0,6 g

25

Micro Ingredientes de acuerdo con regulaciones y recomendaciones

En dicha composición de alimentos pueden añadirse fibras de los siguientes grupos:

a Mezcla de oligosacáridos (DP2-20)

Arabinosilanos

Galactomananos

Ácido Siálico OS

b uni-oligosacáridos 10-90

Oligosacáridos mixtos 90-10

5 c uni-oligosacáridos 10-90

Oligosacáridos mixtos 90-10

De los cuales al menos el 50% comprende tres monosacáridos

Ejemplo 2 fórmula nutricional para los epilépticos de edad joven

10 Densidad de energía: 0.6-0.77 kcal/mL o 2.52 - 3.24 kiloJoule por mililitro Lípidos: 5.5 a 7 g/100 mL listo para usar fórmulas de perfil de ácidos grasos:

Ácido palmítico: 15-40, preferiblemente 22-38, más preferiblemente 26-36% en peso de ácidos grasos y opcionalmente pero preferiblemente uno o más de: DHA: 0,16-8% en peso, AA: 0,4-8% en peso, AA/DHA = 1-5: 1 y LA (C18: 2)/DHA = 1-47: 1 y en donde la fracción lipídica opcionalmente pero preferiblemente comprende más de 8% en peso de fosfolípidos, lisofosfolípidos, ceramidas, esfingósidos, glicolípidos o colesterol o equivalentes de los mismos

15

Información Nutricional	Por 100g Polvo	Por 100 kcal *	Por 100 mL **
Energía kJ	2918	413	292
kcal	707	100	70.7
Proteína g	15.2	2.1	1.5
Carbohidratos g	7.6	1.1	0.76
Como azúcares g	0.68	0.1	0.07

Opcionalmente Fibra g 1, 0

Perfil Típico de Aminoácidos	g/100g Polvo
L-alanina	0.5
L-Arginina	0.53
Ácido L-Aspártico	1.1
L-Cistina	0.42
Ácido L-glutámico	3.3
Glicina	0.29
L - Histidina	0.46
L - isoleucina	0.75
L-Leucina	1.5
L-Lisina 1	2

ES 2 605 177 T3

L-Metionina	0.43
L-Fenilalanina	0.76
L-Prolina	1.6
L-Serina	0.81
L-Treonina	0.73
L-Triptófano	0.41
L-Tirosina	0.81
L-Valina	0.99
L-Carnitina	0.03
Taurina	0.05

Perfil de carbohidratos	g/100 g de carbohidratos	g/100 g de polvo
Dextrosa	1.9	0.14
Lactosa	0.4	0.03
Perfil de Carbohidratos	g/100 g Carbohidratos	g/100 g Polvo
Maltosa	6.7	0.51
Maltotriosa	9.5	0.72
Sacáridos superiores	81.5	6.2

Vitaminas	Por 100g de Polvo	Por 100 kcal *	Por 100ml **
Vitamina A mg RE	781	110	78.1
IU	2601	368	260
Vitamina D mg	14.1	2	1.4
IU	564	79.8	56.4
Vitamina E mg a T.E.	8.9	1.3	0.89
IU	13.3	1.9	1.3
Vitamina C mg	134	19	13.4
Vitamina K mg	29.8	4.2	3
Tiamina mg	0.64	0.09	0.06
Riboflavina mg	0.85	0.12	0.09
Niacina mg	8	1.1	0.8
Equivalente de niacina (mg NE)	14.8	2.1	1.5
Vitamina B6 mg	0.57	0.08	0.06

## ES 2 605 177 T3

Ácido fólico mg	215	30.4	21.5
Vitamina B12 mg	1.3	0.18	0.13
Biotina mg	16.2	2.3	1.6
Ácido Pantoténico mg	5.8	0.82	0.58
Colina mg	170	24	17
Inositol mg	170	24	17

Minerales	Por 100g Polvo	Por 100 kcal *	Por 100ml **
Sodio mg	318	45	31.8
mmol	13.8	2	1.4
Potasio mg	925	131	92.5
mmol	23.7	3.4	2.4
Cloruro mg	547	77.4	54.7
mmol	15.6	2.2	1.6
Calcio mg	649	91.8	64.9
Fósforo mg	500	70.7	50
Magnesio mg	81.7	11.6	8.2

Elementos Traza	Por 100g Polvo	Por 100 kcal *	Por 100ml **
Hierro mg	10.7	1.5	1.1
Cobre mg	710	100	71
Zinc mg	5.7	0.81	0.57
Manganeso mg	0.92	0.13	0.09
Yodo mg	127	18	12.7
Molibdeno mg	31.8	4.5	3.2
Selenio mg	19	2.7	1.9
Cromo mg	31.8	4.5	3.2
Fluoruro mg	0.85	0.12	0.09

Ejemplo 3 Contenido típico de una fracción lipídica de un producto de acuerdo con la invención.

- 5 Fracción lipídica que proporciona por 100 g de ácidos grasos 0,7 g de DHA y 0,7 g de AA y que comprende: por 95 g de triglicéridos:

Fosfolípidos	0.5-4 g
Colesterol	0.5-1.5 g y

Glicolípidos 0.1-2 gramos

Ejemplo 4. Fracción de proteína adecuada para su uso en fórmulas antialérgicas.

equivalente en proteínas

Aminoácidos sintéticos

- 5 Aminoácidos naturales elegidos entre: Arg, Thr, Trp, Met, Ala, Trp, Cys, Leu, Ile, Val, Phe, Tyr tanto en forma D como en L.

Ejemplo 5 Fracción aniónica presente en las fórmulas antialérgicas de acuerdo con la invención

Por 100 mL de fórmulas listas para usar:

Fosfato como P	35 mg
Bicarbonato	0,15 mg
Citrato	0,4 mg
Orotate	4 mg
Varios: cloruro,	92 mg
Sulfato	10 mg

Reivindicaciones

1. Producto alimenticio para uso en la disminución de la sensibilidad de un sujeto a un alérgeno, que comprende la administración por vía enteral del producto alimenticio al sujeto, comprendiendo el producto alimenticio:
- 5 - una fracción de aminoácidos que comprende al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en aminoácidos y péptidos que tienen un grado de polimerización de 7 o menos;
- una fracción de carbohidrato no digerible que comprende al menos 80% en peso, basado en el peso de la fracción de carbohidratos, de oligosacáridos que tienen un grado de polimerización en el intervalo de 3 - 20;
- y
- 10 - una fracción lipídica que comprende al menos un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en ácido araquidónico y ácido docosahexanoico, teniendo la composición un contenido de proteínas y otros péptidos que tienen un peso molecular de 1000 dalton o más de menos del 0.01% en peso, basado en el peso seco, preferiblemente menor que 0.001% en peso, más preferiblemente menor que 0.0001% en peso.
2. Producto alimenticio para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un contenido de proteínas y otros péptidos que tienen un peso molecular de 1000 dalton o más de menos de 0.001% en peso, basado en el peso en seco, preferiblemente menos de 0.0001% en peso.
- 15 3. Producto alimenticio para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde los oligómeros en la fracción de carbohidratos no digeribles comprenden al menos uno o más unidades estructurales seleccionadas de unidades estructurales de fructosa, galactosa, ácido glucurónico, ácidos galacturónicos, xilosa, manosa y arabinosa.
- 20 4. Producto alimenticio para uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde al menos 80% en peso de la fracción lipídica se proporciona por uno o más lípidos seleccionados del grupo que consiste en triglicéridos, diglicéridos, monoacilglicéridos, fosfolípidos, lisofosfolípidos, ceramidas, esfingosinas, gangliósidos, ácidos grasos libres, sales de ácidos grasos libres y ésteres de ácidos grasos libres.
5. Producto alimenticio para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la fracción de aminoácidos comprende menos de 0.001% en peso de proteínas y otros péptidos que tienen un grado de polimerización de 8 o más.
- 25 6. Producto alimenticio para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la fracción de aminoácidos proporciona aproximadamente 1.0-6.9 g de arginina, aproximadamente 5.5-12 g de treonina y aproximadamente 2.2-6.0 g de triptófano por 100 g de aminoácidos.
- 30 7. Producto alimenticio para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los oligosacáridos comprenden al menos dos unidades monosacárido diferentes seleccionadas del grupo que consiste en galactosa, fructosa, ácidos urónicos, xilosa, arabinosa y manosa.
8. Producto alimenticio para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos un mineral seleccionado del grupo que consiste en hierro y cobre.