

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 084**

51 Int. Cl.:

A61K 31/14 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/203 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 31/7016 (2006.01)
A61K 31/7135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2018** **PCT/EP2018/055560**
87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2018** **WO18197087**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2018** **E 18707937 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023** **EP 3634580**

54 Título: **Composiciones que comprenden lactulosa para mantener o mejorar la salud intestinal en seres humanos**

30 Prioridad:

28.04.2017 EP 17168700

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2024

73 Titular/es:

FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH (100.0%)
Hafnerstrasse 36
8055 Graz, AT

72 Inventor/es:

KUCHINKA-KOCH, ANGELIKA

74 Agente/Representante:

LOZANO GANDIA, José

ES 2 968 084 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

Composiciones que comprenden lactulosa para mantener o mejorar la salud intestinal en seres humanos

5 Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones que comprenden lactulosa, una o más vitaminas y, opcionalmente, uno o más minerales. Estas composiciones pueden usarse para mantener o mejorar la salud intestinal en seres humanos.

10 Antecedentes de la invención

El microbioma del tracto gastrointestinal humano consiste principalmente en los cuatro filos siguientes: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacter* y *Proteobacteria*. La relación simbiótica entre un microbioma sano y el huésped es esencial para la salud general.

15 Una de las principales funciones de la microflora intestinal incluye el desarrollo y la homeostasis del sistema inmunitario. El microbioma tiene una función importante para garantizar la permeabilidad normal de la mucosa intestinal y la integridad de la mucosa. Las modificaciones de esta integridad intestinal pueden estar relacionadas con el desarrollo de trastornos sistémicos. Se cree que las alteraciones en las interacciones de la microbiota cerebral-intestinal están implicadas en la patogenia de diversos trastornos. Estos son, por ejemplo, el síndrome del intestino irritable y trastornos gastrointestinales funcionales, así como trastornos cerebrales tales como trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y trastornos del estado de ánimo.

25 Mantener la digestión en equilibrio es crucial para estar sano y sentirse bien. La fibra es importante para la salud digestiva. Hay dos grupos principales de fibra dietética, soluble e insoluble. La fibra insoluble aumenta el volumen de las heces y hace que los desechos se muevan más rápidamente por el tracto digestivo, lo que es mejor para el intestino. La fibra soluble ayuda a mantener las heces blandas, lo que facilita su evacuación.

30 Las bacterias del intestino se encuentran principalmente en el colon. La fibra soluble no se digiere en el intestino delgado. Pasa a través del intestino delgado sin cambios y llega al colon sin digerir. Es fermentada por bacterias en el colon y, por tanto, favorece el crecimiento de bacterias intestinales. Una dieta rica en fibra proporciona a las bacterias intestinales material sobre el cual crecer.

35 A veces es difícil mantener la digestión en equilibrio. Un estilo de vida poco saludable, el estrés, los viajes, el embarazo o determinadas afecciones médicas pueden provocar irregularidades digestivas. Además, pueden producirse irregularidades digestivas como efecto secundario de determinados productos farmacéuticos. La prevalencia de irregularidades digestivas aumenta con la edad. Por ejemplo, las irregularidades digestivas ocurren con frecuencia en personas mayores de 50 años.

40 Por consiguiente, existe la necesidad de composiciones que puedan usarse para mantener o mejorar la salud intestinal en seres humanos. También existe la necesidad de composiciones que puedan usarse adicionalmente en al menos uno de mantener o mejorar la salud inmunitaria, mantener o mejorar la salud de la piel, mantener o mejorar la salud ósea, mantener o mejorar la salud del hígado, proteger a las células y mantener o mejorar el eje intestino-cerebro en seres humanos. Preferiblemente, tales composiciones son cómodas de usar, en particular fáciles de administrar.

45 Se conocen composiciones orales, en particular complementos alimenticios, que contienen vitaminas y/o minerales. Los ejemplos de productos comerciales incluyen "Doppelherz aktiv Magnesium + B6 + B12 + Folsäure 400 Direct", "Sanostol Spezial Energie Sticks" y "dm Das gesunde Plus Magnesium Kalium Sticks direkt". Sin embargo, estas composiciones no comprenden lactulosa. Además de vitaminas y/o minerales, tales composiciones normalmente comprenden componentes adicionales, tales como agentes antiaglomerantes, acidulantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, cargas, espesantes, reguladores del pH o similares. Los ejemplos de componentes típicos incluyen sales de magnesio, ácidos grasos, sales de magnesio de ácidos grasos, óxido de magnesio, dióxido de silicio, ácido cítrico, citrato de sodio, dicitrato de trimagnesio, azúcar, sucralosa, sorbitol, aspartamo, acesulfamo de potasio, xilitol, manitol, maltodextrina, carboximetilcelulosa de sodio (carmelosa de sodio), almidón de maíz, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, aceite de coco, o similares. El documento JP2006104105 da a conocer una composición que comprende el 96-15 % de lactulosa y calcio, más opcionalmente magnesio, y una vitamina D. En el experimento 2, se da a conocer una cantidad del 75,5 % de lactulosa. Se usa para mejorar la salud ósea. La composición es sólida (mezcla de polvos) y la lactulosa está presente en una cantidad de hasta el 96 %.

Sumario de la invención

65 Los inventores han descubierto que las composiciones que comprenden a) lactulosa, b) al menos una vitamina seleccionada de vitamina A, vitamina C, vitamina D y vitamina E y c) al menos un miembro del grupo que consiste en calcio, fósforo, zinc, selenio y colina, preferiblemente en las cantidades especificadas en el presente documento,

pueden usarse para mantener o mejorar la salud intestinal en seres humanos. Además, estas composiciones pueden usarse en al menos uno de mantener o mejorar la salud inmunitaria, mantener o mejorar la salud de la piel, mantener o mejorar la salud ósea, mantener o mejorar la salud del hígado, proteger a las células y mantener o mejorar el eje intestino-cerebro en seres humanos. Una ventaja de estas composiciones es que son cómodas de usar, en particular fáciles de administrar.

Las composiciones de la invención proporcionan componentes que promueven la salud que se centran en objetivos de salud relacionados con una flora colónica equilibrada. Estos son, por ejemplo, el sistema inmunitario, la piel y los huesos, el hígado o el eje intestino-cerebro.

Por consiguiente, en un aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende

a) el 60-99 % en peso de lactulosa, basado en el peso total de la composición;

b) al menos una vitamina seleccionada de vitamina A, vitamina C, vitamina D y vitamina E; y

c) al menos un miembro del grupo que consiste en calcio, fósforo, zinc, selenio y colina, tal como se define en las reivindicaciones.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una unidad de dosis que comprende la composición de la invención.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una pauta posológica para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal en seres humanos.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición tal como se define en el presente documento para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal en seres humanos.

Descripción detallada de la invención

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier contenido que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines de información.

La composición de la invención es una composición enteral, en particular una composición oral. Preferiblemente, la composición de la invención es un complemento alimenticio.

La composición de la invención está en forma de un sólido. Por ejemplo, la composición de la invención puede estar en forma de un polvo, gránulos, cristales o mezclas de los mismos.

Según realizaciones preferidas, la composición de la invención es una composición que está en forma de un sólido y que puede administrarse sin usar agua adicional. Esto significa que no es necesario disolver o suspender una composición de este tipo en un líquido, tal como agua, antes de la administración. En cambio, puede administrarse en forma de un sólido. Además, no es necesario beber, por ejemplo, agua después de la administración. Una composición de este tipo se disuelve directamente en la boca, por ejemplo, en la lengua. Si se desea, por supuesto, puede beberse agua después de la administración. Sin embargo, tal como se mencionó anteriormente, no es necesario hacerlo.

Según realizaciones también preferidas, la composición de la invención es una composición que se administra con el uso de agua adicional. Normalmente, una composición de este tipo se disuelve o suspende en un líquido, tal como agua, antes de la administración.

La presente invención cubre tanto composiciones que pueden administrarse sin usar agua adicional como composiciones que se administran con el uso de agua adicional.

En realizaciones preferidas, al menos el 60 % en peso, preferiblemente al menos el 65 % en peso, más preferiblemente al menos el 70 %, incluso más preferiblemente al menos el 75 % en peso, de manera particularmente preferible al menos el 80 % en peso de las partículas presentes en la composición tienen un tamaño de partícula $\leq 500 \mu\text{m}$, preferiblemente $\leq 450 \mu\text{m}$, más preferiblemente $\leq 420 \mu\text{m}$.

En realizaciones preferidas adicionales, al menos el 60 % en peso, preferiblemente al menos el 65 % en peso, más preferiblemente al menos el 70 %, incluso más preferiblemente al menos el 75 % en peso, de manera particularmente preferible al menos el 80 % en peso de las partículas presentes en la composición tienen un tamaño de partícula en el intervalo de desde 100 hasta $500 \mu\text{m}$, preferiblemente desde 100 hasta $450 \mu\text{m}$, más preferiblemente desde 100 hasta $400 \mu\text{m}$.

La distribución de tamaño de partícula de las partículas presentes en la composición puede determinarse usando

tamices que tienen diferentes tamaños de malla. Un experto en la técnica sabe cómo hacerlo.

Preferiblemente, el peso total de la composición de la invención es de 1,9-3,9 g, preferiblemente de 2,0-3,7 g, más preferiblemente de 2,1-3,5 g. En una realización preferida, el peso total de la composición de la invención es de 1,9-2,5 g, preferiblemente de 2,0-2,4 g, más preferiblemente de 2,1-2,3 g. En otra realización preferida, el peso total de la composición de la invención es de 2,6-3,5 g, preferiblemente de 2,8-3,3 g, más preferiblemente de 2,9-3,1 g. En otra realización preferida, el peso total de la composición de la invención es de 3,0-3,9 g, preferiblemente de 3,2-3,7 g, más preferiblemente de 3,3-3,5 g.

Más preferiblemente, el peso total de la composición de la invención es de 1,9-6,5 g, preferiblemente de 2,0-6,0 g, más preferiblemente de 2,1-5,2 g. En otra realización preferida, el peso total de la composición de la invención es de 2,6-6,5 g, preferiblemente de 2,8-6,0 g, más preferiblemente de 2,9-5,2 g. En otra realización preferida, el peso total de la composición de la invención es de 3,0-6,5 g, preferiblemente de 3,2-6,0 g, más preferiblemente de 3,3-5,2 g.

Preferiblemente, la composición de la invención comprende 1,8-3,6 g, preferiblemente 1,9-3,4 g, más preferiblemente 2,0-3,2 g de lactulosa. En una realización preferida, la composición de la invención comprende 1,8-2,4 g, preferiblemente 1,9-2,3 g, más preferiblemente 2,0-2,2 g de lactulosa. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende 1,8-2,7 g, preferiblemente 1,9-2,5 g, más preferiblemente 2,0-2,3 g de lactulosa. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende 2,7-3,6 g, preferiblemente 2,8-3,4 g, más preferiblemente 2,9-3,2 g de lactulosa.

Más preferiblemente, la composición de la invención comprende 1,8-5,5 g, preferiblemente 1,9-5,2 g, más preferiblemente 2,0-4,5 g de lactulosa. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende 2,7-5,5 g, preferiblemente 2,8-5,2 g, más preferiblemente 2,9-4,5 g de lactulosa.

La composición de la invención se proporciona preferiblemente en un envase. Por ejemplo, la composición de la invención puede proporcionarse en un frasco, un tetrabrick, una bolsa, un sobre, una barra o similar.

Lactulosa

La lactulosa es un disacárido que no se digiere en el intestino delgado. Pasa a través del intestino delgado sin cambios y llega al colon sin digerir. Es fermentada por bacterias en el colon y, por tanto, favorece el crecimiento de bacterias intestinales. Por tanto, la lactulosa representa un ejemplo de fibra soluble y también es prebiótica.

La composición de la invención comprende lactulosa. La lactulosa está en forma de un sólido. Preferiblemente, la lactulosa es cristalina. En una realización preferida, la lactulosa está presente en forma de cristales de lactulosa. En el presente documento, los términos "lactulosa cristalina" y "cristales de lactulosa" se usan indistintamente.

En una realización preferida, al menos el 75 % en peso, preferiblemente al menos el 80 % en peso, más preferiblemente al menos el 85 %, incluso más preferiblemente al menos el 88 % en peso de la lactulosa tiene un tamaño de partícula $\leq 500 \mu\text{m}$, preferiblemente $\leq 450 \mu\text{m}$, más preferiblemente $\leq 420 \mu\text{m}$, en la medida en que se encuentre dentro del intervalo reivindicado en el presente documento.

Según la presente invención, al menos el 88 % en peso de la lactulosa tiene un tamaño de partícula en el intervalo de desde 100 hasta 400 μm .

En otra realización, al menos el 80 % en peso, preferiblemente al menos el 85 % en peso, más preferiblemente al menos el 90 % en peso de la lactulosa tiene un tamaño de partícula $< 250 \mu\text{m}$, preferiblemente $< 200 \mu\text{m}$, más preferiblemente $< 150 \mu\text{m}$, en la medida en que se encuentre dentro del intervalo reivindicado en el presente documento.

La distribución de tamaño de partícula de la lactulosa puede determinarse usando tamices que tienen diferentes tamaños de malla. Un experto en la técnica sabe cómo hacerlo.

La composición de la invención comprende al menos el 60 % en peso de lactulosa, basado en el peso total de la composición. En una realización preferida, la composición de la invención comprende al menos el 75 % en peso de lactulosa, basado en el peso total de la composición. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende al menos el 80 % en peso de lactulosa, basado en el peso total de la composición.

Preferiblemente, la composición de la invención comprende el 60-99 % en peso, más preferiblemente el 65-98 % en peso, incluso más preferiblemente el 70-96 % en peso de lactulosa, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, la composición de la invención comprende el 85-99 % en peso, preferiblemente el 90-98 % en peso, más preferiblemente el 92-96 % en peso de lactulosa, basado en el peso total de la composición.

En otra realización preferida, la composición de la invención comprende el 60-90 % en peso, preferiblemente el 65-

80 % en peso, más preferiblemente el 70-75 % en peso de lactulosa, basado en el peso total de la composición.

En otra realización preferida, la composición de la invención comprende el 80-99 % en peso, preferiblemente el 85-95 % en peso, más preferiblemente el 88-92 % en peso de lactulosa, basado en el peso total de la composición.

5 La lactulosa puede prepararse, por ejemplo, a partir de lactosa mediante isomerización. Los cristales de lactulosa están disponibles comercialmente de Fresenius Kabi.

10 La lactulosa ayuda a proteger y promover el crecimiento de bacterias intestinales, a favorecer una flora intestinal saludable y a acelerar el tiempo de tránsito intestinal. Además, la lactulosa actúa como agente desintoxicante, por ejemplo, favoreciendo la defecación. Esto es importante porque el hígado elimina los desechos y las sustancias tóxicas del cuerpo hacia el intestino y luego se excretan con las heces.

Vitaminas

15 La composición de la invención comprende al menos una vitamina. Preferiblemente, la composición de la invención comprende al menos una vitamina seleccionada de vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E y vitamina K.

20 En una realización preferida, la composición de la invención comprende al menos una vitamina seleccionada de vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K. En una realización más preferida, la composición de la invención comprende al menos una vitamina seleccionada de vitamina A, vitamina D y vitamina E. En una realización adicional, la composición de la invención comprende vitamina K.

25 En otra realización preferida, la composición de la invención comprende al menos una vitamina seleccionada de vitamina C y vitamina B. En una realización más preferida, la composición de la invención comprende vitamina C. En una realización adicional, la composición de la invención comprende vitamina B.

30 En una realización particularmente preferida, la composición de la invención comprende al menos una vitamina seleccionada de vitamina A, vitamina C, vitamina D y vitamina E.

35 La vitamina A es importante para el crecimiento, la función y la estructura de la piel y las membranas mucosas, para la formación de las células sanguíneas, para el metabolismo y para el nervio óptico. La vitamina A también aumenta la resistencia a las infecciones.

La vitamina C es un antioxidante que estimula el sistema inmunitario. La vitamina E es un antioxidante que reduce el riesgo o impacto de la peroxidación lipídica.

40 En una realización preferida, la composición de la invención comprende al menos una vitamina seleccionada de vitamina A y vitamina C. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende vitamina A. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende vitamina C. En una realización preferida adicional, la composición de la invención comprende vitamina A y vitamina C.

45 En una realización preferida, la composición de la invención comprende vitamina D. El término "vitamina D", tal como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a la vitamina D₃.

En una realización preferida, la composición de la invención comprende vitamina E.

50 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, 90-545 µg de RE, preferiblemente 90-220 µg de RE, más preferiblemente 100-200 µg de RE, incluso más preferiblemente 115-188 µg de RE de vitamina A por g de la composición.

55 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 90 µg de RE, preferiblemente 90-160 µg de RE, más preferiblemente 100-140 µg de RE, incluso más preferiblemente 115-135 µg de RE de vitamina A por g de la composición.

60 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, 150-545 µg de RE, preferiblemente 150-220 µg de RE, más preferiblemente 165-200 µg de RE, incluso más preferiblemente 176-188 µg de RE de vitamina A por g de la composición. La expresión "RE", tal como se usa en el presente documento, se refiere a equivalentes de retinol.

65 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 10 mg, preferiblemente 10-55 mg, más preferiblemente 15-45 mg, incluso más preferiblemente 20-38 mg de vitamina C por g de la composición.

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 10 mg, preferiblemente 10-40 mg, más preferiblemente 15-35 mg, incluso más preferiblemente 20-30 mg de vitamina C por g de la composición.

5 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 20 mg, preferiblemente 20-55 mg, más preferiblemente 30-45 mg, incluso más preferiblemente 35-38 mg de vitamina C por g de la composición.

10 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 1,1 µg, preferiblemente 1,1-2,5 µg, más preferiblemente 1,4-2,1 µg, incluso más preferiblemente 1,6-1,8 µg de vitamina D por g de la composición.

15 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, 1,0-5,5 mg, preferiblemente 1,0-2,6 mg, más preferiblemente 1,1-2,2 mg, incluso más preferiblemente 1,2-1,9 mg de alfa-TE de vitamina E por g de la composición.

20 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 1,0 mg, preferiblemente 1,0-2,0 mg, más preferiblemente 1,1-1,8 mg, incluso más preferiblemente 1,2-1,6 mg de alfa-TE de vitamina E por g de la composición.

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, 1,1-5,5 mg, preferiblemente 1,1-2,6 mg, más preferiblemente 1,4-2,2 mg, incluso más preferiblemente 1,6-1,9 mg de alfa-TE de vitamina E por g de la composición. La expresión "alfa-TE", tal como se usa en el presente documento, se refiere a equivalentes de alfa-tocoferol.

25 Minerales

Opcionalmente, la composición de la invención comprende uno o más minerales. Preferiblemente, la composición de la invención comprende uno o más minerales seleccionados de sodio, cloruro, potasio, calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, cobre, yodo, selenio, manganeso, cromo, molibdeno y fluoruro.

35 En una realización preferida, la composición de la invención comprende uno o más minerales seleccionados de sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, cobre, selenio, manganeso, cromo y molibdeno. En una realización adicional, la composición de la invención comprende uno o más minerales seleccionados de cloruro, yodo y fluoruro.

En una realización particularmente preferida, la composición de la invención comprende uno o más minerales seleccionados de calcio, fósforo, zinc y selenio.

40 El zinc desempeña un papel clave en el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas y contribuye a la formación de material genético y al crecimiento celular. El selenio tiene efectos inmunomoduladores.

En una realización preferida, la composición de la invención comprende selenio.

45 En una realización preferida, la composición de la invención comprende al menos un mineral seleccionado de calcio, fósforo y zinc. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende calcio. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende fósforo. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende zinc. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende calcio y fósforo. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende calcio, fósforo y zinc.

50 El calcio puede estar presente, por ejemplo, en forma de una o más sales de calcio, preferiblemente sales de calcio(II). El experto en la técnica conoce las sales de calcio adecuadas. Las sales de calcio preferidas se seleccionan de fosfato de dicalcio, fosfato de calcio, acetato de calcio, cloruro de calcio, gluconato de calcio, ascorbato de calcio, lactato de calcio y mezclas de los mismos. Una sal de calcio particularmente preferida es el fosfato de dicalcio (hidrogenofosfato de calcio).

55 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, 40-400 mg, preferiblemente 40-70 mg, más preferiblemente 48-62 mg, incluso más preferiblemente 52-56 mg de calcio por g de la composición.

60 El fósforo puede estar presente, por ejemplo, en forma de uno o más compuestos de fósforo. El experto en la técnica conoce los compuestos de fósforo adecuados. Los compuestos de fósforo preferidos se seleccionan de fosfato de dicalcio, fosfato de calcio, fosfato de dimagnesio, fosfato de magnesio, fosfato de disodio, fosfato de sodio, fosfato de dipotasio, fosfato de potasio y mezclas de los mismos. Un compuesto de fósforo particularmente preferido es el fosfato de dicalcio (hidrogenofosfato de calcio).

65 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, 25-340 mg, preferiblemente 25-60 mg,

más preferiblemente 35-50 mg, incluso más preferiblemente 40-43 mg de fósforo por g de la composición.

El zinc puede estar presente, por ejemplo, en forma de una o más sales de zinc, preferiblemente sales de zinc(II). El experto en la técnica conoce las sales de zinc adecuadas. Las sales de zinc preferidas se seleccionan de citrato de zinc, acetato de zinc, cloruro de zinc, gluconato de zinc, sulfato de zinc, carbonato de zinc, óxido de zinc y mezclas de los mismos. Una sal de zinc particularmente preferida es el citrato de zinc.

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 2,5 mg, preferiblemente 2,5-4,8 mg, más preferiblemente 2,8-4,0 mg, incluso más preferiblemente 3,2-3,5 mg de zinc por g de la composición.

El selenio puede estar presente, por ejemplo, en forma de uno o más compuestos de selenio. El experto en la técnica conoce los compuestos de selenio adecuados. Los compuestos de selenio preferidos se seleccionan de selenato de sodio, selenito de sodio, selenometionina y mezclas de los mismos. Un compuesto de selenio particularmente preferido es el selenato de sodio.

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 10 µg, preferiblemente 10-40 µg, más preferiblemente 12-30 µg, incluso más preferiblemente 15-26 µg de selenio por g de la composición.

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 10 µg, preferiblemente 10-30 µg, más preferiblemente 12-24 µg, incluso más preferiblemente 15-20 µg de selenio por g de la composición.

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 15 µg, preferiblemente 15-40 µg, más preferiblemente 20-30 µg, incluso más preferiblemente 24-26 µg de selenio por g de la composición.

Colina

Opcionalmente, la composición de la invención comprende colina. La colina, que se refiere al (2-hidroxietil)trimetilamonio, es un ion de amonio cuaternario. Por tanto, la colina suele estar presente en forma de una o más sales de colina. El experto en la técnica conoce las sales de colina adecuadas. Las sales de colina preferidas se seleccionan de bitartrato de colina, acetato de colina, cloruro de colina, para-toluenosulfonato de colina, bicarbonato de colina, hidróxido de colina, dihidrogenocitrato de colina, citrato de tricolina y mezclas de los mismos. Una sal de colina particularmente preferida es el bitartrato de colina.

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 12 mg, preferiblemente 12-118 mg, más preferiblemente 15-30 mg, incluso más preferiblemente 17-26 mg de colina por g de la composición.

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 12 mg, preferiblemente 12-50 mg, más preferiblemente 15-35 mg, incluso más preferiblemente 17-24 mg de colina por g de la composición.

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, al menos 15 mg, preferiblemente 15-118 mg, más preferiblemente 20-30 mg, incluso más preferiblemente 23-26 mg de colina por g de la composición. Las cantidades especificadas en el presente documento para la colina se refieren a la colina como tal, es decir, al ion (2-hidroxietil)trimetilamonio (no a la sal de colina respectiva, es decir, colina + su contraión).

Componentes y aditivos adicionales

Opcionalmente, la composición de la invención comprende uno o más agentes antiaglomerantes. El experto en la técnica conoce los agentes antiaglomerantes adecuados. Los agentes antiaglomerantes preferidos se seleccionan de dióxido de silicio, silicato de sodio, trisilicato de magnesio, silicato de aluminio, aluminosilicato de sodio, silicato de potasio y aluminio, ácidos grasos (tales como ácido esteárico), sales de magnesio de ácidos grasos (tales como estearato de magnesio) y mezclas de los mismos. Los agentes antiaglomerantes particularmente preferidos se seleccionan de dióxido de silicio, sales de magnesio de ácidos grasos (tales como estearato de magnesio) y mezclas de los mismos. Se le da especial preferencia al dióxido de silicio. También se prefieren especialmente las sales de magnesio de ácidos grasos (tales como estearato de magnesio). En una realización particular, la composición de la invención comprende dióxido de silicio y sales de magnesio de ácidos grasos (tales como estearato de magnesio).

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, el 0,05-1,80 % en peso, preferiblemente el 0,10-1,25 % en peso, más preferiblemente el 0,13-1,00 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes, basado en el peso total de la composición.

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, el 0,40-1,80 % en peso, preferiblemente el 0,45-1,25 % en peso, más preferiblemente el 0,50-1,00 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes, basado en el peso total de la composición.

Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, el 0,1-1,5 % en peso, preferiblemente el

0,2-1,0 % en peso, más preferiblemente el 0,3-0,8 % en peso de dióxido de silicio, basado en el peso total de la composición.

5 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, el 0,05-0,30 % en peso, preferiblemente el 0,10-0,25 % en peso, más preferiblemente el 0,13-0,20 % en peso de sales de magnesio de ácidos grasos, basado en el peso total de la composición.

10 Opcionalmente, la composición de la invención comprende uno o más acidulantes. El experto en la técnica conoce los acidulantes adecuados. Los acidulantes preferidos se seleccionan de ácido cítrico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido fosfórico y mezclas de los mismos. Un acidulante particularmente preferido es el ácido cítrico.

15 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, el 0,4-5,0 % en peso, preferiblemente el 0,6-4,0 % en peso, más preferiblemente el 0,8-3,0 % en peso de uno o más acidulantes, basado en el peso total de la composición.

20 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, el 0,5-5,0 % en peso, preferiblemente el 1,0-4,0 % en peso, más preferiblemente el 1,2-3,0 % en peso de uno o más acidulantes, basado en el peso total de la composición.

Opcionalmente, la composición de la invención comprende uno o más edulcorantes. El experto en la técnica conoce los edulcorantes adecuados. Los edulcorantes preferidos se seleccionan de sucralosa, sorbitol, aspartamo y mezclas de los mismos. Un edulcorante particularmente preferido es la sucralosa.

25 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, el 0,02-0,20 % en peso, preferiblemente el 0,05-0,15 % en peso, más preferiblemente el 0,08-0,12 % en peso de uno o más edulcorantes, basado en el peso total de la composición.

30 Opcionalmente, la composición de la invención comprende uno o más agentes aromatizantes. El experto en la técnica conoce los agentes aromatizantes adecuados. Son adecuados tanto los aromas naturales como los artificiales. Ejemplos de aromas preferidos son aroma a jengibre, aroma a manzana, aroma a cereza, aroma a guinda, aroma a naranja, aroma a limón, aroma a pomelo, aroma a piña, aroma a vainilla, aroma a caramelo, aroma a chocolate, aroma a avellana o similares. Por ejemplo, la composición de la invención tiene aroma a jengibre, aroma a manzana o aroma a guinda. En una realización particular, la composición de la invención comprende extracto de jengibre.

35 Si está presente, la composición de la invención comprende, por ejemplo, el 0,2-2,0 % en peso, preferiblemente el 0,4-1,5 % en peso, más preferiblemente el 0,6-1,2 % en peso de uno o más agentes aromatizantes, basado en el peso total de la composición.

40 Unidad de dosis y pauta posológica

45 La composición de la invención puede proporcionarse, por ejemplo, en una unidad de dosis. En un aspecto de la invención se proporciona una unidad de dosis que comprende la composición de la invención.

Una unidad de dosis de este tipo se proporciona preferiblemente en un envase. Por ejemplo, una unidad de dosis de este tipo puede proporcionarse en un frasco, un tetrabrick, una bolsa, un sobre, una barra o similar.

50 Preferiblemente, una unidad de dosis de este tipo proporciona 1,9-3,9 g, preferiblemente 2,0-3,7 g, más preferiblemente 2,1-3,5 g de la composición de la invención. En una realización preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona 1,9-2,5 g, preferiblemente 2,0-2,4 g, más preferiblemente 2,1-2,3 g de la composición de la invención. En otra realización preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona 2,6-3,5 g, preferiblemente 2,8-3,3 g, más preferiblemente 2,9-3,1 g de la composición de la invención. En otra realización preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona 3,0-3,9 g, preferiblemente 3,2-3,7 g, más preferiblemente 3,3-3,5 g de la composición de la invención.

60 Más preferiblemente, una unidad de dosis de este tipo proporciona 1,9-6,5 g, preferiblemente 2,0-6,0 g, más preferiblemente 2,1-5,2 g de la composición de la invención. En otra realización preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona 2,6-6,5 g, preferiblemente 2,8-6,0 g, más preferiblemente 2,9-5,2 g de la composición de la invención. En otra realización preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona 3,0-6,5 g, preferiblemente 3,2-6,0 g, más preferiblemente 3,3-5,2 g de la composición de la invención.

65 Preferiblemente, una unidad de dosis de este tipo proporciona 1,8-3,6 g, preferiblemente 1,9-3,4 g, más preferiblemente 2,0-3,2 g de lactulosa. En una realización preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona 1,8-2,4 g, preferiblemente 1,9-2,3 g, más preferiblemente 2,0-2,2 g de lactulosa. En otra realización preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona 1,8-2,7 g, preferiblemente 1,9-2,5 g, más preferiblemente 2,0-2,3 g de

lactulosa. En otra realización preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona 2,7-3,6 g, preferiblemente 2,8-3,4 g, más preferiblemente 2,9-3,2 g de lactulosa.

5 Más preferiblemente, una unidad de dosis de este tipo proporciona 1,8-5,5 g, preferiblemente 1,9-5,2 g, más preferiblemente 2,0-4,5 g de lactulosa. En otra realización preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona 2,7-5,5 g, preferiblemente 2,8-5,2 g, más preferiblemente 2,9-4,5 g de lactulosa.

En una realización particularmente preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona

10 b1) 330-484 μ g de RE, preferiblemente 363-440 μ g de RE, más preferiblemente 387-414 μ g de RE de vitamina A;

b2) 44-121 mg, preferiblemente 66-99 mg, más preferiblemente 77-84 mg de vitamina C; y

15 c4) 33-88 μ g, preferiblemente 44-66 μ g, más preferiblemente 53-57 μ g de selenio.

En otra realización particularmente preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona

b3) 3,3-7,5 μ g, más preferiblemente 4,2-6,3 μ g, más preferiblemente 4,8-5,4 μ g de vitamina D;

20 c1) 120-210 mg, preferiblemente 144-186 mg, más preferiblemente 156-168 mg de calcio;

c2) 75-180 mg, preferiblemente 105-150 mg, más preferiblemente 120-129 mg de fósforo; y

25 c3) 7,5-14,5 mg, preferiblemente 8,4-12,0 mg, más preferiblemente 9,6-10,5 mg de zinc.

En otra realización particularmente preferida, una unidad de dosis de este tipo proporciona

b4) 3,8-8,6 mg, preferiblemente 4,8-7,5 mg, más preferiblemente 5,6-6,4 mg de alfa-TE de vitamina E; y

30 c5) 60-400 mg, preferiblemente 70-100 mg, más preferiblemente 78-88 mg de colina.

Una dosis diaria típica de la composición de la invención puede proporcionarse mediante, por ejemplo, de 1 a 3, preferiblemente 1 ó 2, de manera particularmente preferible 1 unidad de dosis tal como se define en el presente documento. Por consiguiente, una dosis semanal típica de la composición de la invención puede proporcionarse mediante, por ejemplo, de 7 a 21, preferiblemente de 7 a 14, de manera particularmente preferible 7 unidades de dosis tal como se define en el presente documento.

40 Otra dosis semanal típica de la composición de la invención puede proporcionarse mediante, por ejemplo, de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 4, de manera particularmente preferible 1 ó 2, de manera particularmente más preferible 3 ó 4 unidades de dosis tal como se define en el presente documento.

En un aspecto de la invención se proporciona una pauta posológica para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal en seres humanos, en la que una dosis diaria se proporciona mediante de 1 a 3, preferiblemente 1 ó 2, de manera particularmente preferible 1 unidad de dosis tal como se define en el presente documento.

45 En otro aspecto de la invención se proporciona una pauta posológica para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal en seres humanos, en la que una dosis semanal se proporciona mediante de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 4, de manera particularmente preferible de 1 ó 2, de manera particularmente más preferible 3 ó 4 unidades de dosis tal como se define en el presente documento.

50 Uso de la composición de la invención

La composición de la invención puede usarse, por ejemplo, para mantener o mejorar la salud intestinal en seres humanos. Por consiguiente, en un aspecto de la invención se proporciona una composición tal como se define en el presente documento para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal en seres humanos. Preferiblemente, la composición de la invención se usa para mantener o mejorar la salud intestinal y al menos uno de mantener o mejorar la salud inmunitaria, mantener o mejorar la salud de la piel, mantener o mejorar la salud ósea, mantener o mejorar la salud del hígado y proteger a las células en seres humanos. Más preferiblemente, la composición de la invención se usa para mantener o mejorar la salud intestinal y mantener o mejorar el eje intestino-cerebro en seres humanos.

En una realización particular, la composición de la invención se usa para mantener o mejorar la salud intestinal y la salud inmunitaria en seres humanos.

65 En una realización particular adicional, la composición de la invención se usa para mantener o mejorar la salud intestinal y al menos una de la salud de la piel y la salud ósea en seres humanos, preferiblemente mantener o

mejorar la salud intestinal, la salud de la piel y la salud ósea en seres humanos.

En una realización particular adicional, la composición de la invención se usa para mantener o mejorar la salud intestinal y al menos uno de mantener o mejorar la salud del hígado y proteger a las células en seres humanos, preferiblemente mantener o mejorar la salud intestinal y la salud del hígado y proteger a las células en seres humanos.

La expresión "mantener o mejorar la salud intestinal", tal como se usa en el presente documento, significa preferiblemente proteger a las bacterias intestinales, promover el crecimiento de las bacterias intestinales, favorecer una flora intestinal saludable y/o acelerar el tiempo de tránsito intestinal. La expresión "mantener o mejorar la salud inmunitaria", tal como se usa en el presente documento, significa preferiblemente el mantenimiento de la función normal del sistema inmunitario. La expresión "mantener o mejorar la salud de la piel", tal como se usa en el presente documento, significa preferiblemente el mantenimiento de la piel normal. La expresión "mantener o mejorar la salud ósea", tal como se usa en el presente documento, significa preferiblemente el mantenimiento de huesos normales. La expresión "mantener o mejorar la salud del hígado", tal como se usa en el presente documento, significa preferiblemente el mantenimiento de la función hepática normal. La expresión "proteger a las células", tal como se usa en el presente documento, significa preferiblemente la protección de las células frente al estrés oxidativo.

La expresión "seres humanos", tal como se usa en el presente documento, incluye tanto hombres como mujeres. Pueden ser de cualquier edad. Preferiblemente, tienen 3 años o más, más preferiblemente 14 años o más, incluso más preferiblemente 18 años o más. Por ejemplo, pueden tener 25 años o más, 30 años o más, 40 años o más, 50 años o más, 60 años o más o 70 años o más. De manera particularmente preferida, tienen 50 años o más.

Según un aspecto particular, la invención se refiere a lactulosa, vitamina A, vitamina C y selenio para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal en seres humanos (preferiblemente para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal y la salud inmunitaria en seres humanos), en el que dichos componentes activos se administran en forma de una composición que comprende lactulosa, vitamina A, vitamina C y selenio, preferiblemente en las cantidades especificadas en el presente documento.

La vitamina A, la vitamina C y el selenio contribuyen a la función normal del sistema inmunitario.

Según un aspecto particular adicional, la invención se refiere a lactulosa, vitamina D, calcio, fósforo y zinc para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal en seres humanos (preferiblemente para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal y al menos uno (preferiblemente ambos) de la salud de la piel y la salud ósea en seres humanos), en el que dichos componentes activos se administran en forma de una composición que comprende lactulosa, vitamina D, calcio, fósforo y zinc, preferiblemente en las cantidades especificadas en el presente documento.

El zinc contribuye al mantenimiento de la piel normal. El calcio y el fósforo contribuyen al mantenimiento de huesos normales. La vitamina D contribuye a la utilización normal del calcio y el fósforo. La lactulosa mejora la absorción de calcio.

Según un aspecto particular adicional, la invención se refiere a lactulosa, vitamina E y colina para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal en seres humanos (preferiblemente para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal y al menos uno (preferiblemente ambos) de mantener o mejorar la salud del hígado y proteger a las células en seres humanos), en el que dichos componentes activos se administran en forma de una composición que comprende lactulosa, vitamina E y colina, preferiblemente en las cantidades especificadas en el presente documento.

La vitamina E contribuye a la protección de las células frente al estrés oxidativo. La colina contribuye al mantenimiento de la función hepática normal. La colina también actúa como factor lipotrópico; ayuda al hígado a procesar los lípidos y, por tanto, a prevenir la acumulación de lípidos en el hígado.

La composición de la invención se administra por vía enteral, en particular por vía oral.

Preferiblemente, la composición de la invención se administra en forma de un sólido. Por ejemplo, la composición de la invención puede administrarse en forma de polvo, gránulos, cristales o mezclas de los mismos.

Preferiblemente, la composición se proporciona en una unidad de dosis de 1,9-3,9 g, preferiblemente 2,0-3,7 g, más preferiblemente 2,1-3,5 g. Más preferiblemente, la composición se proporciona en una unidad de dosis de 1,9-6,5 g, preferiblemente 2,0-6,0 g, más preferiblemente 2,1-5,2 g.

Preferiblemente, la composición se proporciona en una unidad de dosis que proporciona 1,8-3,6 g, preferiblemente 1,9-3,4 g, más preferiblemente 2,0-3,2 g de lactulosa. Más preferiblemente, la composición se proporciona en una unidad de dosis que proporciona 1,8-5,5 g, preferiblemente 1,9-5,2 g, más preferiblemente 2,0-4,5 g de lactulosa.

Preferiblemente, la composición se administra diariamente en de 1 a 3, preferiblemente 1 ó 2, de manera particularmente preferible 1 unidad de dosis tal como se define en el presente documento.

- 5 Preferiblemente, la composición se administra semanalmente en de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 4, de manera particularmente preferible 1 ó 2, de manera particularmente más preferible 3 ó 4 unidades de dosis tal como se define en el presente documento.

Preparación de la composición de la invención.

- 10 La composición de la invención puede prepararse según métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la composición de la invención puede prepararse mezclando sus componentes. El experto en la técnica conoce las técnicas de mezclado adecuadas.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

15 Ejemplos

Ejemplo 1

- 20 Se preparó una composición para mantener o mejorar la salud intestinal en seres humanos (preferiblemente para mantener o mejorar la salud intestinal y la salud inmunitaria en seres humanos) mezclando sus componentes. La composición (peso total: 2,2 g) comprende los componentes enumerados en la siguiente tabla:

Componente	Cantidad
Lactulosa cristalina*	2,07 (94,1 % en peso)
Vitamina A (acetato de retinilo)	400 µg de RE
Vitamina C (ácido L-ascórbico)	80 mg
Selenio (añadido en forma de selenato de sodio)	55 µg de selenio
Dióxido de silicio (agente antiaglomerante)	0,5 % en peso
Aromatizante / aroma	1,0 % en peso
Extracto de jengibre + dióxido de silicio + maltodextrina	0,03 % en peso

- 25 *El 90 % en peso de la lactulosa cristalina usada en este ejemplo tiene un tamaño de partícula en el intervalo de desde 100 hasta 400 µm.

La composición se proporciona en un envase, más específicamente en una barra. La composición está en forma de un sólido y puede administrarse sin usar agua adicional. La composición se disuelve directamente en la boca, por ejemplo en la lengua.

Ejemplo 2

- 35 Se preparó una composición para mantener o mejorar la salud intestinal en seres humanos (preferiblemente para mantener o mejorar la salud intestinal, la salud de la piel y la salud ósea en seres humanos) mezclando sus componentes. La composición (peso total: 3,0 g) comprende los componentes enumerados en la siguiente tabla:

Componente	Cantidad
Lactulosa cristalina*	2,14 (71,3 % en peso)
Vitamina D ₃ (colecalférol)	5 µg
Calcio (añadido en forma de fosfato de dicalcio)	160 mg de calcio
Fósforo (añadido en forma de fosfato de dicalcio)	123,5 mg de fósforo
Zinc (añadido en forma de citrato de zinc)	10 mg de zinc
Dióxido de silicio (agente antiaglomerante)	0,4 % en peso
Sales de magnesio de ácidos grasos (agente antiaglomerante)	0,16 % en peso
Ácido cítrico (acidulante)	2,7 % en peso
Sucralosa (edulcorante)	0,1 % en peso
Aromatizante / aroma	0,7 % en peso

- 40 *El 90 % en peso de la lactulosa cristalina usada en este ejemplo tiene un tamaño de partícula en el intervalo de desde 100 hasta 400 µm.

La composición se proporciona en un envase, más específicamente en una barra. La composición está en forma de un sólido y puede administrarse sin usar agua adicional. La composición se disuelve directamente en la boca, por ejemplo en la lengua.

45

Ejemplo 3

Se preparó una composición para mantener o mejorar la salud intestinal en seres humanos (preferiblemente para mantener o mejorar la salud intestinal y la salud del hígado y proteger a las células en seres humanos) mezclando sus componentes. La composición (peso total: 3,4 g) comprende los componentes enumerados en la siguiente tabla:

Componente	Cantidad
Lactulosa cristalina*	3,06 (90 % en peso)
Vitamina E (acetato de DL-alfa-tocoferilo)	6 mg de alfa-TE
Colina (añadida en forma de bitartrato de colina)	82,5 mg de colina
Ácido cítrico (acidulante)	1,5 % en peso
Aromatizante / aroma	1,0 % en peso
Dióxido de silicio (agente antiaglomerante)	0,7 % en peso
Sales de magnesio de ácidos grasos (agente antiaglomerante)	0,16 % en peso

*El 90 % en peso de la lactulosa cristalina usada en este ejemplo tiene un tamaño de partícula en el intervalo de desde 100 hasta 400 μm .

La composición se proporciona en un envase, más específicamente en una barra. La composición está en forma de un sólido y puede administrarse sin usar agua adicional. La composición se disuelve directamente en la boca, por ejemplo en la lengua.

Ejemplo 4

Se preparó una composición para mantener o mejorar la salud intestinal en seres humanos (preferiblemente para mantener o mejorar la salud intestinal y la salud inmunitaria en seres humanos) mezclando sus componentes. La composición (peso total: 3,2 g) comprende los componentes enumerados en la siguiente tabla:

Componente	Cantidad
Lactulosa cristalina*	3,0 (94 % en peso)
Vitamina A (acetato de retinilo)	400 μg de RE
Vitamina C (ácido L-ascórbico)	80 mg
Selenio (añadido en forma de selenato de sodio)	55 μg de selenio
Dióxido de silicio (agente antiaglomerante)	0,5 % en peso
Aromatizante / aroma	0,9 % en peso
Extracto de jengibre + dióxido de silicio + maltodextrina	0,02 % en peso
Ácido cítrico (acidulante)	1,0 % en peso

*El 90 % en peso de la lactulosa cristalina usada en este ejemplo tiene un tamaño de partícula en el intervalo de desde 100 hasta 400 μm .

La composición se proporciona en un envase, más específicamente en una barra. La composición está en forma de un sólido y puede administrarse sin usar agua adicional. La composición se disuelve directamente en la boca, por ejemplo en la lengua.

Ejemplo 5

Se preparó una composición para mantener o mejorar la salud intestinal en seres humanos (preferiblemente para mantener o mejorar la salud intestinal y la salud del hígado y proteger a las células en seres humanos) mezclando sus componentes. La composición (peso total: 4,4 g) comprende los componentes enumerados en la siguiente tabla:

Componente	Cantidad
Lactulosa cristalina*	4,0 (91 % en peso)
Vitamina E (acetato de DL-alfa-tocoferilo)	6 mg de alfa-TE
Colina (añadida en forma de bitartrato de colina)	82,5 mg de colina
Ácido cítrico (acidulante)	1,2 % en peso
Aromatizante / aroma	0,8 % en peso
Dióxido de silicio (agente antiaglomerante)	0,7 % en peso
Sales de magnesio de ácidos grasos (agente antiaglomerante)	0,16 % en peso

*El 90 % en peso de la lactulosa cristalina usada en este ejemplo tiene un tamaño de partícula en el intervalo de desde 100 hasta 400 μm .

La composición se proporciona en un envase, más específicamente en una barra. La composición está en forma de

un sólido y puede administrarse sin usar agua adicional. La composición se disuelve directamente en la boca, por ejemplo en la lengua.

Ejemplo 6

Se preparó una composición (peso total: 2,2 g) que comprendía 2,07 g de lactulosa cristalina, 400 µg de RE de vitamina A (acetato de retinilo), 80 mg de vitamina C (ácido L-ascórbico) y 55 µg de selenio mezclando sus componentes. La composición se envasó en una barra y luego se almacenó a temperatura ambiente durante 14 meses. Después del almacenamiento, se analizó el contenido de vitamina A, vitamina C y selenio en la composición. Los resultados de esta prueba de estabilidad se muestran en la siguiente tabla:

Componente	Contenido* antes del almacenamiento (calculado)	Contenido* después del almacenamiento (analizado)
Vitamina A	18,2 mg	19,8 mg
Vitamina C	3,6 mg	3,5 mg
Selenio	2,5 mg	2,3 mg

*en 100 g de la composición.

Estos resultados demuestran que la composición es estable a temperatura ambiente durante al menos 14 meses.

Ejemplo 7

Se preparó una composición (peso total: 3,0 g) que comprendía 2,14 g de lactulosa cristalina, 160 mg de calcio, 123,5 mg de fósforo, 10 mg de zinc y 5 µg de vitamina D₃ (colecalfiferol) mezclando sus componentes. La composición se envasó en una barra y luego se almacenó a temperatura ambiente durante 11 meses. Después del almacenamiento, se analizó el contenido de calcio, fósforo, zinc y vitamina D₃ en la composición. Los resultados de esta prueba de estabilidad se muestran en la siguiente tabla:

Componente	Contenido* antes del almacenamiento (calculado)	Contenido* después del almacenamiento (analizado)
Calcio	5,3 g	5,1 g
Fósforo	4,1 g	4,5 g
Zinc	333 mg	346 mg
Vitamina D ₃	167 µg	179 µg

*en 100 g de la composición

Estos resultados demuestran que la composición es estable a temperatura ambiente durante al menos 11 meses.

Ejemplo 8

Se preparó una composición (peso total: 3,4 g) que comprendía 3,06 g de lactulosa cristalina, 6 mg de alfa-TE de vitamina E (acetato de DL-alfa-tocoferilo) y 82,5 mg de colina mezclando sus componentes. La composición se envasó en una barra y luego se almacenó a temperatura ambiente durante 11 meses. Después del almacenamiento, se analizó el contenido de vitamina A, vitamina C y selenio en la composición. Los resultados de esta prueba de estabilidad se muestran en la siguiente tabla:

Componente	Contenido* antes del almacenamiento (calculado)	Contenido* después del almacenamiento (analizado)
Vitamina E	176 mg	182 mg
Colina	2,4 g	2,3 g

*en 100 g de la composición

Estos resultados demuestran que la composición es estable a temperatura ambiente durante al menos 11 meses.

Ejemplo 9

Las composiciones según los ejemplos 4 y 5 se sometieron a una prueba de sabor y sensación en boca (11 participantes). Todos los participantes ingirieron las composiciones sin usar agua adicional y confirmaron que las composiciones se disuelven rápidamente cuando se colocan en la boca. Todos los participantes calificaron el sabor y la sensación en boca al menos como buenos.

Ejemplo 10

Se administró lactulosa cristalina diariamente durante 5 días al modelo intestinal TNO (TIM-2), un modelo *in vitro* del colon proximal. Se analizaron el consumo de NaOH, la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), la producción de amoníaco y la abundancia relativa de microbiota.

10.1 Materiales y métodos

Producto de prueba:

La sustancia administrada en este estudio fueron cristales de lactulosa (S.C.M. Società Chimica Mugello S.r.l., Vicchio, Italia). Los experimentos sin adición de lactulosa sirvieron como control negativo.

Condiciones intestinales del sistema TIM-2:

El modelo intestinal TNO (TIM-2) es un modelo dinámico *in vitro* del colon proximal. El sistema TIM-2 fue inoculado con una microbiota de colon de origen humano metabólicamente muy activa. En el sistema se simularon las siguientes condiciones normalizadas: temperatura corporal; pH en la luz del colon proximal (pH 5,8); suministro de un sustrato desde el "íleon" (SIEM; medio de eflujo de íleon normalizado); mezclado y transporte del contenido intestinal; anaerobiosis; absorción de agua y absorción de productos de fermentación, metabolitos y otros compuestos de bajo peso molecular (a través de una membrana semipermeable dentro del modelo de colon).

SIEM simula el material que pasa por la válvula ileocecal en seres humanos. Contenía los principales hidratos de carbono no digeribles (pectina, xilano, arabinogalactano, amilopectina, almidón) que se encuentran en una dieta occidental normal, así como proteínas (bactopeptona, caseína), bilis de buey, Tween 80, así como vitaminas y minerales. Se añadió SIEM al sistema a una velocidad de 2,5 ml/h y la velocidad del líquido de diálisis fue de 1,5 ml/min. Durante el experimento, el contenido intestinal se mezcló continuamente mediante los movimientos peristálticos del sistema TIM-2. Para simular el tránsito del quimo desde el colon proximal al distal, se retiraron 25 ml de la luz cada 24 h y se descartaron.

Antes de realizar cada experimento, el sistema fue inoculado con una microbiota normalizada de origen humano. Esta microbiota normalizada se preparó usando donaciones fecales de un grupo de 4 voluntarios sanos (3 mujeres, 1 hombre, de $38,8 \pm 3,9$ años; IMC (índice de masa corporal) de $24,2 \pm 1,5$ kg/m²). Los individuos firmaron su consentimiento informado antes de participar, no fumaban y no habían usado antibióticos, prebióticos, probióticos ni laxantes en el mes anterior a la donación de heces.

Al inicio del periodo de adaptación, se permitió que la microbiota se adaptara a las condiciones del modelo y al SIEM durante 16 h. Después del periodo de adaptación, comenzó el periodo de prueba de 120 h en el que se añadió lactulosa a TIM-2 una vez al día.

Adición del producto de prueba:

Se añadió lactulosa al sistema en dosis diarias de 2 g, 3 g, 4 g y 5 g de lactulosa. Cada dosis, así como el experimento de control, se estudió por duplicado (n = 2). El periodo de prueba de los experimentos de TIM-2 duró 120 h (5 días consecutivos).

Muestreo a partir de TIM-2:

Los metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el amoníaco producidos en TIM-2 se eliminaron continuamente de la luz mediante una unidad de membrana semipermeable. Este dializado se recogió al inicio del periodo de prueba y después de 24, 48, 72, 96 y 120 h.

Al comienzo y al final del experimento (t = 0 h y t = 120 h) se usaron muestras lumbales para investigar la composición de la microbiota. Las muestras se ultracongelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a ≤ -72 °C hasta su análisis.

Uso de hidróxido de sodio (pH):

El pH se mantuvo en un valor de 5,8 mediante valoración automática con NaOH 2 M y se monitorizó el consumo de NaOH.

Ácidos grasos de cadena corta (AGCC):

Las fracciones lumbales y de dializado de TIM-2 se analizaron mediante cromatografía de gases para AGCC (acetato, propionato y butirato). Se usaron directamente muestras de dializado. Las muestras lumbales se centrifugaron (12.000 rpm a 4 °C durante 10 min).

Amoniaco:

Las muestras para el análisis de amoniaco se centrifugaron tal como se describió anteriormente. El amoniaco se determinó basándose en la reacción de Berthelot.

Secuenciación del amplicón de ADNr 16S:

La población bacteriana en las muestras de TIM-2 se analizó usando secuenciación de nueva generación. Se aisló el ADN total de las muestras lumbales de TIM-2 recogidas al inicio (t = 0 h) y al final (t = 120 h) de los experimentos. Para determinar la recuperación de ADN bacteriano a partir de las muestras, se usó una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) usando cebadores específicos para el gen bacteriano de ARNr 16S. Los cambios en la composición de la microbiota se analizaron usando secuenciación masiva del amplicón de ADNr 16S V4. El procesamiento de los datos de secuenciación se realizó usando el programa Mothur.

10.2 Resultados y discusión

Uso de hidróxido de sodio:

La adición de lactulosa en diferentes dosis durante el periodo de prueba mostró un mayor uso de NaOH dependiente de la dosis durante los experimentos de TIM-2, tal como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Consumo acumulado de hidróxido de sodio en ml durante las ejecuciones de TIM-2 (media de n = 2)

	Control	2 g de lactulosa	3 g de lactulosa	4 g de lactulosa	5 g de lactulosa
0 h	19	19	20	20	18
24 h	48	58	65	72	69
48 h	71	89	105	113	117
72 h	90	115	136	151	157
96 h	107	139	169	185	193
120 h	125	162	202	223	223

Marcadores de fermentación sacarolítica - Producción de AGCC:

La tabla 2a muestra la producción total acumulada de AGCC (acetato, propionato y butirato) durante el periodo de prueba de 120 h en TIM-2. Todas las diferentes dosis de lactulosa muestran una mayor producción de AGCC en comparación con el control. La tabla 2b muestra la producción acumulada de butirato durante el periodo de prueba de 120 h en TIM-2.

Tabla 2a: Producción acumulada de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) totales en mmol en ejecuciones de TIM-2 (media de n = 2). Los valores al inicio del periodo de prueba se establecieron en cero.

	Control	2 g de lactulosa	3 g de lactulosa	4 g de lactulosa	5 g de lactulosa
0 h	0	0	0	0	0
24 h	62	85	85	97	84
48 h	129	163	175	216	214
72 h	194	234	256	310	309
96 h	257	318	340	405	430
120 h	320	403	427	500	520

Tabla 2b: Producción acumulada de butirato en mmol en ejecuciones de TIM-2 (media de n = 2). Los valores al inicio del periodo de prueba se establecieron en cero.

	Control	2 g de lactulosa	3 g de lactulosa	4 g de lactulosa	5 g de lactulosa
0 h	0	0	0	0	0
24 h	7	14	12	12	8
48 h	18	27	27	30	29
72 h	31	39	40	47	53
96 h	44	52	54	70	84
120 h	58	69	68	93	118

La lactulosa aumentó los niveles de AGCC y butirato. El butirato se usa preferiblemente como fuente de energía por la mucosa intestinal. Además, el butirato tiene un efecto antiinflamatorio con respecto a las citocinas e inhibe la producción de especies reactivas del oxígeno.

Marcadores de fermentación proteolítica - Producción de amoníaco:

Se midió la cantidad total de amoníaco y se muestra en la tabla 3. Con dosis crecientes de lactulosa hubo una disminución de la producción media de amoníaco.

- 5 Tabla 3: Producción acumulada de amoníaco en mmol durante el periodo de prueba de 120 h en ejecuciones de TIM-2 (media de n = 2)

	Control	2 g de lactulosa	3 g de lactulosa	4 g de lactulosa	5 g de lactulosa
0 h	0	0	0	0	0
24 h	10	9	9	6	5
48 h	31	29	26	15	12
72 h	55	48	45	25	22
96 h	82	68	64	38	32
120 h	108	88	85	51	41

La lactulosa disminuyó los niveles de amoníaco.

10

Composición de la microbiota:

El análisis con secuenciación masiva del amplicón de ADNr 16S V4 dio como resultado una descripción general de la abundancia relativa de los géneros bacterianos *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en las muestras lumbales de microbiota recogidas a partir de los experimentos de TIM-2 después de 120 h de exposición a las diferentes condiciones de prueba. Las abundancias a nivel de género para las condiciones de control y de prueba después de 120 h en TIM-2 se muestran en la tabla 4. La lactulosa aumentó la abundancia de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, lo que indica un efecto prebiótico.

15

- 20 Tabla 4: Número promedio de los géneros bacterianos *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* después de 120 h de exposición en TIM-2

	Control	2 g de lactulosa	3 g de lactulosa	4 g de lactulosa	5 g de lactulosa
<i>Bifidobacterium</i>	28.345	24.781	17.424	135.876	116.792
<i>Lactobacillus</i>	82	1.623	1.504	12.047	912

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende
 - a) el 60-99 % en peso de lactulosa, basado en el peso total de la composición;
 - b) al menos una vitamina seleccionada de vitamina A, vitamina C, vitamina D y vitamina E; y
 - c) al menos un miembro del grupo que consiste en calcio, fósforo, zinc, selenio y colina,en la que la composición está en forma de un sólido, y
en la que al menos el 88 % en peso de la lactulosa tiene un tamaño de partícula en el intervalo de desde 100 hasta 400 μm .
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el peso total de la composición es de 1,9-6,5 g, preferiblemente de 2,0-6,0 g, más preferiblemente de 2,1-5,2 g.
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que el peso total de la composición es de 1,9-3,9 g, preferiblemente de 2,0-3,7 g, más preferiblemente de 2,1-3,5 g.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende
 - b1) 90-220 μg de RE, preferiblemente 100-200 μg de RE, más preferiblemente 115-188 μg de RE de vitamina A por g de la composición;
 - b2) 10-55 mg, preferiblemente 15-45 mg, más preferiblemente 20-38 mg de vitamina C por g de la composición; y
 - c4) 10-40 μg , preferiblemente 12-30 μg , más preferiblemente 15-26 μg de selenio por g de la composición.
5. Composición según la reivindicación 4, en la que el peso total de la composición es de 1,9-6,5 g, preferiblemente de 2,0-6,0 g, más preferiblemente de 2,1-5,2 g, de manera particularmente preferible de 3,0-3,5 g.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende
 - b3) 1,1-2,5 μg , preferiblemente 1,4-2,1 μg , más preferiblemente 1,6-1,8 μg de vitamina D por g de la composición;
 - c1) 40-70 mg, preferiblemente 48-62 mg, más preferiblemente 52-56 mg de calcio por g de la composición;
 - c2) 25-60 mg, preferiblemente 35-50 mg, más preferiblemente 40-43 mg de fósforo por g de la composición; y
 - c3) 2,5-4,8 mg, preferiblemente 2,8-4,0 mg, más preferiblemente 3,2-3,5 mg de zinc por g de la composición.
7. Composición según la reivindicación 6, en la que el peso total de la composición es de 2,6-3,5 g, preferiblemente de 2,8-3,3 g, más preferiblemente de 2,9-3,1 g.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende
 - b4) 1,0-2,6 mg, preferiblemente 1,1-2,2 mg, más preferiblemente 1,2-1,9 mg de alfa-TE de vitamina E por g de la composición; y
 - c5) 12-118 mg, preferiblemente 15-30 mg, más preferiblemente 17-26 mg de colina por g de la composición.
9. Composición según la reivindicación 8, en la que el peso total de la composición es de 3,0-6,5 g, preferiblemente de 3,2-6,0 g, más preferiblemente de 3,3-5,2 g, de manera particularmente preferible de 4,1-4,8 g.
10. Unidad de dosis que comprende una composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Unidad de dosis según la reivindicación 10 que comprende una composición tal como se define en una

cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 6 u 8 que proporciona 1,9-6,5 g, preferiblemente 2,0-6,0 g, más preferiblemente 2,1-5,2 g de la composición tal como se define en una cualquiera de reivindicaciones 1, 4, 6 u 8.

- 5 12. Unidad de dosis según la reivindicación 10 u 11 que comprende una composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 6 u 8 que proporciona 1,9-3,9 g, preferiblemente 2,0-3,7 g, más preferiblemente 2,1-3,5 g de la composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 6 u 8.
- 10 13. Unidad de dosis según la reivindicación 10 que comprende una composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 6 u 8, que proporciona 1,8-5,5 g, preferiblemente 1,9-5,2 g, más preferiblemente 2,0-4,5 g de lactulosa.
- 15 14. Unidad de dosis según la reivindicación 10 u 11 que comprende una composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 6 u 8 que proporciona 1,8-3,6 g, preferiblemente 1,9-3,4 g, más preferiblemente 2,0-3,2 g de lactulosa.
- 20 15. Composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el mantenimiento o la mejora de la salud intestinal en seres humanos.